



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN  
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD

Facultad de Medicina  
Universidad de Málaga

## TESIS DOCTORAL

**Localización de patología paratiroidea por pruebas de imagen y  
evaluación de la densidad mineral ósea mediante análisis de  
texturas en pacientes con hiperparatiroidismo primario**

*Autor:*

Antonio Adarve Castro

Junio, 2025

*Directores*

María Dolores Domínguez Pinos

Miguel José Ruiz Gómez

*Tutor*

Miguel José Ruiz Gómez



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Antonio Adarve Castro

 <http://orcid.org/0000-0002-1539-057X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

2025

## AGRADECIMIENTOS

A Loly, por su paciencia y tesón, porque creyó en mi desde el principio.

A Miguel, por su perseverancia y guía en este camino.

Al resto de compañeros y autores, por su esfuerzo y contribución en las diferentes

P **Fdo.: MARÍA DOLORES DOMÍNGUEZ PINOS Y MIGUEL JOSÉ RUIZ GÓMEZ**

**Director/es de tesis**

Y sin duda a Virginia y el resto de mi familia, por su apoyo incondicional en todo el camino, no solo de la tesis, sino de la vida.



## Contenido

1. ABREVIATURAS .....	8
2. RESUMEN .....	9
3. ABSTRACT .....	10
4. INTRODUCCIÓN .....	11
4.1. Anatomía y embriología de las paratiroides .....	11
4.2. Historia .....	13
4.3. Regulación del calcio .....	17
4.3.1. Regulación a nivel intestinal.....	21
4.3.2. Regulación a nivel renal .....	22
4.3.3. Regulación a nivel óseo .....	24
4.3.4. El calcio en la sangre .....	25
4.4. Fisiopatología .....	26
4.4.1. Causas de hipocalcemia .....	26
4.4.2. Causas de hipercalcemia .....	28
4.5. Manifestaciones clínicas de HPP.....	32
4.6. Evaluación del HPP .....	34
4.6.1. Manejo farmacológico de HPP.....	36
4.6.2. Manejo quirúrgico de HPP .....	38
4.7. Bibliografía.....	40
5. OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL .....	45
5.1 Planteamiento del problema y justificación.....	45
5.2 Objetivo general y objetivos específicos. ....	45
6. CAPÍTULO 1. PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN POR IMAGEN DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO .....	47
6.1. Introducción.....	47

6.2.	Objetivo .....	47
6.3.	Material y Métodos .....	47
6.4.	Resultados y discusión .....	48
6.4.1.	Gammagrafía .....	48
6.4.2.	Ecografía cervical .....	53
6.4.3.	CEUS .....	57
6.4.4.	Tomografía computarizada.....	64
6.4.5.	Resonancia magnética .....	65
6.4.6.	PET.....	66
6.4.7.	Limitaciones .....	68
6.5.	Conclusiones .....	69
6.6.	Bibliografía.....	69
7.	CAPÍTULO 2: ESTUDIO DE LA CONCORDANCIA ENTRE LAS DIFERENTES PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.....	77
7.1.	Introducción.....	77
7.2.	Objetivos .....	77
7.3.	Material y métodos.....	77
7.4.	Resultados .....	80
7.5.	Discusión.....	86
7.6.	Conclusiones .....	91
7.7.	Bibliografía.....	91
8.	CAPÍTULO 3: EVALUACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO .....	95
8.1.	Introducción.....	95
8.2.	Objetivo .....	96
8.3.	Material y Métodos .....	96
8.4.	Resultados .....	100

8.5. Discusión .....	106
8.6. Conclusiones.....	109
8.7. Bibliografía.....	109
9. CONCLUSIONES .....	113
ANEXOS .....	115
Anexo 1. Consentimiento informado.....	115
Anexo 2. Cómo se prepara el contraste ecográfico .....	116
Anexo 3. Comité de ética para estudio de localización de adenomas de paratiroides.....	118
Anexo 4. Compendio de imágenes de casos discordantes.....	119
Anexo 5. Comité de ética para estudio radiómico de osteoporosis. ....	168
Anexo 6. Compendio de imágenes del Capítulo 3. ....	171
Anexo 7. Producción científica.....	174

## 1. ABREVIATURAS

- CaSR: receptor sensible al calcio
- DMO: densidad mineral ósea
- HPP: hiperparatiroidismo primario
- Iv: intravenoso
- MHz: megahercios
- mSv: milisievert
- PET: tomografía por emisión de positrones
- RM: resonancia magnética
- PTH: hormona paratiroidea, paratirina, parathormona
- RANK-L: ligando activador del receptor de NF-kB
- SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography o tomografía computarizada por emisión de fotón único
- TC: tomografía computarizada
- VPP: valor predictivo positivo
- UH: Unidades Hounsfield

## 2. RESUMEN

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es el tercer trastorno endocrino más frecuente y la causa más común de hipercalcemia, que afecta al 0,3-1% de la población. Esta enfermedad aumenta la morbilidad de los pacientes, principalmente por daño renal y fracturas óseas. El diagnóstico del HPP se realiza mediante una adecuada historia clínica junto con una medición de calcio corregido por albúmina y PTH en suero, y el único tratamiento curativo es la cirugía, siendo la paratiroidectomía mínimamente invasiva la técnica de elección en el momento actual. Para ello es necesaria una adecuada localización prequirúrgica de la glándula paratiroidea afectada. Sin embargo, la localización de la paratiroides patológica mediante técnicas de imagen suele ser problemática debido a las variantes anatómicas que pueden presentar dichas glándulas.

Los objetivos de esta tesis son, por un lado, realizar una actualización de las diferentes pruebas de imagen disponibles para la localización de la patología paratiroidea, así como estudiar la concordancia de las diferentes pruebas respecto de la cirugía y proponer un algoritmo de manejo en diferentes escenarios clínicos en los cuales la gammagrafía y la ecografía no sean concordantes. Por otro lado, además vamos a valorar la utilidad del análisis de texturas mediante inteligencia artificial a partir de las imágenes de TC realizados por otros motivos para evaluar la densidad mineral ósea en pacientes con HPP.

Para ello, he dividido la tesis en 3 capítulos. Para el primer capítulo hemos realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los términos "Hyperparathyroidism, Primary/diagnostic imaging", focalizada en los últimos 5 años. Para el segundo capítulo, hemos reclutado una muestra de 219 pacientes con diagnóstico de HPP y con criterios quirúrgicos, que fueron enviados a nuestro servicio de radiología para una localización anatómica de la patología paratiroidea, estudiando la concordancia de las diferentes pruebas de imagen de localización prequirúrgica mediante el índice de Kappa de Kohen. Para el tercer capítulo, partiendo del total de pacientes reclutados, a todos aquellos a los que se les había realizado en un marco temporal próximo una DEXA y una TC por cualquier motivo que incluyera la región de la columna lumbar, se estudió la densidad mineral ósea (DMO) mediante un análisis de texturas radiómicas.

Tras un análisis exhaustivo de los tres capítulos, concluimos que existe una gran variabilidad entre las diferentes pruebas utilizadas para la localización preoperatoria de la patología paratiroidea. La importancia de conocer las diferentes opciones diagnósticas radica en la necesidad de elegir la prueba más adecuada en cada momento y para cada paciente para un adecuado manejo de los pacientes con HPP con criterio quirúrgico.

Por otra parte, la CEUS es útil para la localización de patología paratiroidea en los pacientes que presentan HPP con criterios quirúrgicos cuyas exploraciones básicas de ecografía y gammagrafía no han sido concluyentes. Dado que no existe consenso sobre el manejo más apropiado para la localización prequirúrgica en HPP, proponemos un algoritmo que incluye las diferentes pruebas de imagen disponibles para un adecuado manejo de estos pacientes

Por último, las técnicas de aprendizaje automático supervisadas permiten una clasificación precisa de la DMO normal versus anormal aprovechando las características clínicas y el análisis de la textura radiómica del tejido óseo espinal en pacientes con HPP sin gastos adicionales.

### 3. ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (PHP) is the third most common endocrine disorder and the most common cause of hypercalcemia, affecting 0.3-1% of the population. This disease increases the morbidity of patients, mainly due to kidney damage and bone fractures. The diagnosis of PHP is made through an adequate clinical history together with a measurement of calcium corrected for albumin and PTH in serum, and the only curative treatment is surgery, with minimally invasive parathyroidectomy being the technique of choice at the current time. For this, adequate pre-surgical localization of the affected parathyroid gland is necessary. However, localization of the pathological parathyroid gland using imaging techniques is usually problematic due to the anatomical variants that these glands may present.

The objectives of this thesis are, on the one hand, to update the different imaging tests available for the localization of parathyroid pathology, as well as to study the agreement of the different tests with respect to surgery and propose a management algorithm in different clinical scenarios in which scintigraphy and ultrasound are not concordant. On the other hand, we will also assess the usefulness of texture analysis using artificial intelligence from CT images performed for other reasons to evaluate bone mineral density in patients with PHP.

For this purpose, we have divided the thesis into 3 chapters. For the first chapter we have carried out a bibliographic search in Pubmed with the terms "Hyperparathyroidism, Primary/diagnostic imaging", focused on the last 5 years. For the second chapter, we have recruited a sample of 219 patients with a diagnosis of PHP and surgical criteria, who were sent to our radiology service for an anatomical localization of the parathyroid pathology. The concordance of the different pre-surgical localisation imaging tests was studied using Kohen's Kappa index. For the third chapter, from the total number of patients recruited, those who undergone a DXA and a CT scan that included the lumbar spine region close in time for any reason were selected. Bone mineral density (BMD) was studied in this group of patients using radiomic texture analysis.

After an exhaustive analysis of the three chapters, we conclude that there is great variability between the different tests used for preoperative localization of parathyroid pathology. The importance of knowing the different diagnostic options lies in the need to choose the most appropriate test at all times and for each patient for adequate management of patients with PHP with surgical criteria.

On the other hand, CEUS is useful for localizing parathyroid pathology in patients who present PHP with surgical criteria whose basic ultrasound and scintigraphy examinations have been inconclusive. Given that there is no consensus on the most appropriate management for presurgical localization in PHP, we propose an algorithm that includes the different imaging tests available for adequate management of these patients.

Finally, supervised machine learning techniques enable accurate classification of normal versus abnormal BMD by leveraging clinical features and texture analysis of spinal bone tissue in patients with PHP without additional expense.

## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1. Anatomía y embriología de las paratiroides

La mayor parte de la población tiene 4 glándulas paratiroides, que son unas pequeñas estructuras ovaladas, de color marrón amarillento, ubicadas en la cara posterior de la glándula tiroidea, de menos de 50 mg cada una, y de unos 6 x 3-4 mm de diámetro (craneocaudal x transversal) (1-4).

Estas glándulas se desarrollan embriológicamente durante la 5ª y 6ª semana de gestación (1,3), originándose habitualmente 2 glándulas superiores y 2 inferiores (3), a partir de células endodérmicas de la 4ª y 3ª bolsas faríngeas, respectivamente (1,3,5).

Dichas bolsas faríngeas se dividen en ventral y dorsal en su porción más distal. El epitelio de la región dorsal de la 3ª bolsa forma la glándula paratiroidea inferior, mientras que la región ventral origina el timo (6). Cuando pierden las conexiones con la pared faríngea, hacia la 7ª semana de gestación, el timo migra caudal y medialmente arrastrando con él a la glándula paratiroidea inferior (3,6). Por este motivo, la posición final de las glándulas paratiroides inferiores es más variable, pudiendo éstas llegar incluso al mediastino superior (1). Por su parte, el epitelio de la región dorsal de la 4ª bolsa se diferencia en la glándula paratiroidea superior, mientras que la región ventral forma el cuerpo ultimobranquial (6). Cuando las conexiones faríngeas se pierden, el cuerpo ultimobranquial se une a la glándula tiroidea y dará lugar a las células C parafoliculares, responsables de la secreción de calcitonina. La glándula paratiroidea superior también se adhiere a la glándula tiroidea y migra junto a ella (6), por lo que su localización final es menos variable (1) (Fig 1).

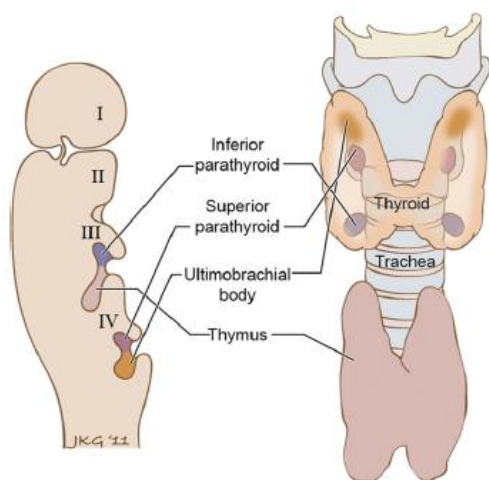


Fig 1. Origen embriológico y ubicación anatómica definitiva de las glándulas paratiroides (1).

Como resultado del desarrollo embriológico de las glándulas paratiroides, debido a que el descenso de las glándulas inferiores es más largo, su ubicación suele ser más variable y es más probable que sean ectópicas en el tipo o en el mediastino superior. Es importante tener en cuenta en que los adenomas de paratiroides superiores, debido a la gravedad, pueden desplazarse hacia abajo y en ciertas ocasiones acabar más abajo que las glándulas paratiroides inferiores, sin embargo, lo que determina la relación superior e inferior no es su localización sino su relación con el nervio laríngeo recurrente, de manera que las inferiores se sitúan por delante de dicho nervio y las superiores en un plano posterior a dicho nervio (7). Un metanálisis reciente afirma que el 16% de las glándulas se encuentra en una localización ectópica, encontrarse en cualquier punto situado desde el ángulo de mandíbula hasta el mediastino superior, aunque es más frecuente la localización ectópica de las glándulas superiores en región retrofaríngea o intratiroides y de las inferiores en el timo y en el mediastino superior (Fig 2) (1,7,8).

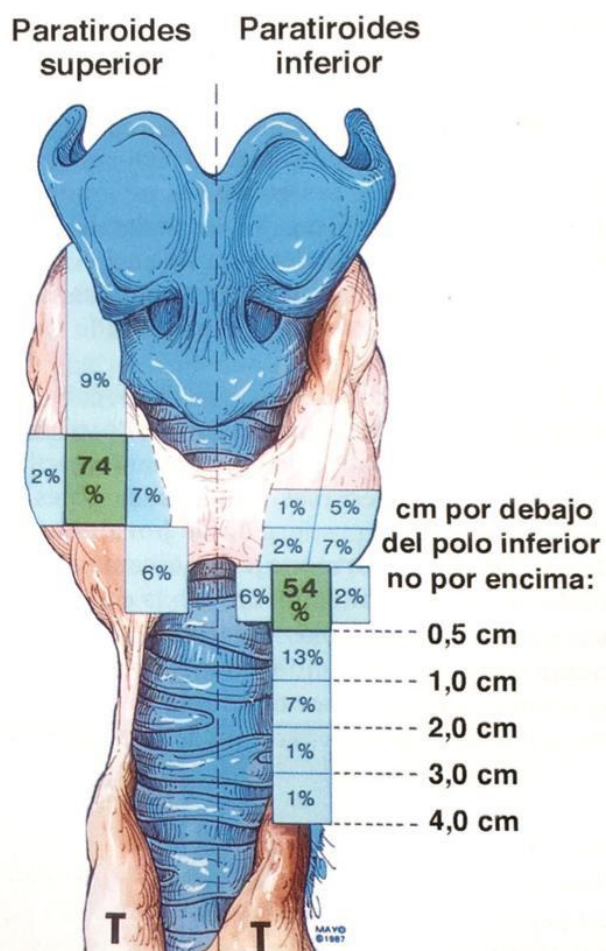


Fig 2. Frecuencia en la ubicación de las glándulas paratiroides superiores e inferiores (8).

Además, según las distintas fuentes bibliográficas consultadas, entre un 2 y un 10% de la población tiene glándulas supernumerarias, normalmente asociadas a las paratiroides inferiores, cerca del timo (2,5).

