



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

TITULO:

**COMPARACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON
^{99m}Tc-MIBI EN EL HIPERPARATIROIDISMO
SECUNDARIO MEDIANTE LA INTERVENCIÓN
FARMACOLÓGICA CON INHIBIDORES DE LA BOMBA
DE PROTONES.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE:**

MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLÓGÍA MOLECULAR

PRESENTA:

DR. BRANDON EMMANUEL VÁZQUEZ CASTILLO

TUTOR PRINCIPAL

DR. JUAN SOTO ANDONAEGUI

CO – TUTOR

M. EN C. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**COMPARACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON ^{99m}Tc-MIBI EN EL
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO MEDIANTE LA INTERVENCIÓN
FARMACOLÓGICA CON INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.**



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ
CO - TUTOR
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA NUCLEAR
E IMAGINOLOGÍA MOLECULAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. JUAN SOTO ANDONAEGUI
TUTOR
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Lunes, 06 de junio de 2022**

Dr. JUAN SOTO ANDONAEGUI

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPARACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON 99mTc-MIBI EN EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO MEDIANTE LA INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA CON INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO:**

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-079

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Juan Soto quien con su orientación y paciencia este trabajo no hubiera sido posible, sus consejos siempre fueron útiles para la realización de este escrito. Muchas gracias por todo su apoyo no solo en la redacción y realización de esta tesis, sino también muchas gracias por haber sido un profesor tan dedicado en la enseñanza en mi formación como residente.

Al Dr. Jorge González quien me ofreció su consejería en todo momento para la realización de este proyecto que finalmente se consolidó en este escrito, y a todas sus enseñanzas y apoyo brindado en los tres años como residente, muchísimas gracias.

A mi familia, por haber sido mi soporte en estos años de residencia, a pesar de la distancia, siempre estuvieron allí. Sus palabras de aliento no dejaron que me rindiera en este proceso de mi especialización.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres, José Vázquez y Gloria Castillo, a mis hermanos Roberto, Robson, Edson y Giovana, a quienes amo tanto.

LISTA DE ABREVIATURAS

^{11}C	Carbono-11
^{123}I	Yodo-123
^{201}Tl	Talio-201
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Tecnecio-99 metaestable
$^{99\text{m}}\text{TcNaO}_4$	Pertenectato
ATP	Trifosfato de adenosina
CT-4D	Tomografía multifase
D3	Colecalciferol
ERC	Enfermedad renal crónica
FGF 23	Factor de crecimiento fibroblástico 23
GP	Proteína transmembranal
gp-P	Glucoproteína P
HPTS	Hiperparatiroidismo secundario
IC ₅₀	Concentración inhibitoria media máxima
IGF – 1	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
kD	KiloDalton
keV	Kiloelectronvoltio
MBq	Megabequerelio
MDR	Multidrogorresistente
MIBI	Hexakis-2-metoxi-2-isobutil isonitrilo
mSv	Milisievert
OPG	Osteoprotegerina
PET/CT	Tomografía por emisión de positrones / Tomografía computarizada
PTH	Paratohormona
RANK	Receptor activador del factor nuclear B
RANKL	Ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B
RMN	Resonancia magnética nuclear
SPECT/CT	Tomografía computada por emisión de fotón único / tomografía computada
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE

TEMA		PÁGINA
1	RESUMEN	7
2	MARCO TEÓRICO	9
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
4	JUSTIFICACIÓN	30
5	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
6	HIPÓTESIS	31
7	OBJETIVOS	32
8	PACIENTES Y MÉTODOS	32
9	DISEÑO DEL ESTUDIO	32
10	CRITERIOS DE SELECCIÓN	34
11	TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
12	DEFINICIÓN DE VARIABLES	35
13	CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
14	RESULTADOS	42
15	DISCUSIÓN	48
16	CONCLUSIÓN	51
17	BIBLIOGRAFÍA	51
18	ANEXOS	58

1. RESUMEN

Introducción: El SPECT/CT con ^{99m}Tc – MIBI es el estudio de medicina nuclear indicado para la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante. Existen tres tipos de hiperparatiroidismo: primario, secundario y terciario. El hiperparatiroidismo secundario es resultado del desequilibrio del metabolismo del calcio por la deficiencia de vitamina D por falta de activación del 25-hidroxi-colecalciferol a 1,25-dihidroxi-colecalciferol en el riñón e hiperfosfatemia en la insuficiencia renal crónica. La sensibilidad del SPECT/CT con ^{99m}Tc – MIBI en el hiperparatiroidismo secundario es de alrededor del 50%. Uno de los factores que condicionan la baja sensibilidad del método de estudio es la sobreexpresión de la *glucoproteína P* la cual condiciona una depuración rápida del radiofármaco en el tejido paratiroideo hiperfuncionante ocasionando falsos negativos. Se ha reportado que los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol tiene función de sustrato y de inhibidor de la glucoproteína P, por lo que se presume que el uso de este medicamento en la preparación del paciente para el SPECT/CT ^{99m}Tc - MIBI podría incrementar la sensibilidad del método diagnóstico.

Objetivo: Evaluar la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI en la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con hiperparatiroidismo secundario mediante la intervención farmacológica con omeprazol.

Pacientes y métodos: Se incluyeron a pacientes con el diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo secundario, lo cuales contaban con estudio previo SPECT/CT ^{99m}Tc – MIBI con resultado negativo; Se les realizó el SPECT/CT ^{99m}Tc – MIBI con premedicación con 40 mg de omeprazol y se recabaron datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos.

Análisis estadístico: Se utilizó el paquete estadístico SPSS 23. Se obtuvieron medidas de tendencia central con curvas de desviación estándar. Se uso prueba de chi – cuadrada para variables nominales. Para evaluar normalidad de variables cuantitativas se usó la prueba de Shapiro – Wilk, los valores con normalidad no paramétrica fueron valorados con prueba de U de Mann -Whitney.

Resultados: Se incluyeron a 8 pacientes con resultado previo negativo, los cuales 6 (75%) mostraron positividad y localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante, Se observó que valores de PTH > 600 pg/mL ($p = 0.46$) se relacionan a positividad en el SPECT/CT con estímulo farmacológico con omeprazol.

Conclusión: La intervención con omeprazol incrementa la sensibilidad del SPECT/CT con ^{99m}Tc – MIBI para la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante en el hiperparatiroidismo secundario con SPECT/CT previo negativo.

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Vázquez
Apellido materno	Castillo
Nombre (s)	Brandon Emmanuel
Teléfono	(044) 8110038433
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina Nuclear e Imagenología Molecular
No. de cuenta	520213179
Correo electrónico	b.vazquezcastillo@gmail.com
DATOS DE LOS TUTORES	
Tutor principal	Dr. Juan Soto Andonaegui. Especialista en Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Alta Especialidad en PET/CT. Médico adscrito y profesor adjunto del Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Teléfono: (044) 5543409711. e – mail: nucleardr@hotmail.com
Co – Tutor	Dr. Jorge Iván González Díaz. Especialista en Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Alta Especialidad en PET/CT. Maestría en Ciencias Médicas Profesor titular de la Especialidad de Medicina Nuclear y jefe del servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 56276900 extensión 21306 e – mail: drjorgeivan81@gmail.com
DATOS DE TESIS	
Título	COMPARACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON ^{99m} Tc-MIBI EN EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO MEDIANTE LA INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA CON INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.
No. Páginas	60 páginas
Año	2022
No. de Registro	R-2022-3601-079

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

La enfermedad renal crónica se asocia con una desregulación del metabolismo mineral que se manifiesta por una combinación de anormalidades bioquímicas en los niveles séricos de calcio, fosfato, parathormona (PTH) y el metabolismo de la vitamina D (1). El hiperparatiroidismo secundario es una condición caracterizada por la secreción inapropiada de la PTH secundario a un desorden metabólico causado por hipocalcemia e hiperfosfatemia, y por otro lado existe una disminución de 1,25 (OH) vitamina D la cual regula la secreción de la PTH. El hiperparatiroidismo secundario consiste en el incremento de la secreción de PTH debido a una hiperplasia generada por la disminución del calcio sérico, hiperfosfatemia y disminución de la vitamina D en su forma activa; y al mismo tiempo, el incremento de la PTH sérica incrementa la concentración sérica de calcio por el incremento de la resorción ósea, absorción intestinal y reabsorción tubular del calcio (2).

El hiperparatiroidismo secundario en un estado crónico puede causar alteraciones en el recambio óseo, así como calcificaciones viscerales o en vasos sanguíneos, la cual es responsable en el incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular del paciente (3).

A pesar de los avances en el tratamiento médico del hiperparatiroidismo secundario, el tratamiento quirúrgico es necesario, en especial en casos refractarios al tratamiento médico. El trasplante renal es una alternativa terapéutica aunque se puede observar la persistencia de hiperparatiroidismo (4).

2.2. Generalidades del hiperparatiroidismo secundario

2.2.1. Etiología

El hiperparatiroidismo secundario está fuertemente asociado a la enfermedad renal crónica. El riñón debido a su deterioro ya no puede metabolizar la vitamina D inactiva (25-OH-colecalciferol) a su forma activa (1,25-OH-colecalciferol). La

vitamina D en su forma activa juega un rol importante en la absorción intestinal del calcio, mediante la sobreexpresión de la calbindina, una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales, esta se localiza en el borde de cepillo de las células de la luz intestinal permitiendo el desplazamiento del calcio hacia el interior del citoplasma celular para que, posteriormente este calcio se transporte hacia la membrana basolateral del enterocito y después al torrente sanguíneo por difusión facilitada. Asimismo, la vitamina D activa juega un rol importante en la reabsorción del calcio sérico en el túbulo contorneado proximal (5).

Una absorción intestinal reducida del calcio resulta en una concentración sérica disminuida de calcio, aunado al incremento del fosfato sérico por disminución de su eliminación por la falla renal, incentiva en el incremento de la secreción de la PTH. Una estimulación prolongada tiene como consecuencia hiperplasia de las glándulas paratiroideas (5).

2.2.2. Epidemiología

Las causas más comunes del hiperparatiroidismo secundario es la deficiencia de vitamina D y la enfermedad renal crónica. La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a aproximadamente al 15% de la población en EE. UU. En la ERC es común observar niveles elevados de PTH y existe una fuerte correlación entre la prevalencia y el estadio de la ERC, con incremento en la prevalencia conforme progresa la ERC (6).

2.2.3. Fisiopatología

El hueso es un tejido conectivo especializado fortalecido por cristales de hidroxiapatita, una forma de fosfato de calcio. La homeostasis del hueso está regulada por tres tipos diferentes de células: osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. Los osteoblastos son responsables de la formación de hueso y la secreción de matriz ósea no mineralizada. La activación de los receptores de PTH, 1,25 (OH) D₃, hormona de crecimiento y estrógenos en la superficie de los

osteoblastos conduce a la proliferación del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), una hormona autocrina crucial que impulsa el crecimiento postnatal (7).

Los osteoclastos son estimulados indirectamente por la PTH a través de los osteoblastos para liberar fosfato de calcio del hueso y están regulados por el sistema ligando del receptor nuclear del activador del receptor/osteoprotegerina (OPG/RANKL). Los osteoblastos expresan RANKL, que se une a RANK en la superficie de los precursores de los osteoclastos, induciendo su maduración. Cuando el receptor señuelo OPG es secretado por los osteoblastos, se une a RANK-L con mayor afinidad que a RANK, evitando la resorción ósea excesiva. Por el contrario, la secreción disminuida de OPG aumenta la estimulación de los osteoclastos. Además, los osteocitos, la forma diferenciada de los osteoblastos, secretan varias hormonas (p. Ej., FGF23 y esclerostina) y expresan proteínas de la matriz que regulan la remodelación ósea-mineral (7).

La hiperplasia paratiroidea es resultado de la hipocalcemia crónica generada por la enfermedad renal crónica. Los niveles elevados de la PTH actúan sobre el tracto digestivo aumentando la absorción del calcio y el fosfato; otra acción de la parathormona es la resorción ósea que libera al torrente sanguíneo calcio iónico y fosfato; asimismo, juega un papel importante en la activación de la vitamina D, la cual regula la absorción intestinal del calcio, así como su reabsorción en el túbulo contorneado proximal. La vitamina D suprime la secreción de la PTH y regula los niveles de calcio y fosfato sérico (8).

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) es secretado por los osteocitos y está implicado en la homeostasis del fosfato por medio del aumento del aclaramiento en los túbulos renales. El FGF-23 también inhibe la actividad de la alfa-1-hidroxilasa, y, por lo tanto, inhibe la activación de la vitamina D. Por lo tanto el FGF-23 regula indirectamente la PTH por medio de la regulación del metabolismo de la vitamina D y los fosfatos (8).