En cuanto a su irrigación, las glándulas paratiroides se nutren principalmente de las arterias tiroideas inferiores, pero también de las superiores, la arteria ima o arteria tiroidea media y las arterias laríngeas, traqueales y esofágicas. El drenaje venoso se lleva a cabo a través del plexo tiroideo (1,2), mientras que el linfático tiene lugar hacia los ganglios linfáticos paratraqueales y cervicales profundos (2,3). Las glándulas paratiroides tienen una inervación autónoma a través de ramas tiroideas de los ganglios simpáticos cervicales (1).

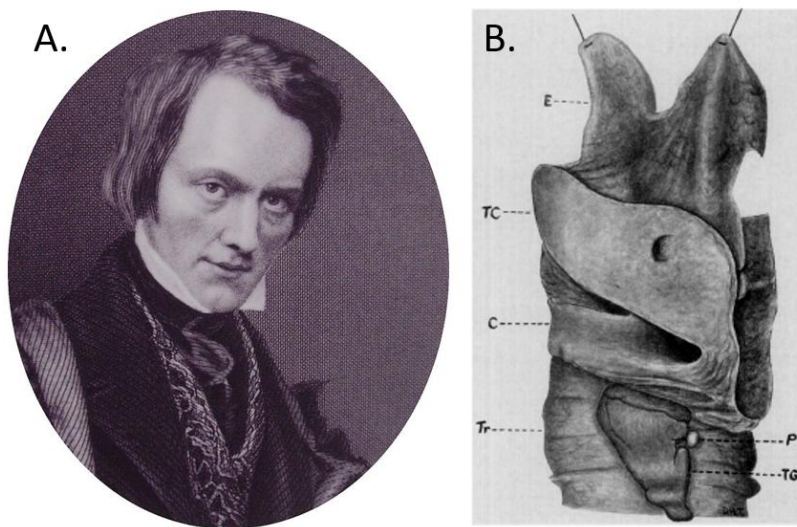
Histológicamente, estas glándulas están formadas por 2 tipos de células epiteliales. Las más abundantes son las células principales, cuya función es sintetizar y secretar PTH. Su diferenciación tiene lugar durante el desarrollo embrionario, por lo que estas células asumen una función activa en la regulación del metabolismo del calcio desde la vida fetal. De forma minoritaria, existen también células oxífilas, cuya función aún no está del todo clara (3). Además, las paratiroides poseen tejido conjuntivo con adipocitos, los cuales van aumentando en cantidad conforme el individuo envejece, pudiendo llegar a alcanzar hasta el 70% de la masa de la glándula (5).

## 4.2. Historia

Existe la teoría bastante fundada de que las glándulas paratiroides se originaron hace 100 millones de años, durante el desarrollo evolutivo de los anfibios, coincidiendo con la transición de la vida del medio marino rico en calcio al terrestre. Otros autores sugieren que esto ocurrió durante la edad carbonífera, hace unos 300 millones de años (9,10).

La cuestión es que las enfermedades de las glándulas paratiroides siempre han existido en humanos. Da cuenta de ello el hecho de que se hayan encontrado esqueletos del antiguo Egipto con alteraciones óseas por hiperparatiroidismo. Pero su pequeño tamaño y su localización profunda en el cuello retrasaron la identificación de dichas glándulas hasta el siglo XIX, cuando Richard Owen (1804-1892) (Fi. 3.A), conocido por sus estudios de comparación anatómica y por su colaboración con Charles Darwin en la teoría de la evolución, diseccionó un rinoceronte indio del Zoológico de Londres en noviembre de 1849. Describió una “pequeña glándula amarilla compacta unida al tiroides, donde emergen las venas”. Actualmente, el rinoceronte

disecado todavía se conserva en el museo del Royal College of Surgeons, pero en aquel momento su artículo sobre las glándulas paratiroides no tuvo éxito (10–12) (Fig 3.B).



**Fig 3. A. Richard Owen. B. Ilustración de Richard Owen de las glándulas paratiroides del rinoceronte disecado por él mismo en 1849 (11).**

Posteriormente, el sueco Ivar Sandström (1852-1889), que no estaba al tanto de la descripción de Owen, las identificó en perros, gatos, conejos, bueyes, caballos y también en humanos. Realizó una descripción histológica, les dio el nombre de glándulas paratiroides y las consideró como porciones embrionarias no desarrolladas de la glándula tiroides (10–12). Escribió un artículo de 50 páginas en el que describía sus hallazgos y, tras traducirlo al alemán, se lo envió a Virchow. Éste lo rechazó, ya que no le daba importancia al tema. Por este motivo, sus hallazgos también cayeron en el olvido (12) (Fig 4).



**Fig 4. Ivar Sandström (12).**

Los hallazgos de Owen, Sandström y otros investigadores no fueron tomados en serio hasta la llegada del francés Eugene Gley (1857-1930), que redescubrió en conejos las glándulas

paratiroides en 1891 y comenzó a estudiar su fisiopatología (10). Demostró, a través de una serie de experimentos bien diseñados, que la eliminación de la glándula paratiroides explicaba unas convulsiones fatales hasta entonces asociadas a la tiroidectomía, la llamada tetania (término introducido en 1852 por Lucien Corvisart, médico personal de Napoleón III) (11) (Fig 5).



**Fig 5. Eugene Gley.**

La asociación de las glándulas paratiroides con enfermedades óseas se atribuye al patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen, quien en 1891 describió los cambios de osteítis fibrosa quística, también conocida como enfermedad de von Recklinghausen (11).

A finales del siglo XIX, la introducción del éter, la utilización de técnicas antisépticas y el control de la hemorragia permitieron el avance de la cirugía de la glándula tiroides. Los cirujanos más expertos en este campo eran Theodor Kocher, Theodor Billroth y William Hasted. En 1879, uno de los ayudantes de Billroth informó que, de 38 cirugías de tiroides, 10 de los pacientes desarrollaron tetania. Curiosamente, Hasted observó que los pacientes de Kocher rara vez manifestaban estos síntomas tras una tiroidectomía. Kocher era un cirujano muy meticuloso y observador, lo que le permitió desarrollar una cirugía de tiroides con un adecuado control de la hemostasia, lo que le mereció el premio Nobel de Medicina en 1909 (13). Entre sus observaciones, advirtió que cuando dejaba una pequeña porción de tiroides de la parte posterior evitaba el hipotiroidismo y la tetania. Asumió erróneamente que las contracciones musculares se debían al remanente tiroideo (12).

A principios del siglo XX, Albright y Bloomberg sugirieron que el hiperparatiroidismo primario se debía a un adenoma único de una glándula o a adenomas múltiples con hiperplasia primaria (10).

En 1904, Askanazy descubrió un adenoma paratiroideo mientras realizaba una autopsia en un paciente con enfermedad esquelética y postuló una conexión entre tumor paratiroideo y osteítis fibrosa quística (9).

En 1925, el cirujano vienés Félix Mandl extrajo un adenoma paratiroideo a un paciente con osteítis fibrosa quística, y el paciente mejoró drásticamente de su enfermedad ósea. Sin embargo, la enfermedad recurrió y 7 años después la paciente murió de dicha enfermedad (10,12).

Al mismo tiempo, la paciente Elva Dawkins se quejó de debilidad muscular profunda, fatiga, fracturas óseas inexplicables, litiasis renales y tumores óseos en los dedos, y tenía unos niveles de calcio en suero de 17mg/dL. Su hipercalcemia se resolvió después de que el cirujano Isaac Olch, del Hospital Barnes en St. Louis, Missouri, en agosto de 1928 le extirpase un adenoma paratiroideo (10).

El descubrimiento de la parathormona se le atribuye al canadiense James Bertman Collip en 1925, más recordado por su papel en el descubrimiento de la insulina (aunque el comité del premio Nobel no lo consideró para el premio) que por el de la PTH, igualmente importante (9,12). Demostró que la inyección de extracto de paratiroides en perros a los que se les habían extraído previamente estas glándulas les prevenía la tetania, así como que aumentaba el calcio sérico y que, si administraba grandes dosis de dicho extracto, se desarrollaba osteítis fibrosa quística (12,13). Posteriormente, la hormona paratiroidea fue aislada y purificada por Ramussen y Craig en 1959 (9).

En 1983 se describió un novedoso método para localizar adenomas paratiroides, utilizando radioisótopos de tecnecio-99 y de talio-201 (12).

En 1987, Samuel Nussbaum (Fig 6) desarrolló un procedimiento para la detección rápida de PTH. Hasta entonces, la medición de niveles de PTH tardaba en torno a 20 horas, y era frecuente informar al paciente ya operado de la necesidad de una nueva exploración cervical. Esta técnica permitió medir de forma rápida los niveles de PTH antes y después de reseca la supuesta lesión, de manera que, si estos niveles descendían al menos un 50% en la propia cirugía, garantizaba la eliminación de las glándulas afectadas, permitiendo cirugías más seguras, con menor

recurrencia y disminución de los costes. Esta es una de las causas que ha favorecido la realización de cirugía mínimamente invasiva (13).



Fig 6. Samuel Nussbaum.

Los principales hitos que han contribuido al avance del conocimiento sobre las glándulas paratiroides se resumen en la Figura 7.

Siglo XIX		Siglo XX			
1849	1891	1904	1925	1959	1987
<b>Richard Owen</b> las describe en un rinoceronte.	<b>Ivar Sandström</b> las identifica en varios animales y en humanos, y las llama paratiroides.	<b>Eugene Egle</b> demuestra que quitarlas provoca tetania.  <b>Friedrich Daniel von Recklinghausen</b> describe los cambios de la osteítis fibrosa quística.	<b>Albright y Bloomberg</b> sugieren que el HPP se debe a un adenoma de una glándula paratiroides o a hiperplasia de varias.	<b>Askanazy</b> postula la conexión entre tumor paratiroideo y osteítis fibrosa quística.  <b>James Bertman Collip</b> descubre la PTH.	<b>Felix Mandl</b> confirma la conexión entre tumor paratiroideo y osteítis fibrosa quística.  <b>Rammusen y Craig</b> aíslan y purifican la PTH.  <b>Samuel Nussbaum</b> desarrolla un procedimiento que permite la detección rápida de PTH.

Fig 7. Línea del tiempo de los avances del conocimiento en las glándulas paratiroides (9,10).

### 4.3. Regulación del calcio

El calcio es el catión más abundante del cuerpo (en torno a 1-1,2Kg) (14), del cual el 99% se encuentra en el hueso en forma de hidroxapatita  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]_n$  (15), facilitando la automoción, protegiendo órganos vitales y actuando como reservorio de calcio intracelular (16).

Del 1% restante, la mayor parte se encuentra dentro de las células almacenado en los retículos endoplásmicos y en las mitocondrias, y sólo una mínima parte se encuentra en el líquido extracelular y sangre, aunque la concentración extracelular es 1000 veces mayor que en el citosol (14,15).

El calcio participa en diversos procesos, tanto extracelulares como intracelulares:

- Extracelulares: el calcio participa activamente en la mineralización de huesos y dientes, pero también actúa como cofactor de la coagulación y cofactor de adhesión intracelular (14).
- Intracelulares: el calcio actúa como segundo mensajero intracelular regulando la mitosis, el crecimiento y diferenciación celular, la apoptosis, el transporte de hormonas y sustancias (favoreciendo que las vesículas con contenido se liberen), así como la transmisión del impulso nervioso y la contracción muscular (14,15).

La homeostasis del calcio se lleva a cabo mediante 3 hormonas: la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y la calcitonina (14).

- Hormona paratiroidea, paratirina, parathormona o PTH: es una hormona polipeptídica sintetizada por las células principales de las glándulas paratiroides. Se sintetiza como un precursor de 115 aminoácidos, llamado pre-proparathormona, que al perder el péptido señal para entrar en el retículo endoplasmático se convierte en proparathormona, de 90 aminoácidos. En el aparato de Golgi sufre una proteólisis formando la parathormona propiamente dicha de 84 aminoácidos, que se almacena en vesículas a la espera de ser liberada. Los niveles bajos de calcio iónico activan su liberación (15,17), que se produce de forma continua siguiendo una curva sigmoidea en relación a los niveles de calcio (Fig 8). Tras su liberación, tiene una vida media de 2-3 minutos (16). Asimismo, el aumento del calcio plasmático conlleva una retroalimentación negativa (14). Además, niveles bajos de magnesio también estimulan, aunque en menor grado que el calcio, la producción de PTH (15).

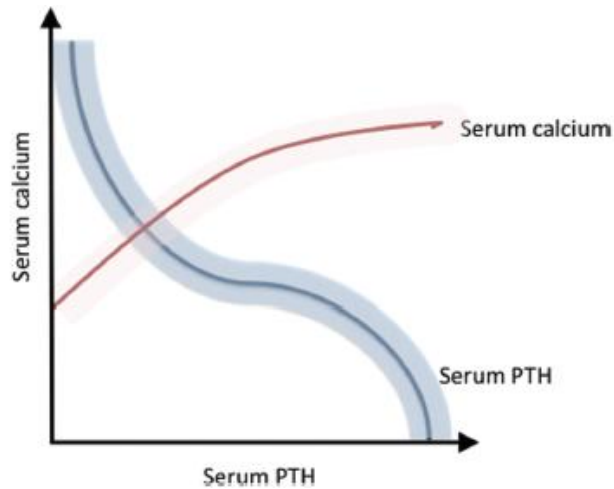


Fig 8. Relación entre los niveles de calcio y de PTH (15).

Vitamina D: en la piel, el 7-dehidrocolesterol se convierte en vitamina D<sub>3</sub> por acción de la luz ultravioleta. Sin embargo, esta vitamina D<sub>3</sub> necesita aún dos hidroxilaciones para ser activa. La primera tiene lugar en el hígado, donde se hidroxila el hidrógeno 25 de la molécula, formando 25-hidroxicolecalciferol. Posteriormente, en el riñón se hidroxila su hidrógeno 1, por la acción de la PTH, convirtiéndose en 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol (siendo la forma activa) (Fig 9) (17,18). La vitamina D activa actúa en receptores esteroideos, ampliamente distribuidos por el organismo, e interviene en muchas más funciones que la regulación del calcio, como estimular la proliferación y diferenciación celular (15). En este caso, el aumento del calcio plasmático también conlleva una retroalimentación negativa, al inhibir la secreción de PTH. Además, la prolactina también estimula la síntesis de calcitriol para asegurar una absorción máxima de calcio durante la lactancia (14,17).

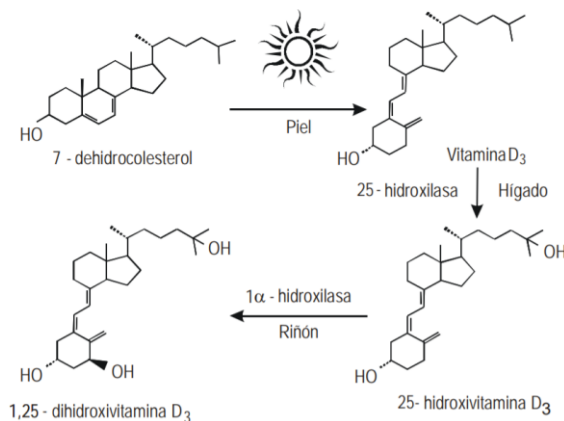


Fig 9. Síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol (17).

- Calcitonina: es un péptido de 32 aminoácidos secretado por la célula C parafolicular del tiroides ante un aumento del calcio en sangre, aunque su papel en la regulación del calcio es poco importante. Su principal función es inhibir la resorción ósea por los osteoclastos, aunque su efecto no es relevante en la concentración sérica final del calcio, pues en pacientes sometidos a tiroidectomía total no se ha observado ninguna alteración en el balance del calcio. Se cree que su importancia radica durante el crecimiento del niño, ya que es cuando el hueso requiere más depósito de calcio que resorción (14,15).

En la membrana de las células principales de las paratiroides existe un receptor sensible al calcio. Cuando disminuye el calcio iónico en sangre, este receptor sensible al calcio envía una serie de señales al núcleo para la síntesis y liberación de PTH, que favorece la absorción de calcio a nivel intestinal por medio de la activación de vitamina D, la reabsorción renal y la resorción ósea (Fig 10) (15).

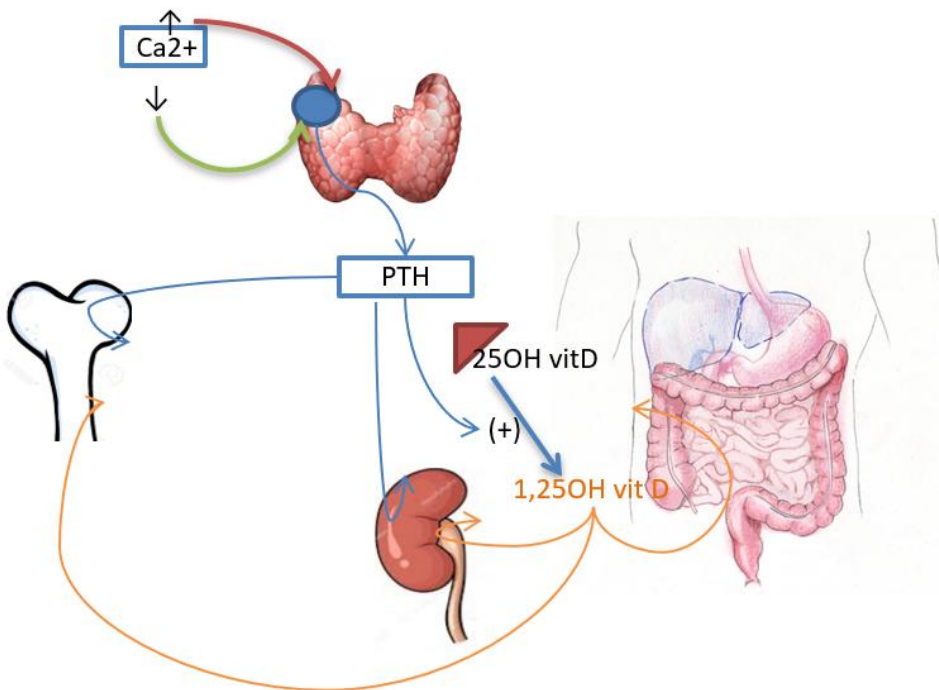


Fig 10. Resumen esquemático de la regulación del calcio.

### 4.3.1. Regulación a nivel intestinal

Ingerimos en torno a 1000 mg de calcio al día, que se absorbe principalmente en duodeno y yeyuno. De los 1000 mg que ingerimos, el intestino absorbe aproximadamente 350 mg, dejando en la luz en torno a 650 mg. Además, con los jugos intestinales se excretan alrededor de 250 mg, de manera que en las heces se excretan unos 900 mg y absorbemos de forma neta 100 mg (17,18).

El paso del calcio a través del intestino delgado para su absorción se produce de dos formas:

- Paracelular (entre células). La vitamina D permite esta forma de transporte del calcio mediante la síntesis de proteínas que aumentan la permeabilidad entre las células, como la proteína fijadora de calcio, la ATPasa estimulada por calcio y la fosfatasa alcalina, de manera que el calcio entra a favor del gradiente de concentración de forma pasiva.
- Transcelular (a través de células). El calcio, siguiendo su gradiente de concentración, entra por canales de calcio situados en las vellosidades, uniéndose al complejo actina-miosina-calmodulina. El 1,25-dihidroxicolecalciferol actúa a nivel nuclear activando la formación de proteínas calbindinas, que se unen al complejo calcio-calmodulina, quitándole el calcio y formando el complejo calcio-calbindina. De esta forma, el calcio es transportado hacia la membrana basolateral, donde canales de Na/Ca y ATPasas específicas de calcio lo expulsan al torrente sanguíneo. A diferencia de la vía paracelular, es una forma de absorción activa pues requiere energía (Fig 11) (19).

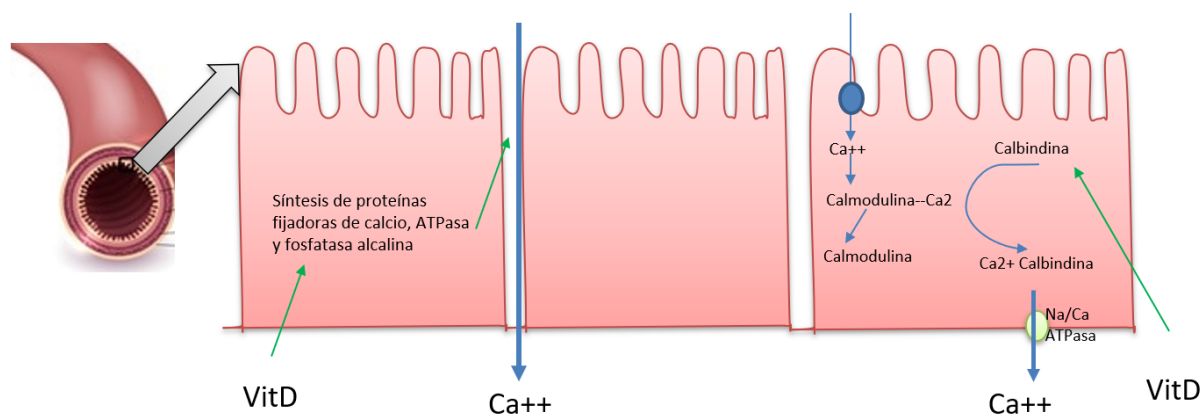


Fig 11. Representación esquemática de la regulación del calcio a nivel intestinal (19).

### 4.3.2. Regulación a nivel renal

La PTH actúa a nivel renal de 3 formas distintas: aumentando la reabsorción de calcio, bloqueando la reabsorción de fosfato y favoreciendo la síntesis de vitamina D activa (17).

No obstante, la regulación del calcio es diferente en cada segmento de nefrona (Fig 12):

- En el túbulo contorneado proximal se reabsorbe el 65-70% del calcio filtrado. De manera similar a lo que sucede en el intestino, existe una vía paracelular que, de forma pasiva, reabsorbe calcio junto con agua y sodio. En situaciones de hipovolemia o de disminución de la presión arterial, el túbulo contorneado proximal tiende a reabsorber más agua y sodio (mediado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona), que también arrastra calcio. La hipercalcemia provoca vómitos y poliuria (por inhibición de la hormona antidiurética), lo que favorece mayor hipovolemia y aumenta la reabsorción de agua, sodio y calcio a nivel del túbulo proximal en un ciclo vicioso (14). También se reabsorbe calcio de forma activa a este nivel utilizando cotransportadores de Na/Ca y ATPasas (17). Además, la PTH estimula la síntesis de  $1\alpha$ -hidroxilasa que transforma el calcidiol (25-hidroxicolecalciferol) en calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol). Niveles elevados de calcio disminuyen la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol, que se deriva hacia la formación del compuesto inactivo 24,25-dihidroxicolecalciferol (17). Por último, la PTH inhibe a este nivel la reabsorción de fosfato al actuar sobre el cotransportador de fosfato de sodio, lo que explica su efecto hipofosfatémico (17,20).
- En el asa descendente de Henle no se reabsorbe nada de calcio (15).
- En el asa gruesa ascendente de Henle se reabsorbe en torno al 15-20%. En este segmento, la reabsorción del calcio es un proceso complejo en el cual están implicados varios canales diferentes. En primer lugar, existe un canal Na/K en la membrana basolateral que expulsa sodio a la sangre, disminuyendo la concentración de sodio intracelular, lo que favorece la entrada de sodio en la célula a través del canal Na/K/2Cl, situado en la membrana luminal. Este es el transportador donde actúa la furosemida. Aprovechando el gradiente del sodio, también entran potasio y cloro al interior celular. El cloro sale de ella, hacia el torrente sanguíneo, a través de un canal específico a nivel basocelular. El potasio vuelve a la luz tubular a través del canal RONK, canal específico de potasio, lo que provoca que en la luz tubular haya un exceso de cargas positivas que, sumadas a las cargas positivas del sodio y del calcio, generan un gradiente eléctrico entre la luz tubular y el intersticio que favorece la reabsorción paracelular de calcio junto con sodio y magnesio. Además, existe un canal basocelular llamado receptor sensible

al calcio (CaSR), que es estimulado por el aumento del calcio sérico, dando lugar a una serie de señales intracelulares que provocan la síntesis de claudinas, unas proteínas que estrechan las uniones intercelulares e impiden la entrada paracelular de calcio (15,21,22). El cinacalcet es una molécula parecida al calcio que se une al receptor sensible al calcio e impide la reabsorción de calcio en el asa ascendente de Henle (23). La furosemida por su parte, al inhibir el canal Na/K/2Cl, impide el retorno de potasio hacia la luz tubular que generaba el gradiente eléctrico, de manera que la furosemida provoca hipocalcemia e hipercalcioria (aumento de calcio en orina). El síndrome de Bartter es un síndrome donde el canal en el que actúa la furosemida no funciona, teniendo estos pacientes una clínica similar a la que provocaría la toma continua de furosemida (poliuria, tendencia a hipotensión, hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica...) (24).

- En el túbulo contorneado distal y túbulo colector se reabsorbe aproximadamente un 10% del calcio filtrado. Aunque en todos los segmentos en los que se reabsorbe calcio es importante la acción de la PTH para sintetizar canales y bombas para su reabsorción, es en el túbulo contorneado distal donde la PTH realiza su mayor regulación. A este nivel no hay reabsorción por vía paracelular, sino exclusivamente por vía transcelular. El calcio entra en la célula tubular por gradiente de concentración a través de canales específicos de la membrana y, ya dentro de la célula, se une a unas proteínas llamadas calbindinas, que lo transportan hacia la membrana basocelular, donde sale por el contratransportador Na/Ca y por ATPasa específica de calcio, de manera que es una forma activa de reabsorción del calcio similar a la vía transcelular del intestino. La PTH estimula la síntesis de calbindinas y de canales necesarios para dicha reabsorción. Existe, además, un canal que reabsorbe sodio y cloro (canal Na/Cl) en la membrana tubular, que es inhibido por tiazidas. La toma de este fármaco, por tanto, impide la entrada del sodio y cloro, que se eliminan por orina arrastrando agua, lo que provoca hipovolemia, que a su vez activa al sistema renina-angiotensina-aldosterona para aumentar la reabsorción de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal (explicado previamente) y, por tanto, también de calcio. Por tanto, las tiazidas provocan hipercalcemia e hipocalciuria (al contrario que la furosemida). El síndrome de Gitelman es un síndrome donde no funciona el cotransportador Na/Cl, teniendo estos pacientes una clínica similar a la que provocaría la toma continua de tiazidas (17).

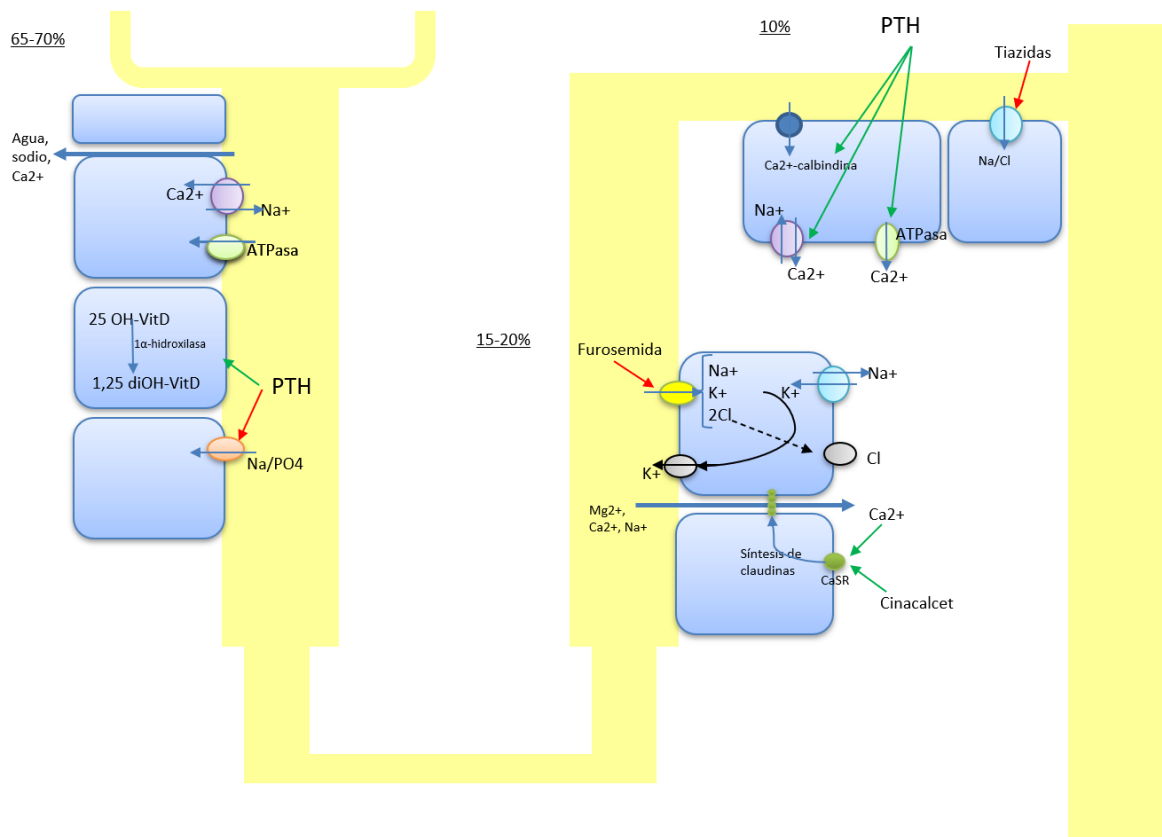


Fig 12. Representación esquemática de la regulación del calcio a nivel renal.

### 4.3.3. Regulación a nivel óseo

En el hueso, la PTH actúa sobre los osteoblastos para que sinteticen en su membrana RANK-L (ligando del activador del receptor de NF-kB). Los osteoclastos no tienen receptores para la PTH, pero los pre-osteoclastos tienen en su membrana el receptor RANK. Este receptor interactúa con RANK-L de los osteoblastos, desencadenándose una serie de reacciones intracelulares en el pre-osteoclasto que lo convierten en una célula gigante multinucleada de osteoclasto maduro. Ésta libera desde sus lisosomas una serie de enzimas encargadas de la resorción ósea, provocando la rotura de la hidroxiapatita de la matriz ósea, liberando calcio y aumentando sus niveles en sangre (5,14,17). Además, la vitamina D inhibe la expresión de osteoprotegerina, un receptor soluble del osteoblasto que compite con RANK en la unión de RANK-L, de manera que también aumenta la activación de osteoclastos (17). Por su parte, los estrógenos activan la producción de osteoprotegerina, lo cual disminuye indirectamente la resorción ósea (Fig 13) (14).

De forma paradójica, la administración pulsátil de la PTH favorece la formación de hueso al fomentar la actividad del osteoblasto. Este efecto es la base del uso clínico de la teriparatida (PTH 1-34) en el tratamiento de la osteoporosis, pues se ha demostrado que también reduce la incidencia de las fracturas al mejorar la arquitectura ósea (17).

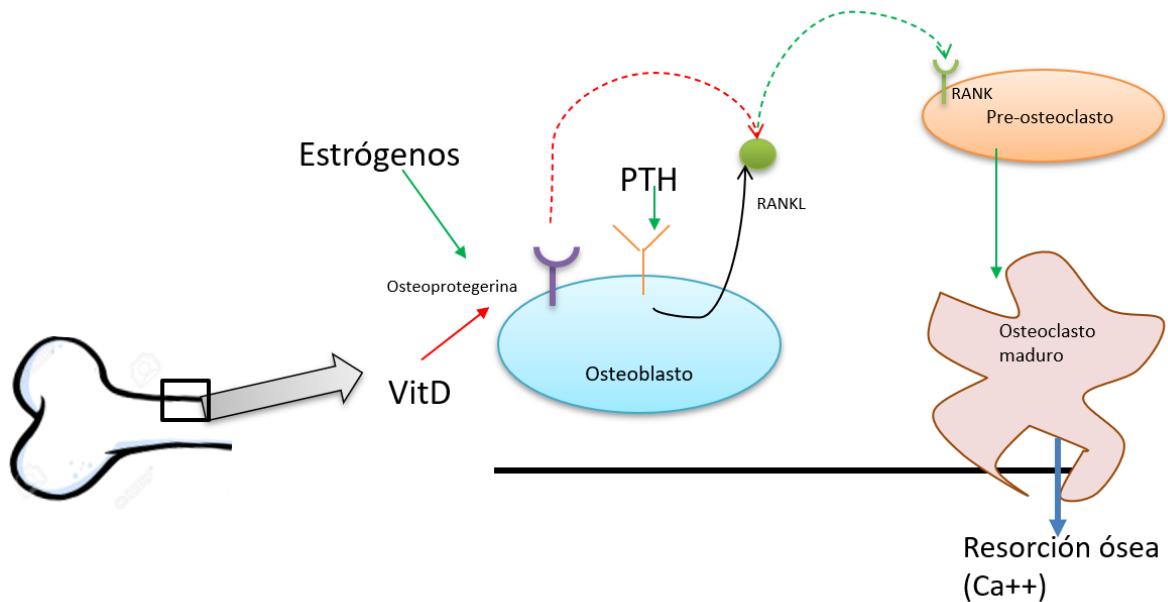


Fig 13. Representación esquemática de la regulación del calcio a nivel óseo.