En la ERC, la disminución de la tasa de filtrado glomerular permite el incremento de la secreción de la PTH, la baja en el filtrado glomerular disminuye el aclaramiento del fosfato, elevando los niveles del mismo causando una hiperfosfatemia que

estimula a las células principales de las glándulas paratiroides, asimismo, la hiperfosfatemia origina un estado de hipocalcemia por la formación de complejos fosfato-calcio, además de estimular la FGF-23 e incrementar la concentración de la PTH (8).

2.2.4. Manifestaciones clínicas

Aún en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, el hiperparatiroidismo secundario es una entidad silenciosa. Entre las manifestaciones más frecuentes en estos pacientes son las fracturas por fragilidad, incrementando el riesgo hasta 3.7 veces en aquellos pacientes que están en tratamiento reconstitutivo (9).

El HPTS causa la calcificación de los vasos coronarios y vasos periféricos (los cuales propician eventos isquémicos cardiovasculares y falla cardíaca); esto último a expensas de mayor estrés endotelial, que predispone la calcificación de la capa íntima y media vascular. La calcificación de la íntima por la ERC toma la forma de calcificación de la placa de aterosclerosis por aumento de osteoclastos en la capa neointima. Este tipo de calcificación se relaciona con las células musculares pequeñas y las células mesenquimales. La calcificación de la capa vascular media también se ha correlacionado con la transición condro-oseo de las células del músculo vascular liso (10).

Otra manifestación menos común en pacientes con ERC es la calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificada, se manifiesta como necrosis y úlceras severas difíciles de sanar. Se tiene una relación muy estrecha con niveles elevados de PTH, y la paratiroidectomía está relacionado con disminución de la mortalidad de este cuadro clínico; no obstante no existe mejoría en cuanto a la mejoría de la calcificación vascular y de tejidos blandos (11).

2.2.5. Tratamiento

2.2.5.1. Manejo de la hiperfosfatemia

El objetivo es controlar los niveles séricos de fosfato. En estadios 2, 3 y 4 de la ERC, una dieta baja en fosforo es suficiente para mantener la fosfatemia en niveles adecuados. Para dicho fin se requiere una dieta estricta en el consumo de proteínas. Conforme la hiperfosfatemia se hace presente de manera persistente, se debe iniciar con quelantes de fosfato como el carbonato cálcico y acetato cálcico; otros agentes no cálcicos que se pueden administrar son el citrato férrico. Un efecto adverso del uso de quelantes cálcicos es la hipercalcemia (12).

2.2.5.2. Análogos de vitamina D

El calcitriol es un activador del receptor de vitamina D para su uso en el control de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal. Disminuye el recambio óseo, previniendo la osteítis fibrosa en pacientes en hemodiálisis. El calcitriol es el agente más común para regular la PTH en pacientes con HPTS (13).

2.2.5.3. Calcimiméticos

El cinacalcet actúa como un calcimimético alostérico que se une al receptor acoplado a proteína G, el cual activa el receptor sensor de calcio. El uso prolongado de calcimiméticos reduce el recambio óseo en la enfermedad renal terminal, asimismo, reduce el riesgo de muerte cardiovascular, fracturas patológicas. Los efectos adversos del cinacalcet son las náuseas y el vómito (14).

El Etelcalcetida es otro agente calcimimético que reduce los niveles de PTH en pacientes en hemodiálisis, siendo más efectivo que el cinacalcet sin generar náuseas o vómito. El paracalcitol es un análogo selectivo de la vitamina D, tiene acción limitada en los receptores de vitamina D en hueso e intestino, pero se ha observado que disminuye los niveles de PTH (15).

2.2.5.4. Paratiroidectomía

La mayoría de los pacientes que se someten a la paratiroidectomía son aquellos con ERC avanzada, por lo común, en diálisis; por lo que la progresión de la enfermedad renal refleja la gravedad del HPTS; no obstante; la ERC en estadio V no es indicación para el tratamiento quirúrgico. La opción quirúrgica se considera cuando el manejo médico con calcimiméticos y la corrección de la hipocalcemia, hiperfosfatemia y la deficiencia de vitamina D fracasan. En este punto se considera que se padece de hiperparatiroidismo refractario (16).

La arteriopatía urémica cálcica, o calcifilaxis es una condición poco común, observada en su mayoría en pacientes en tratamiento reemplazativo, suelen presentar úlceras cutáneas necróticas y se asocia a un pobre pronóstico. Algunos estudios han evaluado el rol de la paratiroidectomía en el tratamiento de la calcifilaxis, reportándose una disminución en el deterioro de las lesiones pero sin impacto significativo en la mortalidad (17).

2.2.5.4.1. Planeación preoperatoria.

El diagnóstico del HPTS es bioquímico y no requiere de estudios de imagen para su confirmación; sin embargo; estos últimos son de importancia para la planeación del abordaje quirúrgico, en particular en casos donde se sospecha de glándula paratiroides ectópica como el origen del cuadro clínico. Los estudios de imagen más comunes son la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi, el estudio híbrido de SPECT/CT con ^{99m}Tc -sestamibi y el ultrasonido (18,19).

2.2.5.4.2. Abordaje quirúrgico

Dado que las 4 glándulas se encuentran hiperplásicas en el HPTS, se prefiere una disección de cuello bilateral. Se tiene la opción de realizar una paratiroidectomía subtotal, o una paratiroidectomía total más autotrasplante. La paratiroidectomía con autotrasplante tiene la ventaja de una fácil reintervención en caso de enfermedad persistente; en este procedimiento, la glándula paratiroidea seleccionada para

autotrasplante es fragmentada y posteriormente reimplantada en uno de los brazos (5).

2.3. Abordaje diagnóstico en el hiperparatiroidismo secundario

2.3.1. Diagnóstico bioquímico

El hiperparatiroidismo se diagnostica en presencia de hipercalcemia y un nivel de PTH elevado, es esencial corroborarlo con una corrección de calcio sérico con albumina o un calcio ionizado. Asimismo, se debe correlacionar con los niveles de vitamina D y fosfato sérico para determinar el tipo de hiperparatiroidismo (20).

2.3.2. Diagnóstico por imagen

2.3.2.1. Ultrasonido

En una exploración habitual, las glándulas paratiroides no son observables; sin embargo; cuando se está frente a un adenoma o hiperplasia paratiroidea, son detectables por su mayor tamaño y su disminución en su ecogenicidad. Normalmente un adenoma o hiperplasia paratiroidea se aprecia como una imagen ovoidea e hipoecogénica, o una lesión sólida lobulada con una capsula ecogénica bien circunscrita. Algunas lesiones paratiroides, en especial aquellas grandes pueden cursar con degeneración quística, depósito de grasa, fibrosis, calcificación o hemorragia. Cuando se utiliza el ultrasonido Doppler, los adenomas tienen una vascularidad con un patrón de anillo o arco. En ocasiones, se puede identificar un vaso arterial entrando a una glándula paratiroidea elongada, hallazgo conocido como signo de la arteria polar. Este hallazgo permite diferenciar de las glándulas paratiroides de los ganglios linfáticos (21).

Ventajas:

- Estudio libre de radiación ionizante o administración de contraste.

- No invasivo, rápido y económico.
- La capacidad de evaluar la glándula tiroides.
- Puede ser realizada por el cirujano, antes o durante la cirugía.
- El ultrasonido se puede usar para realizar una biopsia de aspirado con aguja fina en ciertos casos.

Limitaciones

- Nódulos tiroideos y nódulos linfáticos pueden confundirse con adenomas, asimismo, la presencia de nódulos tiroideos reduce la sensibilidad del estudio.
- Imposibilidad de visualizar adenomas localizados en el mediastino, o retroesofágicos o retrofaríngeos donde el aire y hueso no permite la visualización pertinente de estas zonas.
- La sensibilidad para glándulas paratiroides pequeñas y enfermedad multiglandular es baja.
- La complejión física de los pacientes es una variante para considerar en el ultrasonido, principalmente en pacientes obesos, condición que reduce la sensibilidad del estudio.

La sensibilidad y especificidad es del 76.4% y 78.5 respectivamente (22).

2.3.2.2. Tomografía axial computarizada 4D (CT-4D)

La tomografía multifase, también conocida como CT-4D, es una técnica relativamente nueva para la visualización prequirúrgica de los adenomas paratiroides, siendo el estudio de segunda o tercera línea, dependiendo de la institución.

El nombre de CT-4D se origina a partir del número de fases, normalmente son 3, la cuarta dimensión es el transcurso del tiempo de estas. La fase inicial del protocolo de 3 fases es la fase simple, que se extiende desde el hueso hioides a las clavículas,

el propósito de esta fase es poder diferenciar el tejido paratiroideo el cual es hipodenso en relación con el tejido tiroideo. Se administra contraste intravenoso con un flujo de 4 ml/s, tomándose la segunda imagen a los 25 y 80 segundos posteriores a la administración endovenosa del contraste. Estas fases (arterial y venosa) son adquiridas desde el ángulo de la mandíbula a la carina para incluir potencial tejido paratiroideo ectópico (21).

Las características imagenológicas de un adenoma o hiperplasia paratiroidea son la de tejido blando hipodenso en la fase simple, con realce en la fase arterial y lavado parcial o completo en la fase venosa. Este patrón de realce permite diferenciar lesiones paratiroideas de ganglios linfáticos, los cuales estos últimos presentan un patrón de reforzamiento progresivo. Otros patrones que se pueden presentar son el “vaso polar” y la degeneración quística interna. El vaso polar en las imágenes de CT es el análogo del hallazgo por ultrasonido (un vaso o arteria ensanchada que accede a una glándula paratiroidea alargada) (21). La sensibilidad de esta técnica de estudio es el 71% con una especificidad del 100% (23).

Ventajas

- Adquisición rápida, por lo que la CT-4D es menos sensible al artefacto de movimiento en comparación con la resonancia magnética.
- Provee más información anatómica en relación con otras modalidades.
- Hay literatura que sugiere una mejor sensibilidad en comparación con otras modalidades de estudio (ultrasonido, gammagrafía planar), en especial para glándulas pequeñas y enfermedad multiglandular.

Desventajas

- La dosis de radiación utilizando un protocolo estándar de 3 fases resulta en una dosis efectiva de 28 mSv, la cual es más del doble de una gammagrafía, con un incremento de incidencia de cáncer a lo largo de la vida de 0.52%.

- La administración de contraste intravenoso conlleva el riesgo de nefrotoxicidad por contraste y alergia al medio de contraste.
- Artefactos relacionados a metales o material de contraste concentrado en las venas del cuello pueden dificultar visualización de lesiones pequeñas.

Últimamente la CT-4D se ha cuestionado por su dosimetría. Se ha sugerido la eliminación de la fase simple, lo cual impactaría en la sensibilidad y precisión en la identificación y localización de las lesiones, la razón de esto es que hasta el 20% no exhibe el típico patrón de realce que se podría pasar por alto en un estudio de dos fases. Esta preocupación es en particular común para lesiones pequeñas (21).

2.3.2.3. Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética como estudio de imagen en la localización de tejido paratiroideo ha sido limitado. Actualmente permanece como un estudio de segunda o tercera línea, reservado para casos de reintervención quirúrgica o como de apoyo para otras modalidades de estudio. La sensibilidad de la RMN es variable, rondando entre el 43 al 94%.

El tejido paratiroideo adenomatoso o hiperplásico es hiperintenso en secuencia T2, el cual se manifiesta con apariencia homogénea o marmoleado, en secuencia T1, las lesiones paratiroideas son de intensidad baja a intermedia. La presencia de hemorragia remota o fibrosis pueden reducir la intensidad en secuencias T1 y T2, mientras que una hemorragia reciente puede resultar en incremento de la intensidad en ambas secuencias (21). La sensibilidad de esta modalidad de estudio ronda entre el 42- 53% para HPTS (24).

Ventajas

- Estudio que carece de radiación ionizante.
- Información anatómica superior en relación con otros métodos de imagen.

- La administración de contraste intravenoso no es necesario, por lo que esta técnica se puede usar en mujeres embarazadas, en pacientes con deterioro renal, alergia al contraste.

Desventajas

- Costo elevado y disponibilidad limitada.
- Contraindicada en pacientes con implantes metálicos no compatibles con la RMN.
- Escasa especificidad de las características imagenológicas para determinar lesiones paratiroides de nódulos linfáticos y nódulos tiroideos.