#### 4.3.4. El calcio en la sangre

Los niveles séricos de calcio dependen de la regulación de este catión en las nefronas, los enterocitos y las células óseas, mediante los mecanismos que acabamos de explicar. Una vez en la sangre, el calcio viaja de 3 formas (15):

- El 50% de forma iónica o libre, siendo la fracción de calcio metabólicamente activa.
- Otro 40% viaja unido a proteínas con carga negativa, principalmente a la albúmina.
- El 10% restante viaja en la sangre formando complejos con fósforo, citrato, lactato o bicarbonato.

De todas ellas, la fracción de calcio realmente importante es la metabólicamente activa, es decir, el calcio libre, pues es el que contribuye a un metabolismo normal del calcio. Pero éste es caro y complejo de medir. Por este motivo, si solicitamos en una analítica el calcio en sangre, se cuantificará el calcio total. Habitualmente, se considera que un individuo tiene un balance cálcico normal cuando los niveles de calcio total medido están comprendidos entre 8,5 y 10,5

mg/dL. Sin embargo, en las situaciones en las que los niveles de albúmina disminuyen (síndrome nefrótico, desnutrición o insuficiencia hepática), el calcio total medido no sirve para establecer si el balance de calcio de ese individuo es normal. En las situaciones citadas, por cada 1 gr/dL de albúmina que disminuye, el calcio total disminuye 0,8 mg/dL, pero esta disminución se produce a expensas del calcio unido a la albúmina. Por lo tanto, cuando en estos casos el calcio total medido es bajo, para saber si realmente ha disminuido el calcio libre o si estos valores se encuentran falsamente disminuidos debido al descenso de albúmina, se necesita conocer el calcio total corregido. Para ello, se aplica la siguiente fórmula (25):

$$\text{Calcio total corregido} = \text{calcio total medido (mg/dL)} + 0,8 * [4 - \text{albúmina (g/dL)}].$$

#### 4.4. Fisiopatología

Existen diversas causas por las que los niveles séricos de calcio pueden alterarse dando lugar a hipo o hipercalcemia.

##### 4.4.1. Causas de hipocalcemia

Se considera hipocalcemia un nivel de calcio total en sangre menor de 8,5 mg/dL.

La respuesta fisiológica de un organismo ante la disminución del calcio en sangre es la liberación de PTH para favorecer que este calcio aumente hasta alcanzar valores normales. Pero para que esto ocurra, la glándula paratiroides debe estar sana.

En un paciente con hipocalcemia pueden darse dos situaciones:

- Si la PTH no está aumentada, es decir, sus niveles son normales o bajos, puede ser por varias causas:
  - Ausencia de glándulas paratiroides (la causa más frecuente es la resección de las mismas durante una tiroidectomía total, pero también puede deberse a agenesia, como ocurre en el síndrome de DiGeorge, e incluso a enfermedades autoinmunes que las destruyen) (4,23).
  - Disfunción de las glándulas paratiroides. Por ejemplo, debido a una mutación activadora del receptor sensible al calcio, por la cual las glándulas paratiroides disminuyen el umbral de calcio a partir del cual se activa este receptor. En esta situación, se necesita menos calcio para inhibir la secreción de PTH, de manera que provoca hipocalcemia. Además, este receptor sensible al calcio se encuentra

también en el asa ascendente de la nefrona y, de la misma manera, con poca cantidad de calcio que se reabsorba, este receptor se activará, favoreciendo que no se siga reabsorbiendo calcio y, por tanto, se producirá hipercalcemia (4).

- Si la PTH está elevada, es reflejo de una mayor secreción de esta hormona como respuesta apropiada a la hipocalcemia, y se trata de un hiperparatiroidismo secundario. Esta secreción de PTH aumenta casi instantáneamente cuando el nivel de calcio circulante disminuye (26). Puede darse por diversas razones:
  - Déficit de vitamina D (niveles inferiores a 20-30 ng/dL de 25-hidroxicolecalciferol, cuando el rango óptimo es de 40-60 ng/dL). Es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo secundario en individuos con función renal normal. Puede deberse a una ingesta insuficiente, a una escasa exposición solar, al defecto en la 25-hidroxilación por alteraciones hepáticas (como la cirrosis o los fármacos que actúan a este nivel como el fenobarbital, la fenitoína o la rifampicina), o al defecto en la 1-hidroxilación por enfermedad tubular renal. Si la PTH es capaz de compensar estos déficits, el calcio en sangre puede estar en rango normal (20,26-28).
  - Enfermedad renal crónica. Es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo secundario a nivel global, y también en pacientes con disfunción renal (26). Esto es debido a que conforme disminuye la función renal, a partir de un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min, disminuye la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, disminuyendo los niveles de vitamina D activa. Cuando el filtrado glomerular es inferior a 30 mL/min, aumentan los niveles de PTH de forma significativa para eliminar el fósforo acumulado. En un principio, las cifras de fósforo y calcio se mantienen normales, a costa de un aumento progresivo de la PTH, pero conforme progresa la enfermedad renal, disminuye la fracción de fósforo filtrado, y la capacidad de la PTH para aumentar su excreción se satura. Cuando el filtrado glomerular es inferior a 20 mL/min, se produce una hiperfosfatemia significativa. La elevación de los niveles de fósforo (por la enfermedad renal y por su liberación desde los huesos por efecto de la PTH), junto con la hipocalcemia debida al déficit de vitamina D favorecen aún más la secreción de PTH. Con el tiempo, la estimulación crónica conduce a la hiperplasia de las glándulas paratiroides (20,26).
  - Aumento de las sustancias con las que el calcio forma complejos en la sangre:

- Si aumenta el fósforo en la sangre, fundamentalmente por lisis celular (en tumores con alto recambio celular, rhabdomiólisis o hemólisis), la unión del calcio al fósforo produce fosfato cálcico. Al principio, en una fase temprana, esto reduce los niveles del calcio metabólicamente activo en sangre. En una fase más tardía, la lisis celular puede provocar también hipercalcemia, por liberación de calcio del interior de los retículos endoplásmicos y mitocondrias de las células (27,29).
- Si aumentan el citrato, el lactato o el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), que se utilizan como quelantes de calcio. Por ejemplo, en una transfusión sanguínea, que lleva citrato como anticoagulante, su unión con el calcio provoca igualmente hipocalcemia. Además, parte del citrato se metaboliza en el hígado dando lugar a bicarbonato, que también se une al calcio y provoca hipocalcemia (27,30).
- Alcalosis. De forma normal, los protones se unen a la albúmina. En situación de alcalosis, los protones unidos a la albúmina se separan de ésta para normalizar el pH, dejando sus huecos libres, los cuales son ocupados por el calcio provocando hipocalcemia (15,27).
- Metástasis blásticas. El depósito de calcio en las metástasis óseas origina hipocalcemia (27).
- Fármacos, como los bifosfonatos. Estos fármacos inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos, y su gran avidez por el calcio libre facilita su captación desde el torrente sanguíneo para adherirse a las superficies óseas, lo que favorece la hipocalcemia (31).
- Enfermedades poco frecuentes asociadas a resistencia de acción de la PTH a nivel renal, de manera que aumenta la excreción renal de calcio (4,26,27).

#### 4.4.2. Causas de hipercalcemia

Se considera hipercalcemia un nivel de calcio total en sangre mayor de 10,5 mg/dL.

La respuesta fisiológica de un organismo ante un aumento en sus niveles séricos de calcio es inhibir la liberación de PTH, para impedir que se siga extrayendo calcio a nivel óseo, intestinal y renal. Si esto no ocurre así, existe una alteración en las glándulas paratiroides.

Por tanto, en un paciente con hipercalcemia pueden darse dos situaciones:

- Si la PTH está disminuida (menor de 20 ng/mL), las paratiroides están sanas, y hablamos de hipercalcemia no mediada por PTH (también conocida como pseudohiperparatiroidismo) (26). Puede ocurrir por diversas razones:
  - Tumores que provocan hipercalcemia:
    - Por liberación de PTHrp (péptido relacionado con la parathormona). Este péptido tiene 8 de sus 13 aminoácidos de la región aminoterminal activa iguales a la PTH, lo que le permite desempeñar una función similar a ésta, provocando hipercalcemia. Sin embargo, no es capaz de estimular a la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa renal. En individuos sanos, se ha visto que se expresa desde la vida fetal, regulando la contracción del músculo liso vascular y el transporte del calcio a través de la placenta o del túbulo renal. Además, mediante señalización autocrina o paracrina, regula la proliferación, diferenciación y apoptosis de condrocitos y células mamarias (15,17). No obstante, de forma fisiológica no participa en el control homeostático del calcio (23). Su sobreexpresión, que sí provoca hipercalcemia, se asocia frecuentemente a tumores escamosos, como melanomas, cáncer de mama, de próstata, renal o neuroendocrino (15).
    - Por metástasis osteolíticas. Las células tumorales en el hueso liberan interleucinas como la interleucina 1, que activa al osteoclasto y destruye el hueso, liberando calcio (20). Cuando sospechemos un mieloma múltiple, una electroforesis de las proteínas plasmáticas nos puede ayudar al diagnóstico (26).
  - Exceso de vitamina D. La elevación de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D puede ser debida a la ingesta excesiva de vitamina D, y el aumento de 1,25-dihidroxicolecalciferol se asocia a linfomas y a enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, que sobreexpresan  $1\alpha$ -hidroxilasa, aumentando la producción de vitamina D activa (26).
  - Exceso en la ingesta de calcio (26).
  - Diuréticos tiazídicos. Estos fármacos provocan hipercalcemia porque disminuyen la excreción renal de calcio, como se ha explicado en la sección de regulación del calcio a nivel renal (26).
- Si los niveles de PTH son normales (generalmente en el límite superior de la normalidad) o elevados (respuesta anormal de las paratiroides para la hipercalcemia

presente), es lo que se conoce como hiperparatiroidismo primario (HPP) (4,26). De los pacientes con HPP, el 80-90% tendrá concentraciones elevadas de PTH en suero. Sólo una minoría de pacientes se presentará con valores de PTH inapropiadamente normales para el grado de hipercalcemia (32). El HPP puede deberse a diversas causas:

- Adenoma de paratiroides. En esta entidad, una glándula paratiroides produce y libera PTH en exceso. Actualmente, el adenoma paratiroideo es la causa más frecuente de detección de hipercalcemia leve asintomática, afectando al 1% de la población adulta. Es al menos dos veces más frecuente en mujeres que en varones, y su incidencia aumenta con la edad. El adenoma de paratiroides constituye hasta el 85-90% de los casos de HPP (4,23). Para su diagnóstico, es esencial medir la PTH y el calcio en la misma muestra de sangre (26). En este caso de hiperparatiroidismo, los niveles de 25-hidroxicolecalciferol suelen ser óptimos (40-60 mg/dL) (20). Se han descrito varias mutaciones que contribuyen al desarrollo de adenomas paratiroides (23):
  - Sobreexpresión del gen de la ciclina D1 (CCND1), ubicado en el brazo largo del cromosoma 11. Esta mutación se encuentra en hasta el 40% de los adenomas paratiroides (4,23).
  - Pérdida o inactivación del gen de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), llamado menina, también ubicado en el brazo largo del cromosoma 11. Se han encontrado mutaciones de este gen en el 20% de los adenomas paratiroides esporádicos, no asociados al síndrome familiar (4,23).
  - Mutaciones que afectan a la expresión del receptor sensible al calcio. De forma habitual, este receptor se encuentra en abundancia en la superficie de las glándulas paratiroides normales, mientras que en situación de adenoma paratiroideo, disminuye la concentración de dichos receptores, permitiendo una producción inapropiada de PTH a pesar de niveles de calcio en suero normales o elevados (4).
- Hiperplasia de paratiroides. El 10-15% de HPP se debe a hiperplasia de varias o todas las glándulas paratiroides (4,23). Esta hiperplasia de paratiroides está presente en varios síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN). El MEN tipo 1 es una enfermedad autosómica dominante con una predisposición genética a tumores de células de los islotes pancreáticos, de hipófisis anterior y de

paratiroides, siendo estos últimos los más constantes, pues afectan al 90-100% de los pacientes. Se considera que el MEN 1 representa el 2% de todos los casos de HPP y, al igual que los adenomas esporádicos, la mayoría de los pacientes se diagnostican siendo aún asintomáticos, aunque en estos pacientes se suele presentar como hiperplasia de varias o todas las glándulas paratiroides. Del mismo modo, el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A) se asocia también a hiperplasia de paratiroides, aunque con menor frecuencia (20-30%), así como a carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma (4,20). En todo paciente con signos de HPP, hay que excluir la toma de litio, pues este fármaco disminuye la sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio, lo que disminuye la excreción de calcio por orina. Una minoría de pacientes que toman este medicamento desarrollan hiperplasia de paratiroides, lo que provoca niveles elevados de PTH con hipercalcemia e hipocalciuria. Tras la interrupción del litio, si la condición psiquiátrica lo permite, los niveles de calcio en suero se normalizan. Sin embargo, la hipercalcemia puede persistir si el paciente lo ha tomado durante más de 10 años, y estos casos pueden requerir una paratiroidectomía (32).

- Carcinoma paratiroideo. Menos del 1% del HPP se debe a un carcinoma paratiroideo. Los carcinomas esporádicos se han asociado frecuentemente a la mutación del gen HRPT2, ubicado en 1q31.2 (4,23). El carcinoma presenta un desafío diagnóstico, debido a que la presentación clínica es similar a las causas benignas de HPP. Sin embargo, existen varios datos que pueden orientarnos a una etiología maligna. Los carcinomas suelen presentar unos niveles de calcio superiores a los de un adenoma, siendo a menudo superiores a 14 mg/dL. Lo mismo sucede con la PTH, que alcanza frecuentemente valores superiores a 300 ng/dL. Además, los carcinomas suelen tener un tamaño mayor que un adenoma típico, de media unos 2-3 cm, aunque este dato tampoco es definitivo para el diagnóstico. Asimismo, la cirugía de un carcinoma se asocia a adherencia e invasión de estructuras circundantes, presentándose frecuentemente como un nódulo fibroso indurado y de color gris en lugar de marrónáceo (4).
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Es un trastorno benigno que puede imitar un HPP leve. Se debe a una mutación inactivadora en el gen del receptor sensible al calcio que provoca que las glándulas paratiroides sean menos sensibles al calcio, de manera que se requiere una mayor concentración de calcio sérico para

reducir la liberación de PTH, lo que provoca hipercalcemia. Además, este receptor sensible al calcio se encuentra también en el asa ascendente de la nefrona y, de la misma manera, necesita que se reabsorba mucha cantidad de calcio para que este receptor se inhiba, favoreciendo que se excrete sólo una pequeña cantidad del calcio filtrado y, por tanto, se producirá hipocalciuria. Típicamente, estos pacientes tienen pocos signos y síntomas de hipercalcemia y, al ser una enfermedad autosómica dominante, es frecuente que algún miembro de la familia haya sido intervenido de paratiroidectomía con poco efecto sobre los niveles de calcio. Es característica la baja excreción renal de calcio (generalmente inferior a 200 mg/día), por lo que para distinguirlo del HPP, se suele realizar la relación de aclaramiento de calcio/creatinina, de manera que valores inferiores a 0.01 son diagnósticos de hipercalcemia hipocalciúrica familiar. El manejo se limita a observación clínica, evitando la cirugía paratiroidea (4,26).