2.3.2.4. Medicina nuclear

Se basa en el uso de un radiofármaco que es captado por el tejido paratiroideo hiperfuncionante. Los radiofármacos utilizados para este fin son el ^{99m}Tc -Sestamibi y ^{99m}Tc -tetrofosmin. El mecanismo de captación consiste en la aglomeración del radiofármaco en la mitocondria por medio de cargas. La gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi (o MIBI) se puede realizar como un estudio de doble fase, o con doble isótopo en fase única.

El radiofármaco más utilizado con este fin es el Hexakis-2-metoxi-2-isobutil isonitrilo marcado con ^{99m}Tc , con una vida media de 6 horas y un fotopico de 140 keV, siendo ideal para las gammacámaras actuales hablando de sensibilidad. Además, de su fácil disponibilidad en cualquier servicio de medicina nuclear y su facilidad de formar ligandos estables en diferentes estados de oxidación. El ^{99m}Tc -MIBI es un complejo lipofílico con carga positiva originalmente diseñado para gammagrafía miocárdica perfusoria, posee propiedades biológicas similares al ^{201}Tl para la viabilidad tumoral, pero con la ventaja de tener de radionúclido el ^{99m}Tc , además de tener una mejor relación blanco fondo en comparación con el radiotrazador mencionado. El ^{99m}Tc -MIBI se localiza y se retiene en la mitocondria por atracción de cargas opuestas. El ^{99m}Tc -MIBI se concentra en la glándula tiroides y paratiroides, pero la tiroides

presenta un lavado más rápido en relación con las glándulas paratiroides, permitiendo la caracterización de estas. Se ha observado una correlación entre el tamaño del adenoma y la sensibilidad en la detección de adenomas paratiroides, sin embargo, se han reportado falsos negativos en adenomas grandes y detección de adenomas pequeños, por lo que se sugiere que la sobreexpresión de la glucoproteína-P como implicado en la depuración acelerada de algunos adenomas paratiroides.

El uso de SPECT facilita la localización de la lesión, que, en conjunto con la CT, además de permitir realizar la corrección por atenuación, también facilita la localización del adenoma o enfermedad multiglandular, ya que nos proporciona información anatómica. Este método de estudio es muy útil para la localización de adenomas ectópicos, se ha reportado una sensibilidad del 89.5% y especificidad del 64.3% en el SPECT/CT temprano y 73.4% y 78.6% en la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT tardío (22).

La detección de glándulas paratiroides anormales depende de la captación incrementada y en la retención del radiofármaco. Inicialmente, la glándula paratiroidea anormal se visualiza como una zona con incremento focal de la concentración en relación con la actividad de fondo, esto, al realizarse una imagen tardía, permite una mejor delimitación del tejido hiperfuncionante a expensas de mayor lavado del radiofármaco en los tejidos circundantes, en comparación con la glándula hiperfuncionante (21).

Ventajas

- Operador independiente en comparación con el ultrasonido.
- Permite la detección de glándulas ectópicas y posteriores que no son posibles de evaluar por medio de ultrasonido.
- SPECT/CT provee al cirujano referencias anatómicas para el abordaje.
- Menor dosimetría en comparación con la CT-4D.

- Permite complementarse con el uso de gammasonda para la realización de paratiroidectomía radioguiada. El ^{99m}Tc -MIBI es inyectado 1 o 2 horas previas a la cirugía, con uso de una gammasonda intraoperatoria para localizar la glándula paratiroidea. Un conteo mayor al 20% en relación a la actividad de fondo confirma el adenoma paratiroideo (21).

Desventajas

- Durante la adquisición del estudio, el paciente debe permanecer inmóvil por un periodo considerable de tiempo, en especial si se utiliza un protocolo con dos isótopos.
- El costo es mayor en comparación con el ultrasonido o una CT-4D.
- Dosimetría con un incremento de riesgo de cáncer en el transcurso de la vida del paciente de un 0.19%.
- El desempeño del estudio es subóptimo para la detección de glándulas pequeñas (< 500 mg), y en enfermedad multiglandular (hiperparatiroidismo secundario).
- Algunos subtipos de adenomas paratiroideos cuentan con un menor número de células oxifílicas, por lo que la concentración del radiofármaco es menor, disminuyendo la sensibilidad.
- Con el protocolo de doble fase, una sobreexpresión de la glucoproteína P acelera el lavado del radiofármaco, disminuyendo la sensibilidad del estudio.
- Existen lesiones que pueden simular un adenoma paratiroideo (carcinoma paratiroideo, nódulos tiroideos, neoplasias tiroideas, linfadenopatías, sarcoidosis y enfermedad de Graves. Siendo potenciales causas de un estudio falso positivo; sin embargo; una correlación morfológica con SPECT/CT, CT-4D, ultrasonido o RMN puede ayudar en la especificidad de la prueba (21).

Una de las dificultades con el ^{99m}Tc -MIBI es que se existe una importante captación del radiofármaco en la glándula tiroidea, se han propuesto diferentes protocolos de

adquisición para poder distinguir entre la captación tiroidea de las glándulas paratiroides.

2.3.2.4.1. Protocolo de doble fase con ^{99m}Tc -MIBI

Consiste en la administración única de ^{99m}Tc -MIBI, con posterior adquisición de imagen planar temprana a los 15 minutos seguido de una segunda imagen comparativa (tardía) a las 2 horas. En un estudio con tejido hiperfuncionante, en la imagen temprana se apreciaría captación en glándula tiroidea con incremento de la captación en la topografía correspondiente al tejido paratiroideo hiperfuncionante, en la imagen tardía se observaría depuración del radiofármaco del tejido tiroideo con retención del mismo en el tejido paratiroideo funcional, esto se explica por un mayor número de células oxifílicas ricas en mitocondrias en el tejido hiperfuncionante (25,26).

El principio de este protocolo se basa en la diferencia de retención del radiofármaco en el tejido tiroideo y paratiroideo, que, por lo general, el tejido tiroideo depura más rápido que el tejido paratiroideo hiperfuncionante. No obstante, la sobreexpresión de la glucoproteína-P puede acelerar el lavado del radiotrazador y reducir la sensibilidad del estudio, de la misma manera, un número porcentual menor de células oxifílicas como en el caso de la hiperplasia paratiroidea (HPTS) puede reducir la sensibilidad (26,27).

La sensibilidad de este protocolo para el HPTS es del 56.2% (25).

2.3.2.4.2. Protocolo con doble isotopo (sustracción)

En este protocolo se utilizan dos radiofármacos o radiotrazadores, el primero es el ^{123}I o $^{99m}\text{TcO}_4$, seguido del ^{99m}Tc -MIBI. La técnica de sustracción fue descrita por Coakley y consiste en la administración de 20 MBq de ^{123}I , 4 horas después se administra el ^{99m}Tc -MIBI y se adquiere imagen a los 10 minutos. El estudio se puede adquirir con los radiotrazadores configurando la ventana en dos fotópicos, la primera

con una ventana con un rango de 130 – 150 keV considerando el fotopico del ^{99m}Tc de 140 keV, y la segunda ventana en un rango de 152 – 175 keV para el fotopico del ^{123}I (159 keV). Después de la adquisición, la imagen con ^{123}I es sustraída de la imagen con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. La imagen residual corresponde al tejido paratiroideo hiperfuncionante (28).

La sensibilidad de este protocolo para la detección hiperplasia paratiroidea por HPTS es del 75.4 a 91% (25,28).

2.3.2.4.3. Comparación con $^{99m}\text{Tc-NaO}_4$ y $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

En este protocolo, las imágenes obtenidas con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ son comparadas con aquellas que se toman con $^{99m}\text{TcNaO}_4$, realizando un procesamiento de sustracción de imagen, delimitando el tejido paratiroideo hiperfuncionante. El inconveniente con este protocolo es la doble adquisición de imagen por el uso de ^{99m}Tc , por lo que se debe esperar tiempo para adquirir la segunda imagen con el otro radiotrazador, aumentando la posibilidad de artefactos de movimiento que pudieran alterar la sustracción de imagen. La sensibilidad de esta metodología oscila alrededor del 51.7% (25).

2.3.2.5. PET/CT

La glándula paratiroides tiene dos tipos de células, principales y oxifílicas. Las células principales son las responsables de la secreción de PTH, en la que también parece jugar un papel la colina-quinasa, una enzima dependiente de fosfolípidos/ Ca^{++} . Las células oxifílicas se caracterizan por un abundante citoplasma acidófilo debido a la gran cantidad de mitocondrias (29).

El radiofármaco utilizado es el ^{11}C -colina, este entra a la célula a través de un transportador de membrana y se acumulan en las mitocondrias de las células oxifílicas y principales (tabla 1). Además, la colina es fosforilada por la colina-quinasa, enzima que se sobre expresa en pacientes con hiperparatiroidismo, y se

utiliza como componente de las membranas celulares. Este doble mecanismo de captación le atribuye mayor ventaja sobre los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc -MIBI utilizados en la gammagrafía planar y SPECT/CT (29).

Entre las ventajas de esta modalidad de imagen es su mayor resolución espacial, así como su sensibilidad de 92.3%, en comparación con el 88.5 % del SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI. No obstante, sus desventajas radican en su costo y la necesidad de un ciclotrón cercano que proporcione el ^{11}C debido a su vida media corta ($T_{1/2}$ 20 minutos) (29).

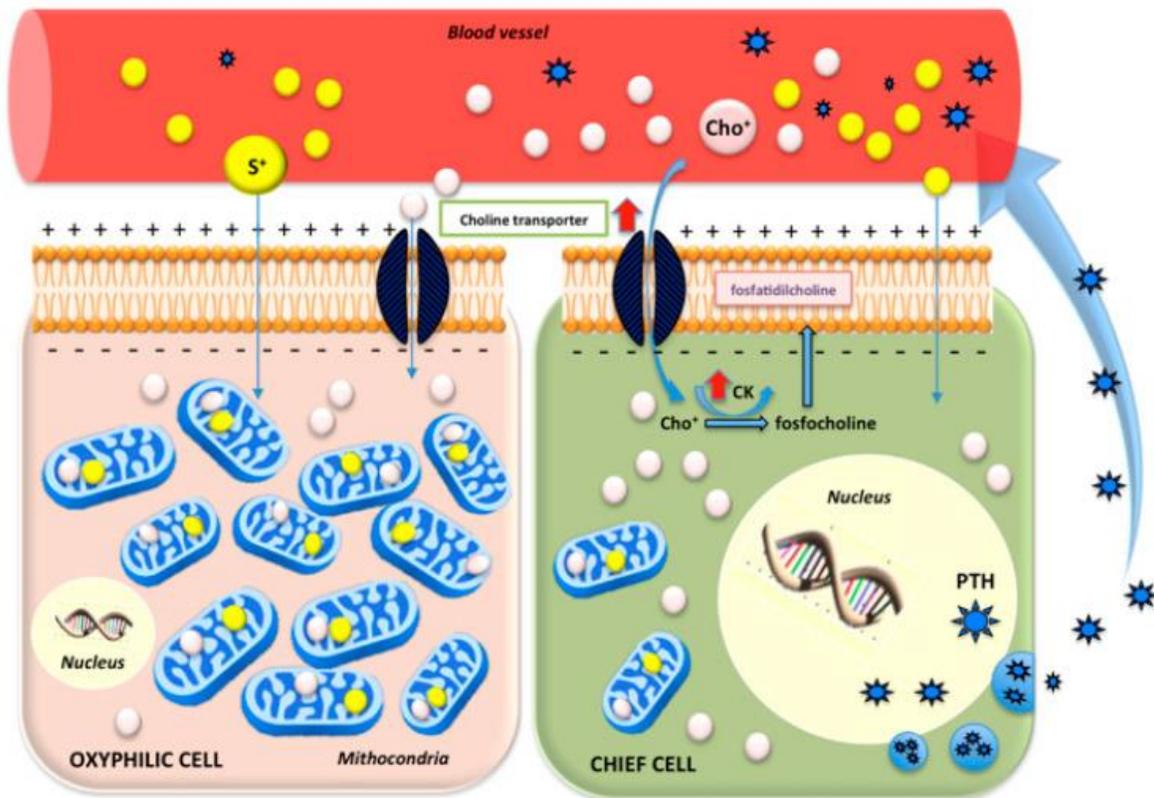


Tabla 1

El radiofármaco ^{11}C -metionina es otra opción para la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante, consiste en el ligando de un aminoácido esencial y el isótopo carbono-11 (^{11}C). este aminoácido es transportado al interior de la célula y se involucra en la síntesis de proteínas y regulación del ADN. La sensibilidad y

especificidad es el 88% y 88% respectivamente en el SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI negativo o inconcluso (30).

2.4. Glucoproteína P (gp-P)

La glucoproteína-P es una proteína de 170 kD que contienen dos cadenas de aminoácidos, la cual a su vez consiste de 6 dominios transmembranosos, y un dominio de unión de nucleótidos (31). pertenece a la familia de los transportadores multidrogosresistentes (MDR). Esta proteína transmembrana es responsable de la regulación, absorción y excreción de una variedad de compuestos químicos. Debido a que estas proteínas protegen a las células por la apoptosis causada por la alta concentración del fármaco, también puede interferir con la administración de este, disminuyendo su biodisponibilidad, concentración intracelular y su transición en la barrera hematoencefálica. Se suele sobre expresar en la superficie de las células endoteliales, y contribuye a reducir la penetración de los fármacos (por ejemplo, quimioterapéuticos) en sitios específicos (32).

La glucoproteína P se expresa ampliamente en el cuerpo humano normal y desempeña tanto funciones excretoras como protectoras. En el riñón, la glucoproteína-P se localiza en el borde en cepillo de los túbulos proximales y excreta sustratos en la orina. En el hígado, la gp-P se localiza en la membrana apical de los hepatocitos, donde transporta sustratos hacia la bilis. En los intestinos, se localiza en las membranas apicales de las células de la mucosa en el tracto gastrointestinal inferior, donde transporta sustratos para ser eliminados en las heces (33).

En la gammagrafía paratiroidea, se ha descrito que no solo el tamaño del adenoma paratiroideo es factor determinante en la detección del mismo con el ^{99m}Tc -MIBI, sino que también se correlaciona con el nivel de expresión de la gp-P y como éste afecta en el lavado rápido del radiofármaco en el SPECT/CT de dos fases (34).

2.5. Inhibidores de la glucoproteína P

Se clasifican en inhibidores de primera, segunda y tercera generación según su especificidad, afinidad y toxicidad. Los inhibidores de primera generación son sustancias farmacológicamente activas que se utilizan para tratamientos específicos, pero tienen la capacidad de inhibir la gp-P, el uso de esos inhibidores está limitado debido a la necesidad de concentraciones séricas elevadas del fármaco.

Los inhibidores de segunda generación carecen de actividades farmacológicas y poseen una mayor afinidad por la gp-P que incluye análogos no inmunosupresores de la ciclosporina A y el isómero D del verapamilo (dexverapamilo); sin embargo; los inhibidores de segunda generación inhiben la enzima CYP3A4 y otros transportadores ABC, por lo que la tasa de metabolización disminuye y la inhibición de dos o más transportadores ABC conduce a alteraciones farmacocinéticas complicadas.

Los inhibidores de tercera generación son fármacos diseñados específicamente con la finalidad de inhibir la gp-P con la mayor especificidad, con una toxicidad mínima, (ej. Tariquidar).

Algunos fármacos y compuestos naturales se han considerado como inhibidores de cuarta generación; por ejemplo, el imatinib, nilotinib, flavonoides, cannabidiol, por mencionar unos ejemplos. Los inhibidores de gp-P (lopinavir, ritonavir y azitromicina) pueden incrementar los niveles Dabigatrán, apixabán y rivaroxabán.

Se ha descrito que el mecanismo de acción de los inhibidores de la gp-P es mediante el antagonismo competitivo de los sitios de unión de la glucoproteína-P. La unión del inhibidor a la gp-P desencadena una de las siguientes vías.

- Mediante la inducción de cambios estructurales de la gp-P que bloquean el sitio de ligando del ATP, y por ende inhibe la función de la ATPasa.
- Por medio de la inducción de cambios estructurales en la gp-P que incrementan los sitios de unión del ATP, pero bloquean el sitio de unión paralelo para el sustrato.

- Inhabilitando el sitio de unión del sustrato sin realizar cambios estructurales (35).

En el intestino la gp-P y las enzimas CYP450 contribuyen en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de compuestos farmacológicos. La sobreexpresión de gp-P y del CYP3A4 inducen la salida de sustrato farmacológico hacia la luz intestinal, limitando así la biodisponibilidad de los fármacos de vía oral (36). Una estrategia viable es la administración de inhibidores de gp-P y del CYP3A4, La lista de fármacos que inhiben la gp-P es extensa (37).

Inhibidores de la glucoproteína-P
Amiodarona, Azitromicina, Carvediol, cefalosporinas, claritromicina, Cobicistat, curcumina, ciclosporina A, desipramina, desmetilsertralina, Dexverapamilo, Dihidropiridinas, Diltiazem, Disulfiram, Dronedarona, Elacridar (GF120918), eritromicina, esomeprazol, fenofibrato, fluoxetina, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, isavuconazol, itraconazol, Ketoconazol, Lansoprazol, Lapatinib, Lopinavir, Loperamida, Nefazodona, Nicardipina, Omeprazol, Pantoprazol, paroxetina, progesterona, propafenona, Quinidina, Quinina, Reserpina, Ritonavir, Ronalazina, Saquinavir, Sertralina, Spinosad, Tacrolimus, Tamoxifeno, Tariquidar, telaperivir, tioridazina, Trifluoperazina, Trimipramina, Valspodar (PSC833), verapamilo, zosuquidar (LY335979).

Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol) son una clase de fármacos dirigidos en el tratamiento de la acidez estomacal y enfermedades afines. Son metabolizados por CYP2C19 y CYP3A4. Se ha observado que el CYP3A4 y la gp-P tienen una superposición en la especificidad de los sustratos, esto quiere decir que muchos fármacos que interactúan con el CYP3A4 también interactúan con la gp-P. La gp-P es el mayor determinante en la absorción y biodisponibilidad de la digoxina, se ha reportado que una dosis de 20 mg de omeprazol incrementa la biodisponibilidad de la digoxina, debido a la interacción del omeprazol con la gp-P, tanto como sustrato como inhibidor (38).

2.6. Omeprazol.

Es un inhibidor de la bomba de protones que se usa en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, actuando como auxiliar en el tratamiento de los síntomas causados por hipersecreción gástrica (39).

Las indicaciones del omeprazol aprobadas por la FDA son las siguientes:

- Tratamiento de úlcera duodenal activa en adultos.
- Erradicación de *Helicobacter pylori* para reducir el riesgo de úlcera duodenal.
- Tratamiento de úlcera gástrica benigna en adultos.
- Tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico en niños mayores de 1 año.
- Tratamiento de esofagitis erosiva por enfermedad de reflujo gastroesofágico en niños mayores de 1 año.
- Hipersecreción gástrica patológica en adultos (39).

2.6.1. Mecanismo de acción

La secreción de ácido clorhídrico es dependiente de por la bomba de protones H⁺/K⁺ -ATPasa, la cual se expresa en grandes cantidades en las células parietales del estómago. La ATPasa es una enzima que se encuentra en las paredes de la membrana celular de las células parietales que facilita el intercambio del hidrogeno y potasio a través de la célula, con la subsecuente formación de ácido clorhídrico. Los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol se unen de manera covalente a los residuos de cisteína a través de puentes de disulfuro en la subunidad alfa de la bomba de H⁺/K⁺ ATPasa, lo que inhibe la secreción de ácido gástrico hasta por 36 horas. Este efecto antisecretor es dosis-dependiente y conduce a la inhibición tanto de la secreción ácida basal como la estimulada (39). La administración de 20 mg de omeprazol por vía oral consigue su pico máximo de concentración en 1-2 horas con niveles sanguíneos de 1.5 – 3.5 µmol/L, con una biodisponibilidad del 40% y unión a proteínas del 97% (38,40).

La inhibición de la glucoproteína-P se consigue mediante la unión de la molécula del omeprazol con el complejo de ATPasa de la enzima, dicha unión conlleva a la inhibición de esta por diferentes vías que impiden la unión del ATP a la ATPasa (35); estimándose el IC₅₀ en una concentración plasmática de 17.7 µM/L (38).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hiperparatiroidismo secundario es una de las complicaciones más comunes de la enfermedad renal crónica (ERC) en sus etapas tardías, teniendo una prevalencia de 10 – 20% en todos los pacientes con ERC y una prevalencia cercana al 100% en aquellos pacientes en programa de hemodiálisis. El manejo de esta entidad patogénica es mediante tratamiento médico con cinacalcet, no obstante, la paratiroidectomía es la intervención terapéutica definitiva.

El SPECT/CT con ^{99m}Tc-MIBI es una prueba diagnóstica no invasiva que permite identificar las glándulas hiperfuncionantes en el hiperparatiroidismo, no obstante, la sensibilidad del estudio es dependiente de la etiología, siendo más sensible para el adenoma paratiroideo entre un 80 – 90%, y de alrededor del 50% en hiperplasia paratiroidea, la cual puede ser afectada por la sobre expresión de GP como fue expuesto previamente.

Consideramos que el SPECT/CT con ^{99m}Tc-MIBI juega un rol importante en guiar el abordaje quirúrgico con intención terapéutica definitiva, sin embargo, el estudio posee una baja sensibilidad en el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) por el lavado del radiofármaco por parte de las células oxifílicas y en ciertos escenarios de pacientes con sobre expresión de glucoproteína P por lo que surge la necesidad de reducir el lavado del radiotrazador del tejido hiperplásico para aumentar la sensibilidad del estudio.

4. JUSTIFICACIÓN

El manejo de pacientes con enfermedad renal crónica en nuestro entorno hospitalario es una práctica bastante común debido a las características de referencia de pacientes con patologías avanzadas en esta unidad de alta especialidad. Una de las complicaciones secundarias de los pacientes nefrópatas precisamente es el hiperparatiroidismo, cuyo tratamiento y control de acuerdo con los protocolos consiste, en identificar el tejido paratiroideo hiperfuncionante para su escisión quirúrgica. Métodos de imagen convencional como el ultrasonido Doppler,

la tomografía computada o la resonancia magnética al ser estudios de gabinete enfocados exclusivamente a la evaluación morfológica carecen de sensibilidad y especificidad en la detección del tejido paratiroideo hiperfuncionante. El SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI como técnica de imagen molecular tiene como finalidad la localización metabólica precisa de las glándulas paratiroideas hiperplásicas con el objeto de dirigir un tratamiento específico mediante la resección quirúrgica mínimamente invasiva; metodología que es herramienta fundamental para los médicos clínicos y quirúrgicos. Una desventaja desafortunada, pero identificada, es la sobreexpresión de la glucoproteína-P (GP) en ciertos pacientes con hiperparatiroidismo, lo cual favorece una eliminación acelerada del radiofármaco (MIBI) con la consecuente dificultad técnica de permitir la permanencia del trazador en las mitocondrias y citoplasma de las células hiperplásicas con una depuración anticipada que puede condicionar falsos negativos en las exploraciones gammagráficas, debido a ello se han estudiado en la literatura internacional factores que ayuden y promuevan a reducir la eliminación del radiofármaco mediante la intervención farmacológica con moléculas que inhiban la función de esta proteína transmembranal (GP), tales como el verapamilo o los inhibidores de la bomba de protones previo a la inyección del radiofármaco buscando así, incrementar la sensibilidad del estudio y por ende la localización preoperatoria precisa en el paciente con hiperparatiroidismo secundario.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe un incremento en la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI en la detección de tejido hiperfuncionante en pacientes con hiperparatiroidismo secundario mediante la intervención farmacológica con omeprazol?

6. HIPÓTESIS

Se identificará un aumento en la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI en la localización precisa de tejido paratiroideo hiperfuncionante en

pacientes con hiperparatiroidismo secundario mediante la intervención farmacológica con omeprazol.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Evaluar la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI en la localización precisa de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con hiperparatiroidismo secundario mediante la intervención farmacológica con omeprazol.

7.2. Objetivos específicos

1. Establecer una preparación farmacológica adecuada en el protocolo para la adquisición de gammagrafía planar y SPECT/CT en pacientes con hiperparatiroidismo secundario.
2. Comparar la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía y SPECT/CT con la intervención farmacológica y sin intervención.

8. PACIENTES Y MÉTODOS

Universo de estudio: pacientes con hiperparatiroidismo secundario derechohabientes del IMSS del hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI “Bernardo Sepúlveda”.

Periodo de estudio: de mayo de 2022 a julio de 2022.

9. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: prospectivo, transversal, comparativo y experimental.

Se invitó al estudio los pacientes con diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo secundario que acudieron o fueron referidos al servicio de medicina nuclear que

contasen con un reporte negativo de SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI. Se les explicó de forma verbal y escrita en qué consistía su participación, y de aquellos que aceptaron participar se les recopiló el consentimiento informado por escrito, así como datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos, posteriormente se realizó la gammagrafía y SPECT/CT con intervención farmacológica.