#### 4.5. Manifestaciones clínicas de HPP

El HPP es el tercer trastorno endocrino más frecuente y la causa más frecuente de hipercalcemia, debido a la presencia de un adenoma paratiroideo solitario en hasta el 85-90% de los casos, como se ha explicado previamente (33,34). Afecta al 0,7-1% de la población (23,32), más frecuentemente a mujeres (2-3 de cada 500 mujeres y 1 de cada 2000 varones), y con incidencia máxima en la cuarta y quinta década de la vida (33).

Hoy en día, lo más frecuente es que el HPP se presente de forma asintomática (4).

En aquellos pacientes en los que la enfermedad es sintomática, las alteraciones óseas son las manifestaciones más comunes. En el pasado, era más frecuente que se presentase como osteítis fibrosa quística, como tumores de Brown o como fracturas, pero hoy día en el mundo occidental, con una detección más precoz, a menudo se presenta como osteopenia o desmineralización ósea generalizada, que conlleva una alta tasa de fracturas (4). Esta pérdida ósea generalizada no se visualiza bien en radiografías simples, pero sí se puede identificar de forma precoz mediante una densitometría ósea (DEXA - Dual X Ray Absorciometry). La densidad ósea se evalúa generalmente en la columna lumbar, el cuello femoral y el radio distal. En el HPP disminuye la densidad ósea en el hueso cortical más que en el hueso trabecular, encontrándose más frecuentemente afectado el tercio distal del radio. La densidad ósea se

informa como una desviación estándar de lo normal (4). Para mujeres postmenopáusicas o mayores de 50 años y varones mayores de 65 años se evalúa la puntuación T (comparando la densidad ósea del paciente con la densidad ósea normal en personas jóvenes). Para mujeres premenopáusicas menores de 50 años y varones menores de 65 años se utiliza la puntuación Z (que compara la densidad ósea del paciente con la densidad ósea de controles de la misma edad) (20,35–37) (Fig 14). Una densidad ósea inferior a -2.5 desviaciones estándar se considera diagnóstico de osteoporosis, y a menudo es indicación de intervención quirúrgica (Fig 15) (4,38).

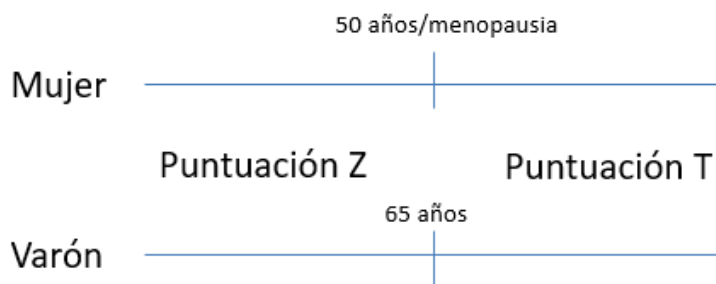


Fig 14. Esquema de la puntuación utilizada para la densitometría ósea según edad y sexo.

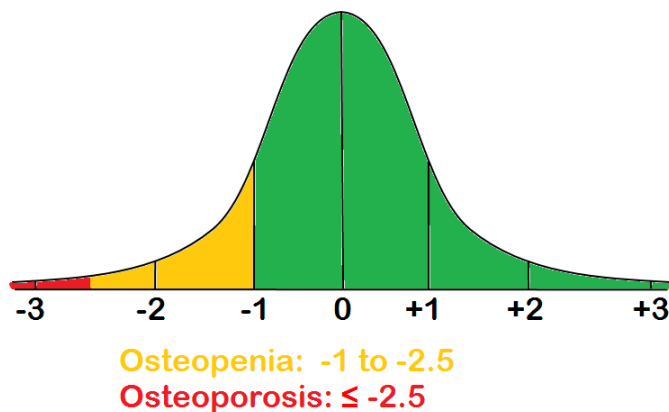


Fig 15. Representación esquemática de la definición de osteopenia y osteoporosis según DEXA (39).

La segunda manifestación más frecuente es la afectación renal, que ocurre en un 20-30% de los pacientes, frecuentemente como nefrolitiasis. Esto es debido a que el aumento de PTH aumenta la reabsorción renal de calcio y la excreción de fosfato, así como la absorción intestinal de calcio por activación de la vitamina D, provocando hipercalcemia. El exceso de calcio filtrado en comparación con el reabsorbido produce hipercalcemia que, junto con el fosfato excretado, precipitan en forma de fosfato cálcico (4).

Los síntomas gastrointestinales son menos específicos, entre los que se encuentran pancreatitis, úlcera péptica, estreñimiento, náuseas, vómitos y reflujo gastroesofágico (4,20).

Entre las consecuencias cardiovasculares encontramos hipertensión arterial, calcificaciones de las válvulas cardíacas y el miocardio, hipertrofia del ventrículo izquierdo y acortamiento del segmento QT. Esto último favorece arritmias y un aumento de mortalidad por infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. Las alteraciones en el segmento QT y las arritmias son frecuentemente reversibles tras la paratiroidectomía (20).

Además, el HPP se asocia a otros síntomas inespecíficos como confusión, depresión, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, irritabilidad, disminución de la concentración e incluso convulsiones y coma. Aunque estos síntomas son difíciles de caracterizar, es importante realizar una buena historia neuropsiquiátrica, ya que a pesar de que se ha demostrado que dichos síntomas son refractarios al tratamiento farmacológico, sí mejoran tras la paratiroidectomía en al menos un tercio de pacientes, con un impacto positivo en su calidad de vida (4,20). Los mecanismos responsables de los síntomas neuropsiquiátricos no están aún claros. Parece que no existe correlación con el aumento prolongado de los niveles de calcio, pero sí con un efecto directo de la PTH en el cerebro, que cruza la barrera hematoencefálica y se une a unos receptores de PTH tipo 2, encargados de controlar el estado del ánimo y el comportamiento (20).

#### 4.6. Evaluación del HPP

Para la evaluación de los pacientes con sospecha de HPP se debe realizar una adecuada historia clínica y una medición del calcio corregido por la albúmina y de la PTH intacta en suero. La elevación de ambos parámetros es prácticamente diagnóstica de HPP, si bien existen casos de HPP normocalcémico que suelen ser descubiertos al medir PTH en estudio de nefrolitiasis, de baja densidad mineral ósea o de incidentaloma paratiroideo (40). También sería compatible con HPP la existencia de hipercalcemia leve y unos niveles de PTH en rango normal, pues serían inapropiadamente normales para el nivel de calcio elevado. Por ello, Harvey A. et al propusieron en 2012 una fórmula para predecir HPP:

$$\text{PTH calculada (pg/mL)} = 120 - [6 \times \text{calcio (mg/dL)}] - [0.52 \times \text{25-hidroxicolecalciferol (ng/mL)}] + [0.26 \times \text{edad del paciente en años}]$$

En dicha fórmula, un nivel de PTH en suero mayor que el de PTH calculada es sugestivo de HPP (20,25).

Por otro lado, para el diagnóstico de HPP se debe determinar el cociente calcio/creatinina en orina y la calciuria en orina de 24 horas, tanto para descartar hipercalcemia hipocalciúrica familiar como para valorar si la excreción total de calcio en orina de 24 horas es mayor a 250 mg/día en mujeres o mayor a 300 mg/día en hombres, pues esto se asocia a un aumento de las complicaciones renales (40). Además, existen estudios que afirman que es recomendable conocer también los niveles de 25 hidroxí vitamina D y fósforo para evaluar el riesgo de hiperparatiroidismo secundario e hipocalcemia postoperatoria (4,40).

Todos los pacientes diagnosticados de HPP por datos de laboratorio deben ser evaluados mediante una densitometría ósea para evaluar el grado de osteopenia y el riesgo de fracturas inminentes, radiografías de columna vertebral para buscar fracturas vertebrales por insuficiencia, y pruebas de imagen para valorar la existencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis (4,40).

Sin embargo, se cree que el 60-80% de los pacientes con HPP diagnosticado actualmente no tienen síntomas o son inespecíficos. Esto ha llevado a múltiples debates sobre a qué pacientes intervenir y a quiénes no. Se acepta que el tratamiento quirúrgico está justificado en pacientes con síntomas clásicos de HPP (fracturas y nefrolitiasis o nefrocalcinosis). En los pacientes con niveles normales de calcio y PTH elevada existe más duda. Se cree que pueden representar una fase inicial de la enfermedad, pero su progresión a hipercalcemia no es uniforme (20).

Además, hasta el 60% de los pacientes asintomáticos tendrán síntomas en los próximos 10 años. Existe un reciente consenso publicado en 2022 que establece que se deberían intervenir los pacientes sintomáticos y los pacientes asintomáticos que presenten alguno de los siguientes criterios: calcio sérico al menos 1 mg/dL por encima del rango normal, osteoporosis diagnosticada por densitometría (T-score <2,5 DE), menores de 50 años, aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min o hipercalciuria (>250 mg/día en mujeres, >300 mg/día en hombres), así como aquellos pacientes que no puedan participar en el seguimiento (40) (Tabla 1).

**Tabla 1. Criterios quirúrgicos de HPP.**

- Con síntomas	- Nefrolitiasis o nefrocalcinosis
	- Fracturas por insuficiencia (no traumáticas)
- Asintomáticos	- Calcio sérico >1mg/dL por encima del rango normal
	- Osteoporosis diagnosticada por densitometría (T-score <2,5 DE)
	- Edad < 50 años
	- Aclaramiento de creatinina < 60 mL/min
	- Hipercalciuria (>250 mg/día en mujeres; >300 mg/día en hombres)
	- Pacientes que no puedan participar en el seguimiento

#### **4.6.1. Manejo farmacológico de HPP**

En los pacientes sin criterios quirúrgicos o con contraindicaciones para la cirugía y en aquellos casos en los que el propio paciente decide no operarse, debe realizarse un manejo médico del HPP que incluye medidas higiénico-dietéticas asociadas o no a tratamiento farmacológico. Además, estos pacientes requieren un seguimiento anual de los niveles de calcio, 25-hidroxicolecalciferol y creatinina en suero, junto con una densitometría ósea cada 1-2 años, aunque podría ser razonable un intervalo más largo si la densidad mineral ósea es normal (4,40,41).

Entre las recomendaciones higiénico-dietéticas se encuentra, en primer lugar, una abundante ingesta hídrica, porque, por un lado, la deshidratación puede exacerbar la hipercalcemia y, por otro lado, la baja ingesta de líquido puede empeorar la hipercalciuria y aumentar el riesgo de nefrolitiasis (41). En segundo lugar, estos pacientes deben evitar la inmovilización, ya que ésta también contribuye a aumentar los niveles de calcio en suero. Además, existe la preocupación de si la excesiva ingesta de calcio en la dieta puede empeorar la hipercalcemia, pero realmente un déficit en la ingesta sí que empeora el HPP. Por tanto, en estos pacientes se debe aconsejar una ingesta moderada de calcio, siendo válidas las pautas recomendadas por Institute of Medicine para la ingesta de calcio en la población general, que recomiendan unos 800 mg/día para mujeres menores de 50 años y varones menores de 70 años, así como una ingesta de unos 1000 mg/día para mujeres mayores de 50 años y varones mayores de 70 años (40,41).

Otro aspecto a tener en cuenta es que el déficit de vitamina D puede empeorar el HPP, del mismo modo que la suplementación con vitamina D también puede empeorar la hipercalcemia, por lo que se recomienda reponer con precaución (41). Aunque existe controversia sobre el objetivo de vitamina D, la mayoría de los expertos apuntan a un nivel de 25-hidroxivitamina D >30 ng/ml en pacientes con enfermedad metabólica ósea (40).

Respecto al tratamiento farmacológico específico, los bifosfonatos han demostrado mejorar la densidad mineral ósea y la osteoporosis, aunque no han demostrado mejorar la densidad mineral ósea en el radio y su efecto sobre los niveles de calcio es pequeño y no significativo, pero pueden ser útiles en aquellos pacientes con HPP y osteoporosis que no van a ser intervenidos (4,41).

De igual manera, estudios sobre terapia de reemplazo hormonal con estrógenos demuestran que éstos pueden estabilizar la pérdida de densidad ósea en mujeres postmenopáusicas, pero el efecto de los estrógenos sobre la reducción del calcio sérico es inconsistente (4,40,41).

A diferencia de los anteriores, los fármacos calciomiméticos como el cinacalcet sí han demostrado una reducción de los niveles de calcio en sangre, así como de los niveles de PTH aunque en menor medida (40), debido a que inducen una retroalimentación negativa sobre los receptores sensibles de calcio. Aunque presentan resultados prometedores, no han demostrado mejorar la densidad mineral ósea, no existen estudios rigurosos sobre su efecto en los síntomas neuropsiquiátricos y son menos efectivos que el patrón de oro, la paratiroidectomía (4,41).

Los pacientes manejados farmacológicamente no sólo suponen un importante gasto médico de por vida que supera los costes del tratamiento quirúrgico, sino que además no está demostrado que mejoren los síntomas inespecíficos asociados al HPP, los cuales sí han mejorado en pacientes sometidos a paratiroidectomía (4,41).

La paratiroidectomía es curativa en el 95-98% de los casos, con una tasa de complicaciones del 1-2% en manos experimentadas. Es por ello que los endocrinólogos, en la medida en que los pacientes cumplan los criterios quirúrgicos antes expuestos (Tabla 1), recomendarán la cirugía (4,40).

#### 4.6.2. Manejo quirúrgico de HPP

En la paratiroidectomía convencional, el paciente se coloca en posición decúbito supino, con el cuello en ligera hiperextensión. Tras la incisión de Kocher (transversal en el cuello), se disecan los tejidos subcutáneos con electrocauterio, a través del músculo platisma. En general, se pueden retraer los músculos pretiroideos lateralmente, pero en casos de dificultad, pueden excisionarse para mejorar el acceso, de manera que queda expuesta la glándula tiroides. Después de movilizarla medialmente, se debe identificar el nervio laríngeo recurrente para preservarlo cuidadosamente. La lesión permanente del nervio laríngeo recurrente es rara, en torno al 0.8%. Si esto ocurre en un lado, el paciente experimentará ronquera, si ocurre bilateralmente, paciente requerirá una traqueostomía para poder respirar (32).

En la parte posterior de la glándula tiroides, se pueden identificar las cuatro glándulas paratiroides. A menudo es necesario movilizar completamente la glándula tiroides para exponer las paratiroides. Tras revisar las cuatro, se reseca el adenoma (o aquella que parece patológica). Posteriormente, se monitorizan intraoperatoriamente los niveles de PTH, de manera que si disminuyen al menos un 50% respecto a los valores iniciales, confirma que la glándula extraída era la causante del HPP (32).

A los pacientes sometidos a exploración bilateral del cuello se les suele dejar en observación en el hospital, repitiendo al día siguiente los valores séricos de calcio y PTH. Si los pacientes tienen niveles de calcio muy bajos o síntomas de hipocalcemia, se les administra calcio oral suplementario con o sin vitamina D activada, dependiendo de sus valores de PTH. En raras ocasiones, puede producirse una hipocalcemia severa que requerirá calcio intravenoso (32).

Hasta la última década, la exploración bilateral del cuello, como se ha comentado, era el procedimiento convencional para todos los pacientes con HPP (32). Tras esta intervención, los pacientes generalmente se quedaban ingresados para observación y con colocación de drenajes (42).

El hecho de que la mayoría de casos de HPP se deben a enfermedad de una sola glándula, junto con la mejora de la monitorización de la PTH y los estudios de localización antes de la cirugía han favorecido el desarrollo de la paratiroidectomía mínimamente invasiva. Aunque existen muchas variantes de esta intervención, el objetivo final de todas ellas es la exploración limitada sólo de la glándula patológica (no de las cuatro), con una mínima incisión (generalmente menor a 4 cm) y habitualmente sin colocación de drenajes después de la cirugía. Posteriormente, se miden los niveles de PTH intraoperatorios, y se considera que el procedimiento ha sido exitoso

si a los 10-15 minutos, los niveles de PTH han descendido al menos un 50% de los valores previos. Si no es así, existe una elevada sospecha de que se trate de enfermedad multiglandular. Por tanto, ante la sospecha de enfermedad multiglandular, la dificultad para identificar adecuadamente las glándulas o la sospecha de que exista una glándula ectópica, el procedimiento debe convertirse en una exploración bilateral estándar (42).