Técnica SPECT/CT con intervención farmacológica con omeprazol

90 minutos previos de la inyección del radiofármaco se les administró por vía oral 40 mg de omeprazol. Posteriormente se inyectaron 740 MBq de ^{99m}Tc -MIBI por vía intravenosa en vena periférica, 15 y 120 minutos después de la inyección, se procedió a adquirir imágenes estáticas con matriz de 256 x 256 con un tiempo de adquisición de 10 minutos en proyección anterior en topografía cervicotorácica. Posteriormente se realizó el estudio SPECT/CT en equipo híbrido de doble detector en equipo SPECT/CT Philips Precedence T16. Se utilizaron colimadores de baja energía de alta resolución, matriz de 128 x 128, los parámetros de adquisición del SPECT fueron 96 ángulos, con una duración de 20 segundos por proyección, con una ventana de 20% centrada en fotopico de 140 keV. La tomografía se tomó con fines de corrección por atenuación y correlación morfológica, los parámetros de adquisición fueron: voltaje de 120 keV, 200 mA, con cortes de 2 mm y reconstrucción de 0.8 mm. Para el procesamiento del SPECT/CT se usó una reconstrucción iterativa con el algoritmo de reconstrucción Astonish 8, que incluye 12 iteraciones y 6 subconjuntos, con corrección por atenuación con TAC y filtro Hanning de 1.9.

Las imágenes adquiridas se analizaron de manera cualitativa y semicuantitativa mediante la delimitación de ROI para cálculo de conteo de sitios con incremento de la captación del radiofármaco en la imagen temprana y tardía, con posterior correlación con los hallazgos del SPECT/CT.

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

10.1. Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de hiperparatiroidismo secundario.
- Antecedente de estudio previo de SPECT/CT ^{99m}Tc-MIBI negativo.
- Derechohabiente del IMSS
- Con seguimiento regular en la consulta externa.

10.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes alérgicos o intolerantes a los inhibidores de la bomba de protones.
- Pacientes con consumo de inhibidores de la bomba de protones 24 horas previas.
- Pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario

10.3. Criterios de eliminación:

- Pacientes decidan retirar el consentimiento informado

11. TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario, remitidos al servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”. El análisis se realizó con método de base de datos con las variables anteriormente comentadas en el sistema estadístico SPSS en su versión 23.

Se obtuvieron medidas de tendencia central de variables cualitativas nominales y numéricas, con curvas de desviación estándar para las cuantitativas, se usó chi-cuadrada para comparar las variables nominales. Se estimó la normalidad de los datos de las variables numéricas con prueba de Shapiro – Wilk, y se usó T-student

para las variables que presentaron normalidad en su distribución, y prueba U de Mann – Whitney para variables con distribución no paramétrica.

12. DEFINICIÓN DE VARIABLES

12.1. SPECT/CT con ^{99m}Tc-MIBI

Definición conceptual: Estudio de imagen molecular cuya finalidad es la localización de tejido paratiroideo asociado a incremento del metabolismo mitocondrial sugestivo de adenomas o hiperplasia paratiroidea, el cual permite además analizar imágenes híbridas (SPECT + tomografía) de dichas lesiones con una mejor resolución (41).

Definición operacional: Se definirá como tejido paratiroideo hiperfuncionante si en las imágenes híbridas del SPECT/CT se observa retención (captación) del radiofármaco (^{99m}Tc-MIBI) en tejido que por su comportamiento molecular y características tomográficas sugieran tejido paratiroideo.

Indicadores: concentración en el tejido que se sospecha como tejido paratiroideo hiperfuncionante.

Tipo de variable: variable cualitativa.

Escala de medición: nominal, discreta.

12.2. Hormona Paratiroidea (PTH)

Definición conceptual: Proteína de 84 aminoácidos sintetizada y secretada en las células principales de las glándulas paratiroideas, es el principal regulador de la concentración del calcio iónico en la sangre (42).

Definición operacional: Se define como niveles normales en adultos una determinación de PTH de 10-55 pg/ml en sangre. Valores por debajo de 10 pg/ml serán considerados bioquímicamente hipoparatiroidismo; por el contrario, valores por encima de 55 pg/ml se tomará como diagnóstico de hiperparatiroidismo.

Indicadores: Ultimo resultado de niveles de parathormona (PTH) con máximo de 3 meses de antigüedad.

Tipo de variable: variable cuantitativa.

Escala de medición: numérica, continua.

12.3. Calcio sérico

Definición conceptual: catión abundante del organismo depositado en el tejido óseo, con una menor concentración en su forma libre en el torrente sanguíneo que desempeña un papel biológico importante como cofactor enzimático en un gran número de procesos biológicos y actividades hormonales (43).

Definición operacional: La hipocalcemia se define como la disminución del calcio sérico por debajo del límite inferior de la normalidad (menos de 8,5 mg/dl en el caso del calcio total y menos de 4 mg/dl de calcio iónico). La hipercalcemia se define como la existencia de concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5-11,0 mg/dl o concentraciones de calcio iónico libre superiores a 1,35 mmol/l (43).

Indicadores: ultimo resultado referido en química sanguínea con antigüedad máxima de 3 meses.

Tipo de variable: variable cuantitativa.

Escala de medición: numérica, continua.

12.4. Fosforo sérico

Definición conceptual: Ion de fosforo sérico involucrado en el metabolismo óseo (43).

Definición operacional: Hipofosfatemia: < 2.8 mg/dL. Normal: 2.8 – 4.5 mg/dL. Hiperfosfatemia: > 4.5 mg/dL.

Indicadores: ultimo resultado referido en química sanguínea con antigüedad máxima de 3 meses.

Tipo de variable: variable cuantitativa.

Escala de medición: numérica, continua.

12.5. SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI y reto con omeprazol

Descripción conceptual: Estudio de imagen molecular, el cual permite analizar imágenes híbridas (SPECT + tomografía) de lesiones con hipermetabolismo paratiroideo con una mejor resolución mediante la intervención farmacológica con un inhibidor de la bomba de protones que actúa sobre la bomba de H^+/K^+ -ATPasa gástrica a través de la unión covalente a los residuos de cisteína de la bomba de protones. Se conoce como inhibidor de la glucoproteína-P (gp-P) al unirse al complejo de ATPasa, impidiendo su función por regulación alostérica.

Descripción operacional: se considerará un estudio positivo a la intervención farmacológica cuando exista un aumento de la concentración del radiofármaco en tejido paratiroideo; por el contrario, la ausencia de metabolismo focal en tejido paratiroideo de estudio será considerado un resultado negativo al reto con omeprazol.

Indicadores: Estudio SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI con premedicación una hora antes con 40 mg de omeprazol vía oral.

Tipo de variable: variable cualitativa.

Escala de medición: nominal, discreta.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

a) Marco legal.

El protocolo de estudio se elaboró respetando las disposiciones en materia de investigación en salud, incluyendo la declaración de Helsinki y sus últimas enmiendas en Tokio, Japón en 2004, Seúl, Corea 2008 y Fortaleza, Brasil

2013, En el marco del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos; el apartado 2.3 de la Colección de Normas de Seguridad del OIEA, Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; y Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.

b) Riesgo de la investigación.

En el marco del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos, en el artículo 17, el procedimiento propuesto representó un riesgo mayor al mínimo para los participantes por el uso de radiación ionizante, por lo que la inclusión en el estudio solo se efectuó con previo consentimiento informado, donde se explicó la justificación y objetivos de la investigación, el procedimiento a realizar, explicación de los posibles riesgos y beneficios del estudio para el paciente y para la sociedad; todo esto apeándose a las disposiciones del artículo 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, consignado en dicho documento (Anexo 1). Solo participaron quienes estuvieron de acuerdo en participar, reservando su derecho de interrumpir la participación en el momento en que lo deseen sin impedimento alguno.

Para la obtención del consentimiento informado los colaboradores explicaron a los candidatos a participar el objetivo del estudio y se les invitó a participar a quienes reunieron los criterios de selección, se les explicó con detalle en qué consistía su participación, así como los riesgos y beneficios que podían esperar. Se les explicó que de encontrarse alguna alteración se canalizarán para la atención médica a través de su médico tratante. Después de haberse aclarado cualquier duda, en su caso, se les solicitó la firma de la carta de consentimiento informado (Anexo 1), reiterándose que en todo momento

tenían la opción de abandonar el estudio aún durante la ejecución de los procedimientos.

c) Balance Riesgo/beneficio.

Los beneficios tanto para el paciente como para la sociedad son mayores, siendo como beneficio la identificación de tejido paratiroideo hiperplásico, y, por ende, un adecuado abordaje terapéutico que mejore la calidad de vida del participante. Mientras que los riesgos son las complicaciones como enrojecimiento o petequias del sitio de inyección posterior a la administración. El uso de omeprazol en dosis terapéutica de 20 y 40 mg es seguro en pacientes con insuficiencia renal crónica, siendo el único riesgo la anafilaxia la cual es rara, no obstante, se evitó este riesgo identificando mediante un interrogatorio minucioso y revisión de expediente a aquellos sujetos quienes tuvieran el antecedente de alergia a omeprazol.

d) Confidencialidad

La información que se registró y la que derivó del estudio solo es accesible a los investigadores del estudio, es confidencial y no se utilizó con fines diferentes a los que se describen en la propuesta como lo establece el artículo 120 de la del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos.

e) Anonimato

Se mantuvo en anonimato los sujetos de investigación mediante el uso de folios para la identificación de dichos sujetos, y de la forma se reservó de manera confidencial los datos demográficos, clínicos y paraclínicos de los participantes (Artículo 21 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud).

f) Beneficio del estudio para los participantes

El beneficio de los participantes que participaron en esta investigación fue la obtención de información precisa sobre la ubicación del tejido paratiroideo hiperfuncionante que en estudios previos se reportó como un estudio negativo para la presencia de hiperplasia paratiroidea, a pesar de los niveles elevados de parathormona, dicha información es vital para un posterior manejo quirúrgico mínimamente invasivo para el paciente, beneficiándose así con la intervención que se propone en este protocolo de investigación.

g) Beneficio para la sociedad en su conjunto

El impacto de la información que se obtiene de este protocolo de investigación en la sociedad es de considerable impacto, tomando en cuenta que el hiperparatiroidismo secundario es una condición presente en el 50% de los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal, esta última patología presenta una prevalencia de 1142 por cada millón de habitantes en México (44).

h) Selección de pacientes y contribuciones

La selección fue por conveniencia y no aleatorio de los pacientes que acudieron al servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. La comparación fue intragrupo, se comparó el resultado de la gammagrafía y SPECT/CT (^{99m}Tc -MIBI) con intervención con omeprazol con los datos recopilados de la gammagrafía previa recuperada del expediente del paciente y/o del PACS, esto con el fin de evitar la realización de un estudio basal, y así disminuir la exposición del paciente a energías ionizantes de manera reiterada (Apartado 2.3 de la Colección de Normas de Seguridad del OIEA).

i) Respeto a los participantes

El trato del paciente se llevó con el debido respeto de sus derechos humanos y su bienestar e integridad física y mental (Pauta 1, Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres

humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016). Se respetó y se tomó seriamente en cuenta su principio de autonomía, siendo decisión del sujeto de investigación haber permanecido durante el estudio, esto reafirmado con el consentimiento informado por escrito, según el artículo 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se informó al sujeto en todo momento los procedimientos a realizar, y se respetó su derecho a abandonar el estudio en cualquier momento (apartado 11.2 de la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos).

j) Valor científico

El valor científico es la capacidad del estudio de generar información confiable y válida que permita alcanzar los objetivos enunciados de la investigación. El valor científico de este protocolo se sustentó en que por medio de la metodología propuesta se comprueba o se rechaza la hipótesis alterna sobre el uso de omeprazol en la gammagrafía paratiroidea para la localización de glándulas paratiroideas hiperplásicas en el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con gammagrafía previa negativa con persistencia de elevación de la PTH.

k) Valor social

El valor social consiste en la importancia de la información que probablemente un estudio va a producir, en el caso de este protocolo de investigación, el impacto del potencial conocimiento que generó puede utilizarse en pacientes con hiperparatiroidismo secundario para localizar de manera precisa el tejido paratiroideo hiperfuncionante, lo cual facilita la intervención quirúrgica a una técnica mínimamente invasiva cuyos resultados redundan en menores riesgos de complicaciones quirúrgicas, menor tiempo de uso de quirófano, recuperación más rápida, menor tiempo de estancia hospitalaria, guía certera y específica de localización, toma de decisiones en

la práctica por especialidades al identificar tejido ectópico intratorácico cuyo abordaje será diferente, los beneficios en salud y en gastos hospitalarios se reducirán significativamente.