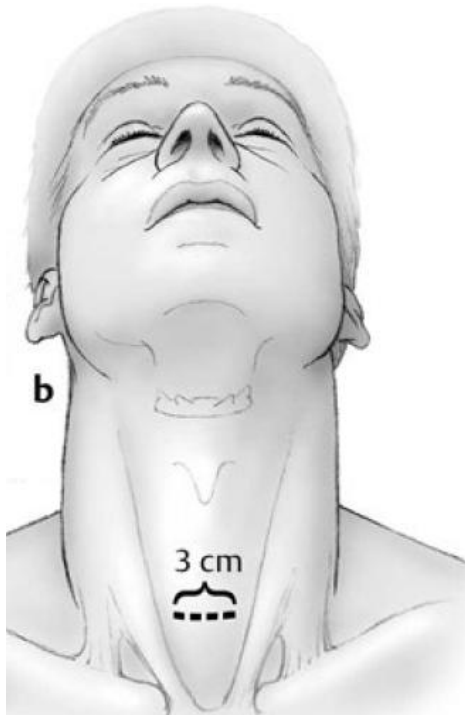


Fig 16. Esquema de cirugía mínimamente invasiva (42).

Generalmente, los pacientes intervenidos mediante paratiroidectomía mínimamente invasiva exitosa se van de alta el mismo día de la cirugía (42). Actualmente, se considera el procedimiento más apropiado para el tratamiento de HPP, debido a que ha demostrado tasas de curación similares o superiores a la exploración bilateral, con menor comorbilidad para los pacientes, recuperación más rápida, tiempos quirúrgicos más cortos y menor coste (32,34,42).

Aún persisten ciertas indicaciones para una exploración bilateral del cuello (32,42):

- Imágenes preoperatorias negativas o discordantes.
- Fracaso de la cirugía mínimamente invasiva.
- Patología tiroidea concomitante.
- Sospecha de hiperplasia de paratiroides (síndromes familiares asociados como MEN 1A, MEN 2A o antecedentes de toma de litio).
- Antecedentes de radiación en el cuello, incluyendo tratamiento previo con yodo radiactivo.

- Hiperparatiroidismo terciario.

En caso de sospecha de carcinoma paratiroideo, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica ampliada, incluyendo escisión del tumor en bloque junto con el lóbulo tiroideo ipsilateral y los músculos adyacentes si están afectados, además de una linfadenectomía, puesto que la radioterapia y la quimioterapia no han demostrado que mejoren la supervivencia. El pronóstico a 5 años es una supervivencia de 49%, y estos pacientes suelen fallecer como resultado de una hipercalcemia no controlada, en lugar de por la enfermedad local o metastásica. Es por ello que estos pacientes requieren un seguimiento estrecho clínico y analítico (de calcio y PTH séricos), pues su elevación nos puede alertar de una recurrencia, que se produce en el 50-60% de los pacientes tras la cirugía (4).

#### 4.7. Bibliografía

1. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012 Apr;33(2):104–14.
2. Keith L. Moore. *Moore Anatomía con Orientación Clínica*. 7ª ED. Wolters Kluwer - Lippincott; 2013. capítulo 8.
3. Hillary S, Balasubramanian SP. Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands. *Surg Oxf*. 2017 Oct 1;35(10):537–41.
4. Themes UFO. 21 Pathophysiology of the Parathyroid Glands [Internet]. *Ento Key*. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://entokey.com/21-pathophysiology-of-the-parathyroid-glands/>
5. Ross. *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 6ª ED. Panamericana; 2012. capítulo 21.
6. Langman. *Embriología médica*. 12ª ED. T.W. Sadler; 2001. capítulo 17.
7. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines*. 2021 Apr 6;9(4):390.
8. Wilson, Charboneau, Levine. *Ecografía Rumack*. 4ª ED. Vol. Volumen 1. Marbán; capítulo 19.
9. Kalra S, Baruah MP, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Mar;17(2):320–2.
10. Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B. The history of the parathyroid glands. *Horm Athens Greece*. 2011 Mar;10(1):80–4.

11. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995 Nov 1;26(5):801–7.
12. Pasioka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 1. The History of Parathyroid Surgery. In: *Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts.* Plural Publishing; 2014.
13. Toneto MG, Prill S, Debon LM, Furlan FZ, Steffen N, Toneto MG, et al. The history of the parathyroid surgery. *Rev Colégio Bras Cir.* 2016 Jun;43(3):214–22.
14. Andrew C. Silverthorn. *Fisiología Humana, un enfoque integrado.* 4ª ED. Panamericana; 2007. capítulo 23.
15. Alvaro Gonzalez Hernández. *Principios de Bioquímica clínica y Patología molecular.* Elsevier; 2010. capítulo 9.
16. Pasioka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 2. Physiology of Calcium Regulation. In: *Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts.* Plural Publishing; 2014.
17. Euclides Avila, David Barrera, Lorenza Díaz. *Acciones calciotrópicas de la hormona paratiroidea y del sistema endocrino de la vitamina D.* RINCÓN Resid. 2007;
18. Guyton y Hall. *Compendio de Fisiología médica.* 12ª ED. Elsevier Saunders; 2012. capítulos 14 y 79.
19. Alberto García Guerrero. “Prevalencia del déficit de vitamina D y significado pronóstico en pacientes ancianos ingresados por síndrome coronario agudo.” Universidad de Sevilla; 2018.
20. Pasioka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 4. Diagnosis and Laboratory Evaluation of Hyperparathyroidism. In: *Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts.* Plural Publishing; 2014.
21. Pérez González E, Santos Rodríguez F, Coto García E. Homeostasis del magnesio: Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Nefrol Madr.* 2009;29(6):518–24.
22. Sibernagl, Lang. *Fisiopatología: Texto y Atlas.* 3ª ED. Panamericana; pag 108.
23. Hendy GN, Goltzman D. Parathyroid anatomy, hormone synthesis, secretion, action, and receptors [Internet]. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes.* Oxford University Press; [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199235292.001.1/med-9780199235292-chapter-401>
24. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Capítulo 45 Trastornos hidroelectrolíticos. In: *Harrison Principios de Medicina Interna.* 18ª ED. McGraw Hill; 2012.

25. Harvey A, Hu M, Gupta M, Butler R, Mitchell J, Berber E, et al. A new, vitamin D-based, multidimensional nomogram for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2012 Apr;18(2):124–31.
26. Pasiaka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 3. Dysfunction and Pathology of the Calcium Axis. In: *Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts*. Plural Publishing; 2014.
27. Dolores Casas M, Javier López-Longo F, García-Castro M, Díez I, Carpena M, Carreño L. Diagnóstico diferencial de los síndromes hipocalcémicos. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2007 Oct 1;8(4):205–12.
28. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Capítulo 46 Hipercalcemia e hipocalcemia. In: *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª ED. McGraw Hill; 2012.
29. Zhang M hua. Rhabdomyolysis and its pathogenesis. *World J Emerg Med*. 2012;3(1):11–5.
30. DiFrancesco NR, Gaffney TP, Lashley JL, Hickerson KA. Hypocalcemia and Massive Blood Transfusions: A Pilot Study in a Level I Trauma Center. *J Trauma Nurs Off J Soc Trauma Nurses*. 2019 Aug;26(4):186–92.
31. Saavedra MS. Valores de PTH en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2012;
32. Terris, David J. Duke, William S. Cap 25. Conventional Parathyroidectomy. In: *Throid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management*. 2ª ED. Thieme; 2016.
33. Wong K, Fig L, Gross M, Dwamena B. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2015 Apr;36(4):363–75.
34. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2018 01;144(10):929–37.
35. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med*. 2013 Apr 16;158(8):588–95.
36. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44.
37. Choi MK, Kim SM, Lim JK. Diagnostic efficacy of Hounsfield units in spine CT for the assessment of real bone mineral density of degenerative spine: correlation study between T-scores determined by DEXA scan and Hounsfield units from CT. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Jul;158(7):1421–7.
38. Blake GM, Fogelman I. Interpretation of bone densitometry studies. *Semin Nucl Med*. 1997 Jul;27(3):248–60.
39. WarmSocks. RA is a Risk Factor for Osteoporosis [Internet]. ∞ itis. 2015 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://warmsocks.wordpress.com/2015/12/19/ra-is-a-risk-factor-for-osteoporosis/>

40. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2022 Nov;37(11):2293–314.
41. Pasiaka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 5. Nonsurgical Therapy of Primary Hyperparathyroidism. In: *Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts*. Plural Publishing; 2014.
42. Terris, David J. Duke, William S. Cap 26. Minimally Invasive Parathyroidectomy. In: *Thyroid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management*. 2ª ED. Thieme; 2016.



## 5. OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL

### 5.1 Planteamiento del problema y justificación

La patología paratiroidea es una enfermedad endocrinológica frecuente, cuyo tratamiento definitivo es la cirugía. Sin embargo, actualmente, continúa presentando grandes desafíos para todos los médicos implicados en su manejo, destacando una precisa localización anatómica que permita una cirugía mínimamente invasiva, así como una adecuada identificación de pacientes con osteoporosis, que, aun siendo un criterio quirúrgico frecuente, está infradiagnosticada.

### 5.2 Objetivo general y objetivos específicos.

La tesis doctoral se divide en 3 capítulos:

#### Capítulo 1. PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN POR IMAGEN DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

- Objetivo 1: Actualizar el estado del papel que desempeñan las diferentes técnicas de imagen en la localización preoperatoria de la patología paratiroidea.

#### Capítulo 2. ESTUDIO DE LA CONCORDANCIA ENTRE LAS DIFERENTES PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

- Objetivo 2: Determinar la utilidad de CEUS para la localización de patología paratiroidea en los pacientes que presentan HPP con criterios quirúrgicos cuyas exploraciones básicas de ecografía y gammagrafía no sean concluyentes.
- Objetivo 3: Precisar el grado de concordancia de las diferentes pruebas de localización de patología paratiroidea disponibles en nuestro medio respecto a la cirugía.
- Objetivo 4: Realizar un algoritmo que incluya las diferentes pruebas de imagen disponibles para un adecuado manejo de los pacientes con HPP con criterios quirúrgicos.

#### Capítulo 3. EVALUACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

- Objetivo 5: Evaluar el rendimiento de varias técnicas de aprendizaje automático supervisadas para clasificar la DMO normal versus anormal mediante la utilización de características clínicas y análisis de textura radiómica del tejido óseo de la columna en pacientes con HPP sin coste adicional.



## 6. CAPÍTULO 1. PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN POR IMAGEN DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

### 6.1. Introducción

Como se ha tratado previamente, el diagnóstico del HPP se realiza mediante una adecuada historia clínica junto con una medición de calcio corregida por albúmina y PTH en suero, y el único tratamiento eficaz es la cirugía. Clásicamente, la cirugía consistía en una exploración bilateral del cuello y la escisión de las glándulas afectadas (1), pero el hecho de que la mayoría de los casos de HPP se deban a enfermedad de una sola glándula, junto con la mejora de la monitorización intraoperatoria de la PTH, han favorecido el desarrollo de la paratiroidectomía mínimamente invasiva (2,3). Esta última modalidad tiene tasas de curación similares a la exploración quirúrgica bilateral, con tasas similares de recurrencia, persistencia y reoperación. Sin embargo, al minimizar la disección del tejido, se acelera el tiempo de recuperación, se reduce el dolor postoperatorio y se disminuyen las cicatrices (y por tanto se consiguen mejores resultados estéticos), además de tener un menor coste y menos complicaciones. Además, la exploración quirúrgica bilateral requiere ingreso hospitalario, mientras que la cirugía unilateral es un procedimiento ambulatorio, por lo que se ha establecido como un método seguro y eficaz (4-7). El éxito de la cirugía mínimamente invasiva depende sin duda de la experiencia del cirujano (8), pero también de la localización prequirúrgica precisa de la glándula paratiroidea afectada, incluyendo no sólo la lateralización sino también el cuadrante específicamente (9). Para la localización de las glándulas patológicas antes de la cirugía, las técnicas más utilizadas son la gammagrafía con Tecnecio 99-sestaMIBI y la ecografía cervical (10). Sin embargo, la localización de la paratiroides patológicas mediante técnicas de imagen suele ser problemática debido a las variantes anatómicas que pueden presentar dichas glándulas; en especial, las inferiores, debido a su migración embriológica más prolongada (4).

### 6.2. Objetivo

Actualizar el estado del papel que desempeñan las diferentes técnicas de imagen en la localización preoperatoria de la patología paratiroidea.

### 6.3. Material y Métodos

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos "Hyperparathyroidism, Primary/diagnostic imaging", focalizada en los últimos 5 años (2017 - 2022) y en pacientes

mayores de edad. Esta búsqueda generó 148 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación, se revisaron finalmente 69 artículos.

Criterios de inclusión: Artículos sobre pruebas de imagen preoperatorias para localización de patología paratiroidea.

Criterios de exclusión:

- Artículos no escritos en español o inglés.
- Artículos encaminados a diagnóstico de tumores pardos o afectación ósea.
- Artículos sobre pruebas de imagen de localización intraoperatoria.

## **6.4. Resultados y discusión**

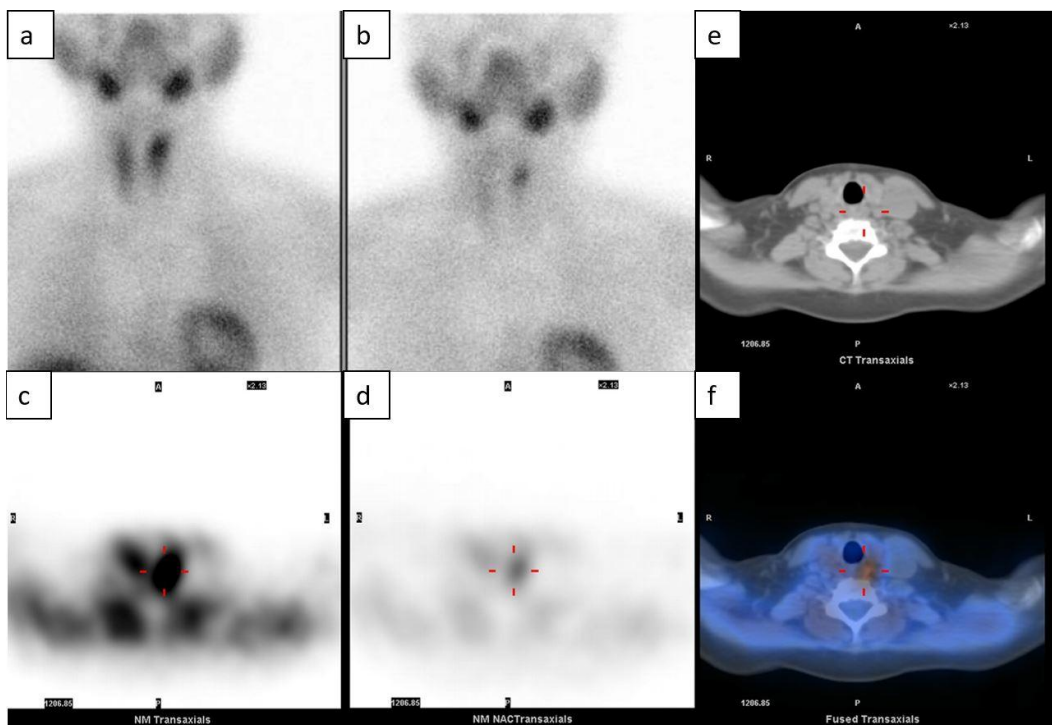
Las pruebas de imagen utilizadas para la localización preoperatoria de la patología paratiroidea que se exponen en los artículos revisados son la gammagrafía, la ecografía cervical, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET). A continuación, se expone en detalle cada una de ellas.