14. RESULTADOS

8 pacientes con gammagrafía con SPECT/CT con ^{99m}Tc – MIBI con resultado negativo y con niveles elevados de PTH sérica fueron incluidos en el estudio, los cuales fueron efectuados en el mes de mayo y junio de 2022. 6 hombres y 2 mujeres con edad promedio de 47.88 ± 13.96 años, y con enfermedad renal crónica con un tiempo de evolución promedio de 9.81 ± 11.92 años, todos ellos con antecedente de estudio previo negativo de gammagrafía con SPECT/CT ^{99m}Tc -MIBI. A la realización del SPECT/CT con intervención con omeprazol se observó que en 6 de los 8 pacientes (75%) con estudio previo negativo (Gráfico 1) fue posible localizar tejido paratiroideo hiperfuncionante. De estos 6 pacientes, 4 fueron masculinos y 2 femeninos ($p= 0.346$) (Gráfico 2) (Tabla 1).

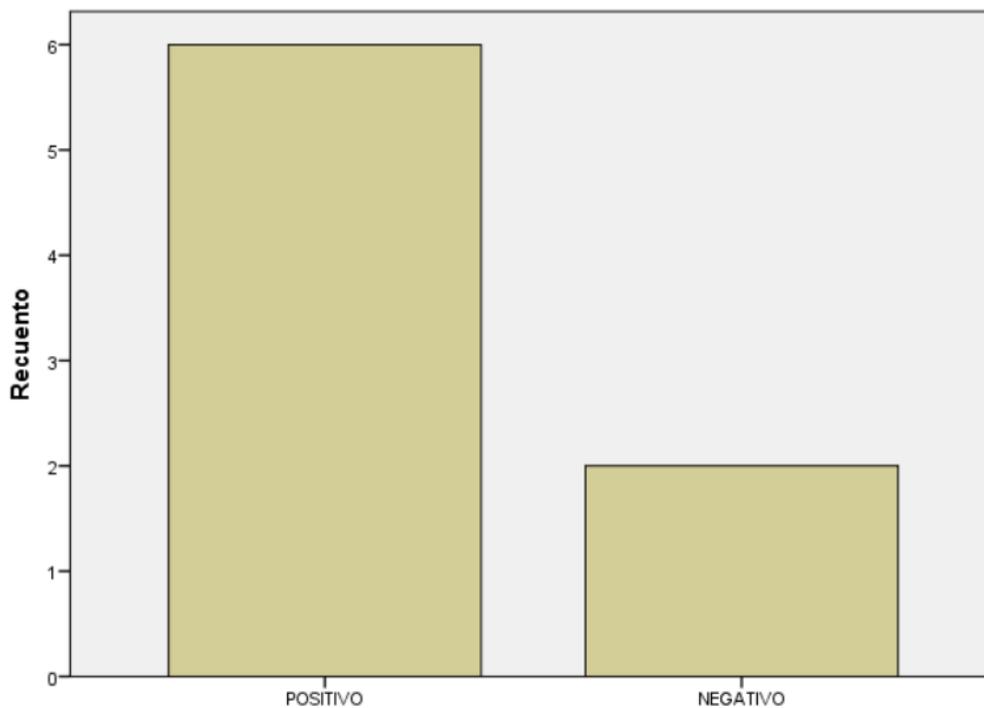


Gráfico 1. Resultado del estudio con estímulo con omeprazol que contaban con estudio previo negativo.

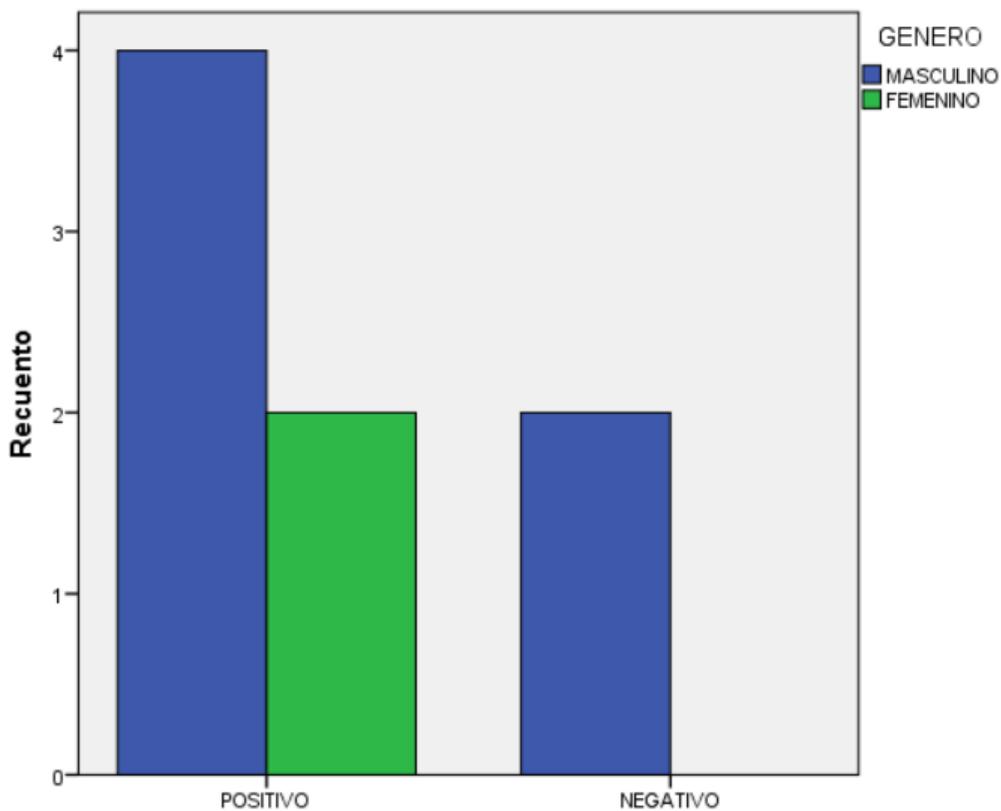


Gráfico 2. Distribución por sexo de los pacientes de los resultados positivos y negativos del SPECT/CT con estímulo con omeprazol.

NO.	EDAD	GÉNERO	LOCALIZACIÓN
1	41	Femenino	Polo inferior derecho
2	69	Masculino	Polo inferior derecho (intratiroideo)
3	35	Masculino	No aplica
4	54	Masculino	Paraesofágica derecha
5	55	Femenino	Polo superior e inferior izquierda (intratiroideo)
6	62	Masculino	No aplica
7	35	Masculino	Polo inferior bilateral
8	32	Masculino	Polo inferior bilateral

Tabla 1. Características de los pacientes y la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante por medio de SPECT/CT con ^{99m}Tc-MIBI e intervención con omeprazol.



Imagen 1. Estudio previo negativo recuperado del PACS de paciente masculino con antecedentes patológicos de ERC de 15 años de evolución e hiperparatiroidismo secundario, con una PTH de 1494 pg/ml, calcio sérico de 9.6 mg/dL y fosforo sérico de 4.1 mg/dL, a pesar de los niveles elevados de PTH no se posible visualizar concentración del radiofármaco en tejido paratiroideo hiperfuncionante.

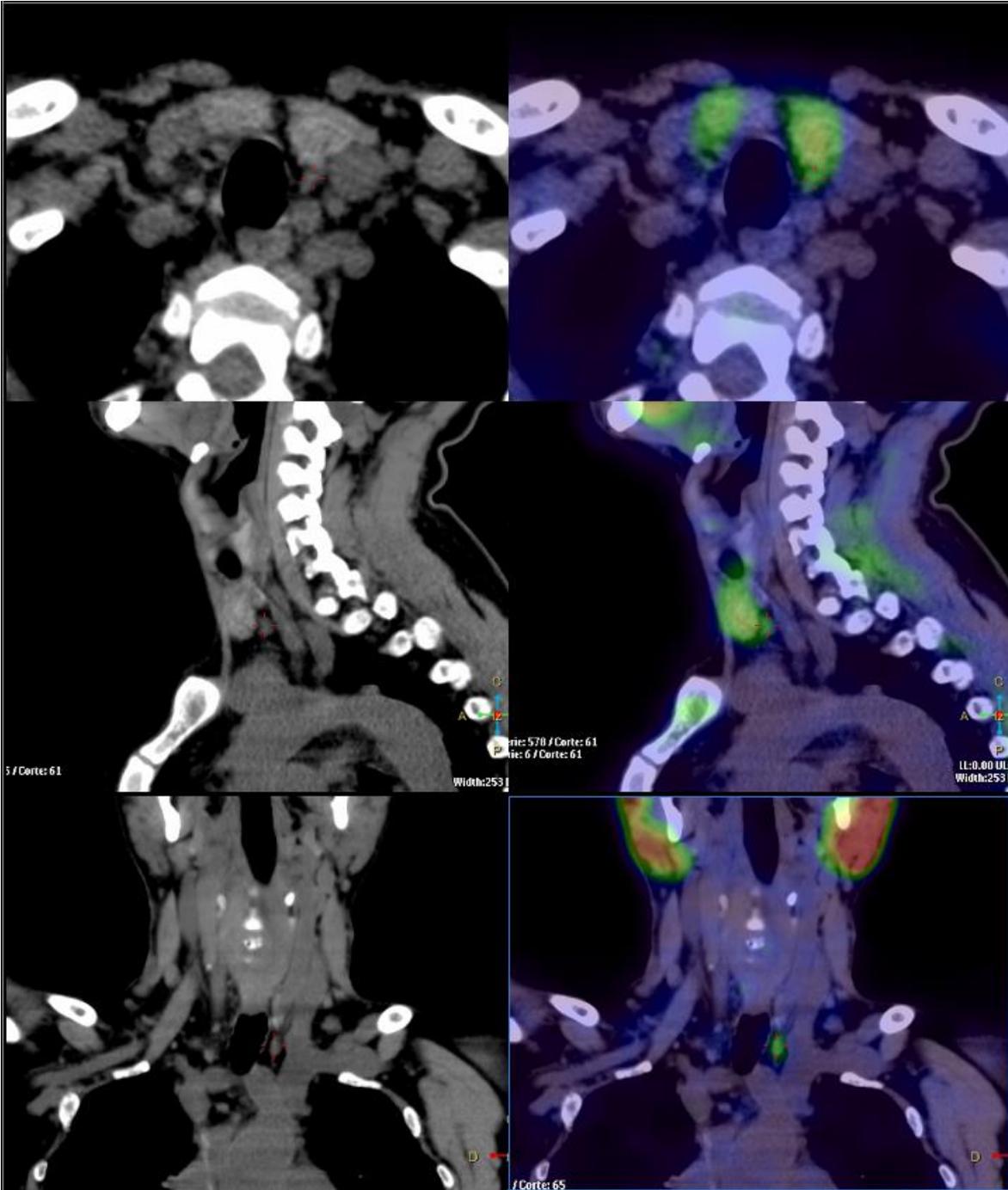


Imagen 2. Estudio híbrido realizado bajo reto farmacológico con omeprazol 40 mg del mismo paciente descrito en la imagen previa, se identifica imagen ovalada de bordes parcialmente definidos, homogénea e hipodensa en relación con el parénquima tiroideo (24 UH). De localización paratraqueal izquierdo, contactado con la pared posterior del polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, anterior a la arteria carótida izquierda y medial a la vena yugular ipsilateral, a 32 mm del borde superior del manubrio esternal. con medidas aproximadas de 9 x 4 x 7 mm en sus ejes anteroposterior, transversal y longitudinal.

Al momento del estudio, 5 de los pacientes (62.5%) refirieron no haber suspendido su tratamiento con calcitriol o análogos de vitamina D (Gráfico 3), no obstante, esto no interfirió en el resultado, ya que todos estos pacientes fue posible localizar tejido paratiroideo hiperfuncionante ($p= 0.32$). Asimismo, 3 de los 8 pacientes refieren no haber suspendido su tratamiento con calcio (Grafico 4), sin embargo, estos pacientes tuvieron resultado positivo ($p = 0.208$).