### **6.4.1. Gammagrafía**

La localización de paratiroides mediante la utilización de radionúclidos surgió a partir de la década de los 80, y la primera técnica desarrollada fue la gammagrafía con Talio 201. Tanto el tiroides como las paratiroides captan el Talio 201, por lo que éste se combinaba con Tecnecio (Tc) 99m-pertecnetato, que es captado por la glándula tiroides pero no por las paratiroides, de manera que, mediante una sustracción de centelleo, permitía localizar las paratiroides. En 1989, Coakley et al, descubrieron de forma fortuita que el Tc 99m-sestaMIBI (sesta-metoxiisobutilisonitrilo) que utilizaban para pruebas de perfusión miocárdica era captado predominantemente por las glándulas paratiroides anómalas, proporcionando mayor calidad de imagen y mejor sensibilidad para la detección de dichas glándulas, por lo que rápidamente esta técnica desplazó al Talio 201 (11).

El sestaMIBI es un catión lipofílico que atraviesa las membranas celulares de forma pasiva, y que queda atrapado en las mitocondrias debido al potencial negativo transmembrana. El mecanismo exacto de su captación por las glándulas paratiroides no está del todo claro. Se cree que se debe a una combinación de factores, como un mayor grado de flujo sanguíneo y mayor presencia de células oxífilas, que son ricas en mitocondrias, en las glándulas paratiroides hiperfuncionantes (12,13). De hecho, uno de los factores bioquímicos que influyen en la

positividad de esta prueba es que el contenido de células oxífilas sea mayor al 20%. Otros factores que influyen para la detección de un adenoma son que su peso sea al menos de 500-1000 mg (11,12), que asocie patología tiroidea (dando un posible resultado falsamente positivo, para lo cual es útil la utilización de Tecnecio 99-pertecnetato, que permite observar si el foco de captación se correlaciona con tejido tiroideo disfuncionante (13)), o que el paciente presente unos niveles séricos de calcio superiores a 11.3 mg/dL, de PTH superiores a 160 pg/mL y de 25-hidroxicolecalciferol superiores a 25ng/dL (11). De esta manera el Tc 99m-sestaMIBI es captado tanto por la glándula tiroides como por las paratiroides, aunque existe una diferencia de lavado entre ambas glándulas, de manera que la imagen típica del adenoma de paratiroides consiste en una hipercaptación focal en fase precoz (a los 5-20 minutos de su administración según diferentes protocolos), con lavado lento en fase tardía (a los 120-180 minutos), siendo esta técnica de doble fase la más empleada clásicamente (11–13) (Fig 17).



**Fig 17. Adenoma paratiroideo inferior izquierdo observado en gammagrafía. (a) Gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI en fase temprana, (b) Gammagrafía planar en fase tardía, (c) SPECT en fase temprana, (d) SPECT en fase tardía, (e) TC y (f) SPECT-TC.**

Existen múltiples estudios sobre gammagrafía planar, que informan una sensibilidad del 49.1-91%, una especificidad del 33.3-98% y una precisión del 64-76.7% para la detección de adenoma paratiroideo (4,8,14–19). Por su parte, el SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography o tomografía computarizada por emisión de fotón único) permite una detección

volumétrica tridimensional, mejorando la sensibilidad del Tc 99-sestaMIBI para la detección de un adenoma solitario antes de la cirugía hasta el 80-91%, con una especificidad del 93% y una precisión del 77% (20,21). Asimismo, el SPECT de Tc 99m-sestaMIBI en combinación con tomografía computarizada (TC) mejora la detección de adenomas paratiroideos, alcanzando una sensibilidad del 48.3-96%, una especificidad del 86-100% y una precisión del 67.7-83% (3,20–26) (Fig 17) (Tabla 2). Además, esta combinación con la TC permite una precisa localización anatómica antes de la cirugía también para los adenomas ectópicos retrotraqueales o mediastínicos, facilitando una adecuada planificación quirúrgica (14).

**Tabla 2. Sensibilidad, especificidad y precisión de las diferentes pruebas de imagen utilizadas para la localización de la patología paratiroidea. N/A (no aplica).**

Descripción de la técnica empleada	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Bibliografía
<b>Gammagrafía</b>				
Gammagrafía planar con 99m TC-sestamibi bifásico	49.1%, 50%, 63%, 64%, 71%, 80%, 88.9%, 91%	33.3%, 57%, 67%, 75%, 90%, 98%	64%, 70%, 75%, 76.7%	(4,8,14–19)
Gammagrafía planar con 99m TC-sestamibi (doble marcador con subtracción)	41%, 70-94%, 76%, 88.9%	100%, 21%, 72.2%, 100%	66%, 85.6%	(15,23,27,28)
99m Tc-sestamibi SPECT	80%, 91%	93%	77%	(20,21)
99m Tc-sestamibi SPECT/TC	48.3-76%, 56%, 61%, 77.8%, 83%, 89.6%, 96%	86%, 92.5%, 93.7-95.6%, 96%, 100%	71%, 67.7%, 83%	(3,20–26)
99m Tc-sestamibi SPECT/TC (doble marcador con subtracción)	74.5%, 89.2%, 93.1%	22.2%, 66.7%, 95.8%	81.3%, 85.6%, 87.2%	(27,29,30)
<b>Ecografía</b>				
Ecografía convencional	29%, 32%, 40%, 51.8%, 52.3-74.8%, 54.2%, 58%, 58.6%, 67.8%, 69-71%, 70%, 79.4%, 84%, 89%, 91.7%	28.5%, 38.9%, 44.4%, 57%, 75%, 86%, 91%, 91.8-92.6%, 99%	32%, 39%, 65%, 66%, 68%, 81.1%, 82%	(4,7,8,16–19,22,24,25,27,30–32)
Ecografía convencional + Gammagrafía planar con 99m TC-sestamibi bifásico	81%, 91%	71%, 99%	80%	(4,8)
Ecografía convencional + Gammagrafía planar con 99m TC-sestamibi (doble marcador con subtracción)	73%, 77.8%, 97.5%	55.6%, 83%, 93.9%	76%, 83.3%, 95.2%	(22,27,30)
<b>CEUS</b>				
CEUS	66.7%, 100%	N/A	N/A	(24,33)
99m Tc-sestamibi SPECT/TC + CEUS	82.7%	N/A	N/A	(24)
Detección de PTH usando PAAF mediante	94%, 95.9%	91-100%	96%	(34,35)

lavado de PAAF guiada por ecografía				
<b>TC</b>				
TC 4D (4 fases)	55-88%, 86.6%, 87.8%, 89.7%	50%, 94%	86%, 87%, 86%, 87.1%	(3,9,17,32,36, 37)
TC 4D (4 fases) + 99m Tc-sestamibi SPECT-TC	N/A	N/A	93.5%	(3)
3 fases	72.9%, 74%, 75%, 76.9%, 82.3%	40%, 85.6%	54.5%	(18,19,25,38,39)
3 fases (sin contraste y fase arterial con energía dual, fase venosa en modo simple)	96.7%	66.6%	95.2%	(36)
<b>RM</b>				
RM 1,5T	96.7%	66.6%	95.2%	(36)
RM 3T	91-92%	95%	70%	(37,40)
<b>PET</b>				
PET/TC 18F-colina	81%, 82%, 90.5%, 92%, 95.8%	12.5%, 86%, 99.7 %	56.8%, 84%	(19,22,23,39,41-44)
PET/TC 18F-colina + TC en 3 fases	100%	N/A	72.7%	(39)
PET/RM 18F-colina: T2 coronal y axial, STIR coronal y axial con y sin contraste (33); T1, T2 y STIR postcontraste axial y sagital (9)	90%, 96.2%	N/A	N/A	(5,45)
PET/TC 11C-methylmethionina	75%	50%	71%	(46)

No existe consenso sobre la dosis de Tc 99m-sestaMIBI que debe administrarse, que varía según diferentes estudios entre 10mCi (370 MBq)(15) y 25mCi (925 MBq) (3,5).

Algunos autores afirman que las imágenes en fase retardada no mejoran la precisión del diagnóstico, porque la actividad paratiroidea residual en la imagen retrasada ya está presente en la imagen temprana, solo que oscurecida por la actividad tiroidea de fondo, y que la interpretación cuantitativa en las exploraciones iniciales son suficientes para el diagnóstico (16).

Entre las ventajas de esta técnica destacan que es fácil de realizar, tiene alta disponibilidad, bajo coste, permite detectar lesiones ectópicas más fácilmente y proporciona información funcional en relación al HPP (27,47). Como inconvenientes, presenta una pobre delimitación anatómica y menor resolución espacial (61) (Tabla 3). Además, el patrón de captación y lavado típico del Tc 99m-sestaMIBI ocurre en el 70-75% de los casos. En algunos pacientes, el lavado del adenoma paratiroideo y de la glándula tiroides ocurren al mismo tiempo, lo que se denomina

lavado rápido. Se cree que está relacionado con factores como la cantidad de células ricas en mitocondrias o en el grado de angiogénesis (28). Es por ello que existen modalidades de doble isótopo, de manera que ese segundo isótopo sea captado sólo por el tiroides y la sustracción de imágenes permita un diagnóstico de la lesión paratiroidea. Ese segundo isótopo puede ser I123 (28,45,48) o Tc 99m-pertecnetato (15,29,49). Los estudios reportan diferentes rangos de sensibilidad, especificidad y precisión de localización: en el caso de gammagrafía planar con doble marcador del 41-88.9%, 21-100% y 66-85.6% respectivamente; en el caso de SPECT/TC con doble marcador de 74.5-93.1%, 22.2-95.8% y 81.3-87.2% respectivamente (15,23,27-30) (Tabla 2).

**Tabla 3. Ventajas y desventajas de las técnicas de diagnóstico utilizadas.**

Técnica	Ventajas	Desventajas	Bibliografía
Gammagrafía	Detecta lesiones ectópicas con más facilidad. Alta disponibilidad, bajo coste y proporciona información funcional del HPP.	Menor resolución espacial. Radiación: Gammagrafía planar: 6 mSv. Gammagrafía planar con doble marcador: 7,5 mSv. SPECT/TC 99mTc-sestamibi: 7-12,4,7,5 y 8-9 mSv	(3,8,27,32,38,47)
Ecografía	Alta disponibilidad. Bajo coste. Sin radiación. Fácil de realizar. Proporciona detalles anatómicos locales. Ofrece información sobre la glándula tiroides. Permite una posible PAAF.	Menor sensibilidad para localizar paratiroides ectópicas, especialmente en el mediastino superior y en el surco traqueoesofágico.	(8,27,31,39,50-52)
TC	Ofrece información anatómica precisa. Ofrece información funcional con estudios dinámicos. Tiempo de adquisición corto	Artefactos de endurecimiento del haz en la parte inferior del cuello debidos a las clavículas y los hombros, así como artefactos de movimiento debidos a la deglución, el habla y latos durante la obtención de imágenes. <i>Radiación:</i> 8-28, 10-27, 10,4,15,9-20,2, 17,9 y 18 mSv No se puede usar en pacientes con alergia al contraste yodado y función renal alterada. Se necesita más tiempo para interpretar las imágenes.	(3,7-9,18,19,27,32,36-38,53)
RM	Sin radiación	Artefactos de movimiento debidos a movimientos respiratorios, esofágicos y cardíacos. Se tarda mucho en adquirir las imágenes. Alto coste. Menor resolución espacial y temporal.	(36,37)
PET	Buena resolución especial Adquisición relativamente rápida	Alto coste Radiación: 9,5 mSv con TC 2,5 mSv con RM, 3,8 mSv	(5,20,44,45,54)

Otras causas de falsos negativos en los estudios gammagráficos son el pequeño tamaño de los adenomas, la presencia de glándulas ectópicas, la enfermedad multiglandular, adenomas de localización derecha o localización superior o la toma de AINE (26,28,55–57). Además, la glucoproteína P es una lipoproteína de membrana plasmática resistente a múltiples fármacos y se cree que, del mismo modo que su sobreexpresión aumenta la salida de fármacos quimioterápicos de células cancerosas, también expulsa al sestaMIBI de las células oxífilas condicionando falsos negativos en las pruebas gammagráficas (49,58).

Otro aspecto que preocupa es la exposición a radiaciones ionizantes, que se estima en una dosis efectiva de aproximadamente 6 mSv en caso de técnicas con un solo trazador (8), 7.5 mSv si se usa doble trazador con sustracción (8) y 7-12.4 mSv si se asocia a TC de baja dosis (3,8,38) (Tabla 3). Dado que una radiografía simple de tórax son aproximadamente 0.02 mSv, estas modalidades corresponderían a aproximadamente 300, 375 y 400-500 radiografías de tórax respectivamente (8,21).

Existe controversia sobre si existen diferencias significativas entre las pruebas gammagráficas y la ecografía cervical para la localización prequirúrgica de patología paratiroidea. Un metaanálisis de 2017 concluye que no existen diferencias significativas en términos de sensibilidad y especificidad entre ambas (59).

Muchos autores consideran que la combinación de SPECT-TC con Tc 99m-sestaMIBI utilizando dos isótopos con sustracción, en combinación con la ecografía cervical, es la mejor aproximación para la localización preoperatoria de paratiroides, no sólo en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, sino también en relación a los riesgos y costes para el paciente (4,12,30,60).

#### **6.4.2. Ecografía cervical**

Para una adecuada realización de una ecografía cervical, se debe utilizar un transductor lineal de alta frecuencia (7-15 MHz), con el paciente en decúbito supino e hiperextensión cervical. Se debe explorar toda la región antero-lateral del cuello, con especial atención a los márgenes posteriores e inferiores de la glándula tiroides (61,62). Se suele comenzar con una exploración en un plano transversal o axial, con el transductor perpendicular a la piel, y ejerciendo ligera

presión. La secuencia de exploración depende de las preferencias personales de quien la realiza, pero debe cubrir toda la región antero-lateral del cuello de forma sistemática, independientemente de los hallazgos encontrados. Además, es importante que la exploración se realice lentamente, pues de lo contrario, un adenoma paratiroideo puede pasar fácilmente desapercibido (10,62).

Las glándulas paratiroides normales no son visibles con esta técnica. Un adenoma paratiroideo se observa típicamente en modo B como una masa bien definida, hipoecogénica de forma homogénea e hipervascular en el modo Doppler (61,62) (Fig 18). Cuando vemos una estructura compatible, se debe observar en dos planos (longitudinal y transversal) para descartar que se trate de una falsa imagen, por ejemplo, debida a la musculatura prevertebral. Podemos mover la posición de la cabeza del paciente para ayudarnos a exponer glándulas paratiroides que estén ocultas detrás de estructuras como la arteria carótida común o la tráquea (62).