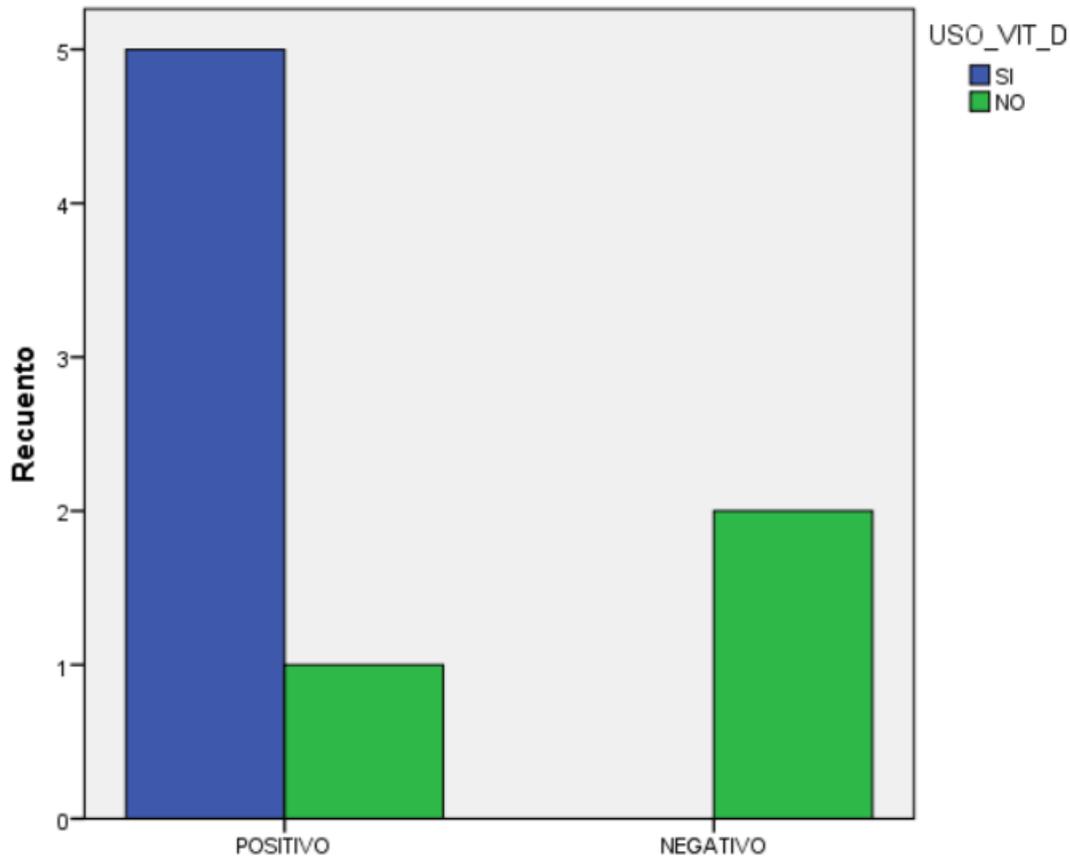


Gráfico 3. Relación entre el resultado del SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIBI y omeprazol, así como consumo de análogos de vitamina D.

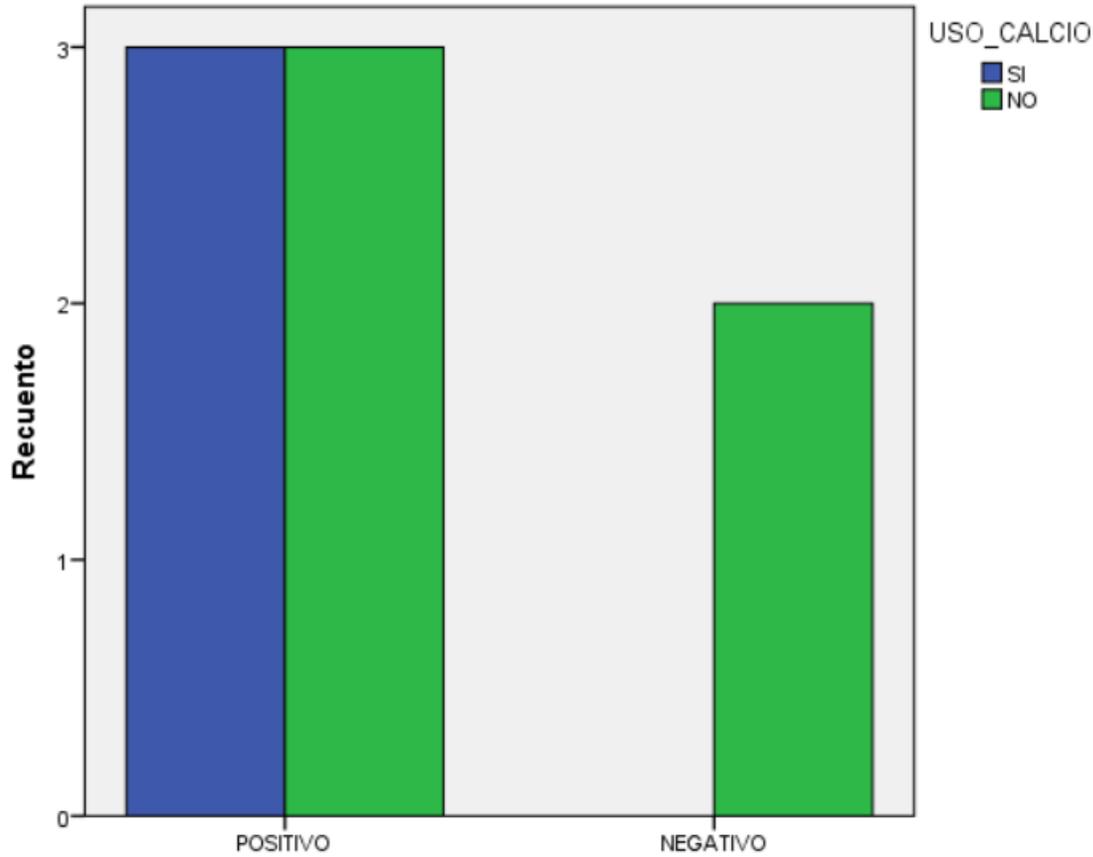


Gráfico 4. Relación entre el resultado del SPECT/CT con omeprazol y el consumo de calcio en los pacientes.

En el análisis del resultado del SPECT/CT y la relación existente entre los niveles de PTH se observó una positividad de la prueba a partir de 580 pg/mL (mediana 600 pg/mL ($p = 0.46$)). Asimismo, se observó una positividad de la prueba con niveles séricos de calcio mayores a 9.5 mg/dL ($p = 0.46$). En cuanto a los niveles de fosforo sérico se identificó un punto de corte en 5.46 mg/dL ($p = 0.314$).

15. DISCUSIÓN

La hiperplasia paratiroidea conforma el 10 – 15% de las causas de hiperparatiroidismo por enfermedad multiglandular, siendo su manejo preferiblemente quirúrgico, y siendo curativo en más del 90% de los casos. La sensibilidad de la gammagrafía planar es del 50% y aproximadamente del 70% con

SPECT/CT ^{99m}Tc – MIBI. La importancia de la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante radica en que la localización de la enfermedad multiglandular es indicativa para la ejecución de la resección quirúrgica del tejido hiperfuncionante, mejorando la calidad de vida del paciente.

Mediante este estudio se logró localizar tejido paratiroideo hiperfuncionante en el 75% de los pacientes con diagnóstico bioquímico de HPTS que contaban con estudio SPECT/CT previo negativo. Una de las debilidades del estudio es que no es posible realizar una estimación de la sensibilidad y VPP del método diagnóstico por cuestión de que la muestra elegida fue a conveniencia; se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico bioquímico de HPTS y cuyo resultado del estudio SPECT/CT haya sido negativo, en vez de una muestra transversal aleatorizada; no obstante; si fue posible determinar que los estudios previos con los que contaban estos pacientes no tuvieron la suficiente sensibilidad por causas derivadas a factores moleculares, siendo la más importante la sobreexpresión de la Glucoproteína – P en las células oxifílicas. No se pudo evidenciar una diferencia entre el sexo de los pacientes que nos infiera algún otro factor relacionado con el sexo, sin embargo, las muestras de ambos grupos eran pequeñas.

Uno de los hallazgos observados es que 5 de los 6 los pacientes quienes tuvieron resultado positivo no habían suspendido el tratamiento con calcitriol o suplementos de calcio al momento del estudio con intervención con omeprazol, empero, a pesar de no haber suspendido dichos medicamentos, se logró identificar tejido paratiroideo hiperfuncionante, pudiéndose inferir dos situaciones, la primera es que quizás el impacto de la suspensión de dichos medicamentos no sea tan grande como parte de la preparación para el estudio; o en segunda instancia; el impacto de la inhibición parcial de la gp – P con inhibidores de la bomba de protones es mayor que la suspensión del calcitriol y suplementos de calcio. Mas estudios serán necesarios para poder dilucidar cual intervención incrementa la sensibilidad del SPECT/CT ^{99m}Tc – MIBI.

Se identifico una relación positiva entre los niveles sérico de PTH y calcio sérico con el resultado del SPECT/CT, estimándose un punto de corte de 600 pg/ml de PTH y

9.5 mg/dL, por lo que se deduce que la probabilidad del éxito de la intervención con omeprazol es mayor en pacientes que presenten parámetros bioquímicos mayores a los puntos de corte mencionados, no obstante, el punto de corte descrito en nuestros resultados es solo una aproximación, debido a los pocos sujetos incluidos en el estudio, los puntos de corte descritos son solo las medianas de las variables dependientes de PTH y calcio sérico, otro punto débil de los resultados obtenidos en el presente, es que los valores de los marcadores bioquímicos son de estudios previos realizados en los pacientes de hasta 3 meses de antigüedad, por lo que para poder definir un punto de corte con mayor veracidad sería necesario realizar una medición de dichos parámetros bioquímicos momentos previos al estudio SPECT/CT con intervención con omeprazol.

El único estudio similar que recopilamos, González et. al, usó premedicación con verapamilo para incrementar la sensibilidad y el valor predictivo positivo del SPECT/CT ^{99m}Tc – MIBI, mostrando un incremento de la sensibilidad de un 72% a 86%, así como un incremento del VPP de 50% a 78% ($p < 0.005$) en 33 pacientes con hiperparatiroidismo primario. No obstante, no encontramos estudios que replicasen el uso del verapamilo u otra sustancia activa para mejorar la eficiencia diagnóstica del SPECT/CT ^{99m}Tc – MIBI, por lo que los datos obtenidos en este estudio pueden sugerir investigaciones posteriores.

El número reducido de la muestra se relacionó a un factor externo no prevenible al momento del desarrollo del protocolo y de la programación del cronograma, debido a fuerzas mayores de nuestro servicio, en el cual se está llevando a cabo una remodelación y actualización de los equipos SPECT/CT, lo cual ameritó un tamaño no esperado de la muestra de éste estudio, a pesar de ello, observamos una tendencia de incremento en la sensibilidad; consideramos que se debe replicar con un número mayor de sujetos para sustentar la validez del omeprazol como inhibidor de la gp – P y su utilidad en la imagen molecular. Asimismo, debe ser comparado con el reporte histopatológico para dar mayor validez a los resultados.

16. CONCLUSIÓN

El estímulo farmacológico previo al SPECT/CT ^{99m}Tc – MIBI es una intervención potencialmente útil para aumentar la sensibilidad en la localización de tejido paratiroideo hiperplásico hiperfuncionante en pacientes con hiperparatiroidismo secundario con estudio previo falso negativo y niveles séricos de PTH elevados. Es una intervención muy sencilla que utiliza un medicamento con una dosis que es bien tolerada por los pacientes, y cuya efectividad aparentemente no es influida por el consumo de calcitriol, por lo que es un procedimiento factible de replicar en cualquier centro de medicina nuclear que cuente con SPECT/CT, sin embargo, se necesita de estudios con cohortes más amplias para poder dar significancia y peso a los resultados reportados. Hasta el momento no conocemos otro trabajo que busque aumentar la sensibilidad del método diagnóstico molecular en el hiperparatiroidismo secundario, lo previamente dicho enfatiza la importancia de los resultados obtenidos en este estudio a pesar de ser un grupo pequeño.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2007 Jan 1;71(1):31–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002009>
2. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Jun 1;67:S8–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09501.x>
3. Isakova T, Nickolas T, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner D, Gutierrez O, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*.

2017 Sep 1;70.

4. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2015;400(8):907–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1344-5>
5. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scand J Surg* [Internet]. 2019 Jul 31;109(4):271–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/1457496919866015>
6. Bureo JC, Arévalo JC, Antón J, Adrados G, Jiménez Morales JL, Robles NR. Prevalencia del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4 atendidos en medicina interna. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2015;62(7):300–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092215001503>
7. Bargagli M, Arena M, Naticchia A, Gambaro G, Mazzaferro S, Fuster D, et al. The Role of Diet in Bone and Mineral Metabolism and Secondary Hyperparathyroidism. Vol. 13, *Nutrients* . 2021.
8. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm J* [Internet]. 2016/07/22. 2016;20(3):15–127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479950>
9. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 2014 Jan 1;85(1):166–73. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.279>
10. Speer MY, Yang H-Y, Brabb T, Leaf E, Look A, Lin W-L, et al. Smooth Muscle Cells Give Rise to Osteochondrogenic Precursors and Chondrocytes in Calcifying Arteries. *Circ Res* [Internet]. 2009 Mar 27;104(6):733–41. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.183053>

11. McCarthy JT, el-Azhary RA, Patzelt MT, Weaver AL, Albright RC, Bridges AD, et al. Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Oct 1;91(10):1384–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.025>
12. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Oct 1;42:1–201. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00905-3](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00905-3)
13. Negrea L. Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Getting Right Back Where We Started from? *Kidney Dis* [Internet]. 2019;5(2):59–68. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000495138>
14. Eidman KE, Wetmore JB. Treatment of secondary hyperparathyroidism: How do cinacalcet and etelcalcetide differ? *Semin Dial* [Internet]. 2018 Sep 1;31(5):440–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/sdi.12734>
15. Friedl C, Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 Jun 1;12:1589–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910605>
16. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Feb 20;168(6):422–30. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M17-2640>
17. Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Treatment of Calciphylaxis in CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int reports* [Internet]. 2018 Oct 9;4(2):231–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775620>
18. Caldarella C, Treglia G, Pontecorvi A, Giordano A. Diagnostic performance

of planar scintigraphy using ^{99m}Tc-MIBI in patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2012;26(10):794–803. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12149-012-0643-y>

19. Lee JB, Kim WY, Lee Y-M. The role of preoperative ultrasonography, computed tomography, and sestamibi scintigraphy localization in secondary hyperparathyroidism. *Ann Surg Treat Res* [Internet]. 2015/11/27. 2015 Dec;89(6):300–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26665124>
20. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* [Internet]. 2012 Mar 19;344:e1013. Available from: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e1013.abstract>
21. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in Parathyroid Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2018;26(1):151–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064968917300971>
22. Zhang R, Zhang Z, Huang P, Li Z, Hu R, Zhang J, et al. Diagnostic performance of ultrasonography, dual-phase (^{99m}Tc-MIBI scintigraphy, early and delayed (^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT in preoperative parathyroid gland localization in secondary hyperparathyroidism. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2020 Aug 3;20(1):91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746794>
23. Tantiwongkosi B, Miller FR, Nguyen VD, Hands KE, Oliver BB, Santillan AA, et al. Diagnostic Performance and Inter-Observer Agreement of 4-Dimensional Computed Tomography Parathyroid Scans in Patients with Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *Open J Radiol* [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2022 Feb 10];9(1):82–91. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=91090>
24. Strambu V, Bratucu M, Garofil D, Paic V, Zurzu M, Tigora A, et al. The Value of Imaging of the Parathyroid Glands in Secondary Hyperparathyroidism. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(5):541–9.

25. Taïeb D, Ureña-Torres P, Zanotti-Fregonara P, Rubello D, Ferretti A, Henter I, et al. Parathyroid scintigraphy in renal hyperparathyroidism: the added diagnostic value of SPECT and SPECT/CT. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2013 Aug;38(8):630–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23751837>
26. Botushanova A, Botushanov N, Yaneva M. Nuclear Medicine Methods for Evaluation of Abnormal Parathyroid Glands in Patients with Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017 Dec 20;59.
27. Chang CWD, Tsue TT, Hermreck AS, Baxter KG, Hoover LA. Efficacy of preoperative dual-phase sestamibi scanning in hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2000;21(6):355–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196070900761898>
28. Hindie E, Urena P, Jeanguillaume C, Mellièrè D, Berthelot J-M, Menoyo-Calonge V, et al. Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium-99m-labelled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. *Lancet* [Internet]. 1999 Jun 26;353(9171):2200–4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09089-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09089-8)
29. Ferrari C, Santo G, Mammucci P, Pisani AR, Sardaro A, Rubini G. Diagnostic Value of Choline PET in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Gland(s): A Comprehensive Overview. Vol. 9, *Biomedicines* . 2021.
30. Yuan L, Liu J, Kan Y, Yang J, Wang X. The diagnostic value of 11C-methionine PET in hyperparathyroidism with negative 99mTc-MIBI SPECT: a meta-analysis. *Acta radiol* [Internet]. 2016 Sep 2;58(5):558–64. Available from: <https://doi.org/10.1177/0284185116661878>
31. Mollazadeh S, Sahebkar A, Hadizadeh F, Behravan J, Arabzadeh S. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors. *Life Sci* [Internet]. 2018;214:118–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320518306738>

32. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 May 2;21(9):3233. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370233>
33. Kannan P, John C, Zoghbi SS, Halldin C, Gottesman MM, Innis RB, et al. Imaging the function of P-glycoprotein with radiotracers: pharmacokinetics and in vivo applications. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2009/07/22. 2009 Oct;86(4):368–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19625998>
34. Sun S-S, Shiau Y-C, Lin C-C, Kao A, Lee C-C. Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. *Nucl Med Biol* [Internet]. 2001;28(8):929–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805101002591>
35. Lopez D, Martinez-Luis S. Marine natural products with P-glycoprotein inhibitor properties. *Mar Drugs* [Internet]. 2014 Jan 22;12(1):525–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24451193>
36. Hitchcock SA. Structural Modifications that Alter the P-Glycoprotein Efflux Properties of Compounds. *J Med Chem* [Internet]. 2012 Jun 14;55(11):4877–95. Available from: <https://doi.org/10.1021/jm201136z>
37. Husain A, Makadia V, Valicherla GR, Riyazuddin M, Gayen JR. Approaches to minimize the effects of P-glycoprotein in drug transport: A review. *Drug Dev Res* [Internet]. 2022 Feb 1;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/ddr.21918>
38. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2001;364(6):551–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00210-001-0489-7>
39. SACHS G, SHIN JM, HOWDEN CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Jun 1;23(s2):2–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>

40. Omeprazole 20mg Gastro-resistant Capsules - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cited 2022 Apr 5]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5944/smpc#gref>
41. Monzen Y, Tamura A, Okazaki H, Kurose T, Kobayashi M, Kuraoka M. SPECT/CT Fusion in the Diagnosis of Hyperparathyroidism. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* [Internet]. 2015;3(1):61–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27408883>
42. Santiago-Peña LF. Fisiología de las glándulas paratiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en paratiroides . Vol. 11, *Revista ORL* . scieloes ; 2020. p. 341–5.
43. Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, Mogas E, Clemente M. Patología del metabolismo del calcio. [cited 2022 Mar 6]; Available from: www.aeped.es/protocolos/
44. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Traspl* [Internet]. 2010;31(1):7–11. Available from: file:///18862845/0000003100000001/v0_201607111457/S1886284510700047/v0_201607111458/es/main.assets

18. ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Hoja de recolección de datos de paciente

Fecha:

Protocolo: Comparación diagnóstica del SPECT/CT con ^{99m}Tc-MIBI en el hiperparatiroidismo secundario mediante la intervención farmacológica con inhibidores de la bomba de protones

Datos personales		
Nombre	Genero	Edad
NSS	Teléfono	IMC

Antecedentes personales patológicos		
Alergias	Comorbilidades y tiempo de evolución	Medicamentos
PTH sérica	Calcio sérico	Fosforo sérico

Imágenes estáticas		
Imagen temprana		
# cuentas en blanco en 4 cuadrantes	# cuentas en fondo	Relación blanco – fondo
Imagen tardía		
# cuentas en blanco en 4 cuadrantes	# cuentas en el fondo	Relación blanco – fondo
Localización de hiperplasia		

SPECT/CT con 99mTc-MIBI (740 MBq)	
Resultado de reporte previo	
Resultado de reporte con intervención con omeprazol	
Localización de hiperplasia	
Tamaño de hiperplasias	

Consentimiento informado



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad: Hospital de Especialidades Dr. Bernardo
Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI;
DIRECCIÓN DE OPERACIÓN Y EVALUACIÓN
Unidad de Comunicación Social
LS 06 AM 09 006 067
Coordinación Técnica de Difusión
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

Carta consentimiento informado para participación en protocolos de investigación

Nombre del estudio: Comparación diagnóstica del SPECT/CT con ^{99m}Tc-MIBI en el hiperparatiroidismo secundario mediante la intervención farmacológica con inhibidores de la bomba de protones.

Patrocinador externo: no aplica.

Lugar y fecha: Ciudad de México a _____.

Número de registro institucional: _____

Justificación y objetivo del estudio: Las enfermedades de las glándulas paratiroides son comunes en pacientes con falla o insuficiencia renal, el estudio de medicina nuclear llamado Gammagrafía es fundamental y de amplia utilidad tanto para sus médicos nefrólogo, endocrinólogo y cirujano, ya que el resultado de esta exploración será crucial para planificar su tratamiento, ya sea mediante medicamentos o eventualmente quirúrgico. La detección de los trastornos de las glándulas paratiroides puede mejorar tomando una dosis vía oral de omeprazol antes del estudio.

Procedimiento: 90 minutos antes del estudio se tomará dos capsulas de omeprazol de 20 mg vía oral, es muy importante que no haya comido 4 horas antes, si usted es alérgico al omeprazol, deberá notificarlo al investigador que recaba este documento. Después de esperar 90 minutos a que el omeprazol haga su efecto, inyectaremos el material radioactivo para su estudio utilizando una de sus venas (siendo la más común en el antebrazo). Dicho elemento **NO condiciona reacciones alérgicas, molestias o efectos adversos.** Posterior a la inyección de la sustancia radioactiva, a los 20 y 120 minutos tomaremos imágenes de su cuello y tórax en un equipo médico llamado gammacámara con una duración de 10 minutos cada una, para el complemento del estudio se realizará una ronda final de imágenes híbridas (combinan medicina nuclear y rayos X de baja dosis) con duración aproximada de 25 minutos, con lo cual se concluiría la exploración.

Posibles riesgos y/o molestias: **No existen riesgos que pongan en peligro su vida o que interfieran con el tratamiento que esta tomando actualmente.** La única molestia sería propia de la punción en la vena al momento de inyectar la sustancia radioactiva, (muy similar a cuando le sacan sangre para muestras de laboratorio), posible enrojecimiento transitorio de la piel y en casos excepcionales se puede formar un pequeño moretón, el cual se reabsorbe de manera natural en los tejidos blandos por debajo de la piel. **El riesgo de uso de material radioactivo tanto para usted como para sus familiares cercanos es mínimo. Al término del estudio usted podrá seguir realizando su vida normal.**

Beneficios que recibirá al participar en el estudio: Recibir información diagnóstica precisa de su padecimiento para un manejo adecuado por parte de su médico tratante.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Los resultados se entregarán a su médico tratante y solicitante, consultando las imágenes en las estaciones de trabajo del servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Los resultados se usarán con fines estadísticos, evitando en todo momento el lucro y cuidando la privacidad de sus datos personales, al ser información estrictamente médica.

Participación o retiro: La participación en el estudio NO es obligatoria. Si no desea participar en el estudio, esto no le perjudicará en lo absoluto. En caso de que usted desee retirar su consentimiento, no necesita nombrar algún motivo. Sus datos serán borrados a la brevedad, tan pronto como nos lo haga saber.

Privacidad y confidencialidad: en este estudio se respetarán las reglas de discreción médica y política de privacidad. Datos personales y hallazgos serán recabados, guardados y utilizados en el futuro de manera anónima. En caso de una publicación de datos, se garantiza la confidencialidad de los datos personales.

Después de haber leído y habiéndose explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

_____ No acepto participar en el estudio _____ Sí acepto participar en el estudio.

En caso de dudas o aclaraciones con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dr. Juan Soto Andonaegui. Tel 56276900 Ext: 21306 o 21462. Correo personal nucleardr@gmail.com

Investigador asociado: Dr. Jorge Iván González Díaz. Tel 56276900 Ext 21306 o 21462. Correo personal jorge.gonzalezd@imss.gob.mx

Su ubicación física es en: Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Especialidades. Servicio de Medicina Nuclear (planta baja) y/o al Comité local de Ética En Investigación en Salud (Ext: 36018) del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330. En la UMAE de Centro Médico Nacional, Hospital de Especialidades. Servicio de Medicina Nuclear. Coordinación de investigación en Salud. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma del quien obtiene el consentimiento

Nombre y firma testigo 1

Nombre y firma testigo 2

Paseo de la Reforma No. 476, Mezzanine Oriente, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, C. P. 06600, Ciudad de México
Tel. 55 5238 2700, Ext. 10009, 10039. www.imss.gob.mx