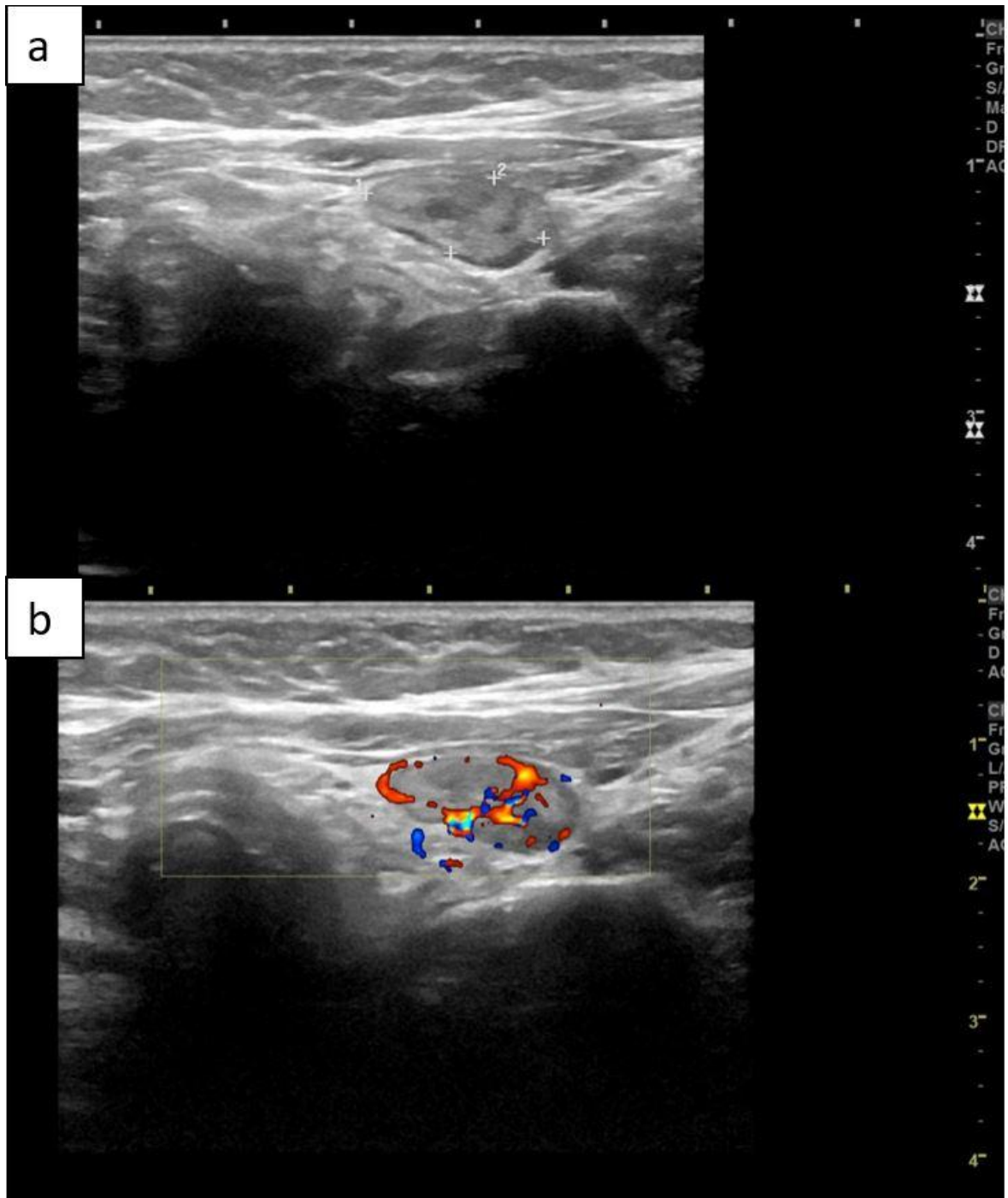


Fig 18. Adenoma paratiroideo inferior izquierdo observado en ecografía. Ecografía en modo B (a) y Doppler (b), en la que se aprecia un ejemplo típico de adenoma paratiroideo como una masa bien delimitada, hipocóica e hipervascular en modo Doppler.

Es frecuente que los ganglios linfáticos aparezcan como estructuras redondeadas hipocogénicas y nos puedan confundir con adenomas paratiroides. La presencia de un hilio graso central hipervascular en el modo Doppler nos orienta a que se trate de un ganglio linfático. Sin embargo, los ganglios linfáticos reactivos, típicamente asociados a tiroiditis autoinmune, con frecuencia no muestran un hilio, y pueden llevarnos a confusión (62). Si observamos

ganglios linfáticos irregulares o agrandados con apariencia metastásica, debemos sospechar que se deban a un carcinoma de tiroides u otra neoplasia maligna. Así, en el diagnóstico diferencial debemos tener en cuenta el carcinoma paratiroideo, a pesar de su muy baja frecuencia. Sospecharemos la existencia de un carcinoma de paratiroides si observamos una glándula paratiroides agrandada con bordes irregulares, heterogénea o con evidencia de invasión de estructuras adyacentes, así como que la lesión sea más alta que ancha o que tenga calcificaciones en su interior (10,31,62). Huang et al. encontraron que no hubo diferencias entre carcinoma y adenoma de paratiroides en cuanto a ecogenicidad, diámetro máximo, áreas quísticas en su interior, la edad, distribución por género ni los niveles de calcio sérico. Sin embargo, altos niveles de PTH sí se correlacionan con la existencia de carcinoma, de manera que encontrar niveles de PTH superiores a 1000 pg/mL asociado a calcificaciones intralesionales tiene una sensibilidad del 71% y especificidad del 100% de que se trate de una tumoración maligna (31).

Las ventajas de esta técnica son su gran disponibilidad, ausencia de radiación ionizante, bajo coste, facilidad de realización, mayor exactitud sobre la localización de la glándula paratiroides patológica y su relación con estructuras anatómicas circundantes (8,27,31). Además, permite la identificación de patología tiroidea concomitante (8,27,50,51) y, ante la duda, una punción aspiración con aguja fina guiada por ecografía permite descartar por citología la existencia de células malignas tiroideas (52) (Tabla 3). Asimismo, se puede hacer el lavado de aguja con 0.5-1 cc de solución salina al 0.9% para cuantificar los niveles de PTH, de manera que, si los niveles de PTH en el lavado son al menos dos veces los niveles de PTH de una muestra de sangre obtenida simultáneamente, estaremos ante una lesión paratiroidea con una sensibilidad del 94-95.9%, especificidad del 91-100% y precisión del 96% (34,35) (Tabla 2). Por tanto, la ecografía nos permite distinguir las lesiones tiroideas de las paratiroideas (50,51,62). Otra ventaja de la ecografía es que puede ser muy valiosa usada de forma intraoperatoria para confirmar la lesión y guiar las incisiones para una paratiroidectomía mínimamente invasiva (10,62).

Como desventajas, destacan la dificultad para evaluar las paratiroides en mediastino superior o retrotraqueales, menor sensibilidad para la detección de glándulas hiperplásicas, así como dificultades derivadas de la condición del paciente (por ejemplo, que presente un cuello obeso o hipercifosis cervical) (8,10,27,39,61) (Tabla 3).

Existe mucha variabilidad en la literatura en relación con la sensibilidad diagnóstica de la ecografía, que oscila entre el 29% y el 91,7%, especificidad entre 28.5-99% y precisión entre

32-82% (4,7,8,16–19,22,24,25,27,30–32,63), donde claramente el factor más importante que influye en la variabilidad de sensibilidad de esta prueba es la experiencia del personal que lo realiza (8,62). Frank et al. presentan la ecografía 3D como una nueva modalidad ecográfica que puede mejorar la sensibilidad diagnóstica hasta un 88-92% (63) (Tabla 2).

En la literatura existe discusión sobre si es mejor realizar sólo la ecografía, sólo la gammagrafía o si es mejor la combinación de ambas o con otras técnicas antes de la cirugía (8,10). La gammagrafía con Tc 99m-sestaMIBI y la ecografía cervical son técnicas complementarias, pues la gammagrafía aporta un enfoque funcional mientras que la ecografía proporciona una visión anatómica (10,62). Los estudios reportan diferentes rangos de sensibilidad, especificidad y precisión combinada: en el caso de combinación de ecografía con gammagrafía planar con Tc 99m-sestaMIBI bifásica, del 81-91%, 71-99% y 80% respectivamente; en el caso de combinación de ecografía y SPECT-TC con Tc 99m-sestaMIBI con doble isótopo, del 73-97.5%, 55.6-93.9% y 76-95.2% respectivamente (4,8,22,27,30) (Tabla 2).

#### 6.4.3. CEUS

Otra modalidad dentro de esta técnica es la ecografía con contraste o CEUS (Contrast Enhanced UltraSound) es una nueva técnica introducida recientemente, fundamentada en microburbujas de gas (64).

Surgió en 1968, cuando Gramiak y Shah utilizaron suero salino fisiológico agitado para realizar la sangre durante una ecocardiografía para valorar la raíz aórtica. El suero salino agitado, y posteriormente soluciones agitadas de otras sustancias, producían burbujas de gas libre como contraste, pero se trataba de burbujas muy grandes que eran filtradas por los pulmones, e inestables, con una vida aproximada de un segundo, por lo que sólo conseguían una imagen fugaz del corazón (65). Por eso, para aumentar la estabilidad, se desarrollaron burbujas de aire encapsuladas de menor tamaño (media de 3-4  $\mu\text{m}$ ) (tesis CEUS), envueltas con azúcares como galactosa o con surfactantes como fosfolípidos, y junto con la utilización de gases de bajo coeficiente de difusión y alto peso molecular, hacen que estas microburbujas duren varios minutos. Las microburbujas tienen un diámetro que oscila entre 1-10  $\mu\text{m}$ , es decir, más pequeñas que un hematíe, lo que les permite circular por el lecho capilar pulmonar manteniéndose dentro del vaso (Fig 19) (66).

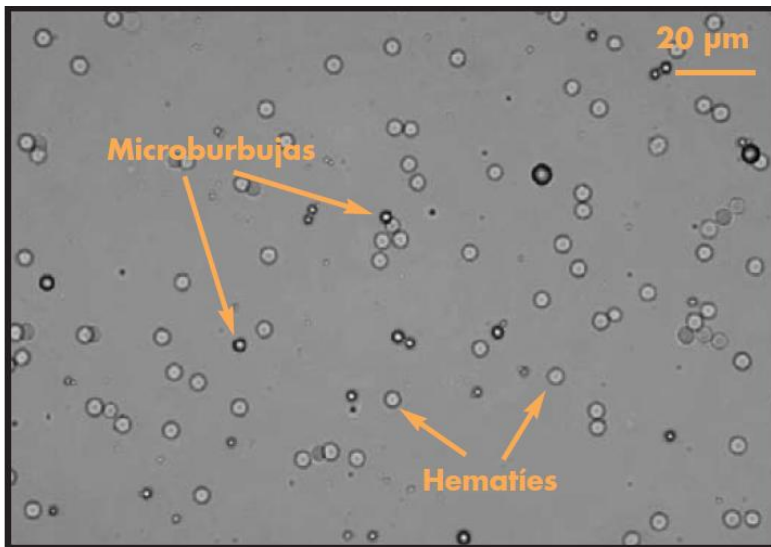


Fig 19. Fotografía en la que se compara el tamaño de microburbujas de contraste ecográfico con el de hematíes (66).

Cuando dichas microburbujas se someten a un haz de ultrasonidos, se produce una reflexión de la onda en la superficie de la burbuja debido a la gran diferencia de impedancia acústica entre el gas y el plasma, lo que se traduce en una señal hiperecogénica de ultrasonido que el ecógrafo recibe (66). Se utiliza un índice mecánico intermedio (0.1-0.5), que permite que la microburbuja se expanda más fácilmente de lo que se contrae, sin llegar a romperse, lo que genera una fuente muy rica en frecuencias armónicas, pues un índice mecánico bajo ( $<0.1$ ), la señal que produce es muy débil porque se debe sólo a la debida a la diferencia de impedancia acústica, y con un índice mecánico alto ( $>0.5$ ), las burbujas se rompen dando lugar a que liberen el gas, lo que provoca un fuerte y fugaz eco hiperecogénico (65,66) (Fig 20).

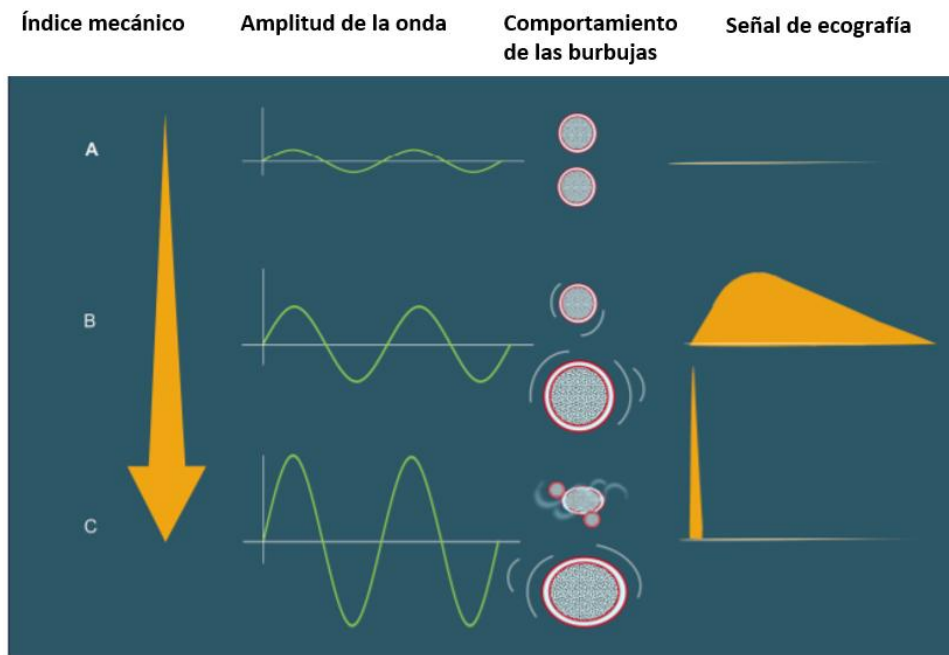


Fig 20. Relación entre índice mecánico bajo (A), B (intermedio) y C (alto), con respecto a la amplitud de la onda, comportamiento de las burbujas y señal de ultrasonidos (65).

Otro concepto a tener en cuenta es la ganancia, que se refiere a la amplificación de la señal recibida. Si la ganancia se establece demasiado baja, la imagen comienza demasiado oscura y no se detectarán señales débiles debidas a las microburbujas en vasos de pequeño calibre, detectando sólo las señales de los vasos de mayor calibre. Si por el contrario la ganancia se establece demasiado alta, la imagen comienza brillante, incluso antes de que lleguen las microburbujas. Por ello, una configuración adecuada de la ganancia nos permite una visualización correcta de microburbujas en la micro y macrovascularización (64).

El modo B convencional y el modo Doppler utilizan un índice mecánico alto, que rompería las microburbujas. Es por ello que se requiere un software específico en el equipo de ultrasonidos, utilizando generalmente una técnica de inversión de pulsos. Esta técnica consiste en enviar dos pulsos consecutivos inversos, siendo el segundo idéntico al primero en amplitud pero con la fase invertida. El transductor detecta los ecos de estos 2 pulsos sucesivos y los suma, de manera que cuando los ecos son reflejados por un tejido normal, que presenta un comportamiento lineal, la suma es 0 (y por eso el tejido normal se ve oscuro), mientras que los si los ecos son producidos por interacción con las microburbujas, que son no lineales, la suma es diferente de 0, y por tanto produce una señal acústica (Fig 21) (66–68). Por eso es importante utilizar una imagen dual, es decir, la imagen convencional en modo B en un lado de la pantalla del ecógrafo, y la imagen con el software específico para estudios con contraste en el otro lado de la pantalla, porque como ésta última

es casi negra antes de la administración del contraste, dificulta mucho mantener la lesión de interés en el plano deseado (64).

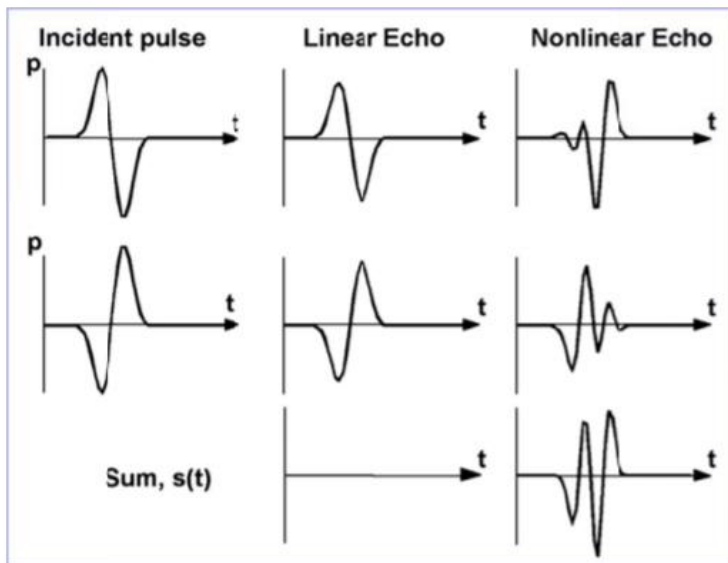


Fig 21. Representación gráfica de la técnica de inversión de pulsos (65).

CEUS no mide la vascularización de un tejido (que en ecografía se estudia mediante la técnica Doppler). CEUS mide la perfusión, es decir, el volumen de sangre por unidad de tiempo y masa de tejido (ml/min/g de tejido) (64). Esto es debido a que las microburbujas son lo suficientemente pequeñas como para viajar por los capilares sin ser destruidas por el parénquima pulmonar, pero lo suficientemente grandes como para permanecer en el interior del sistema vascular y no cruzar al intersticio, a diferencia del resto de agentes de contraste de la TC y la resonancia (64,68,69).

Existen contrastes ecográficos formados por diferentes gases y recubiertos por diferentes estabilizantes (66). En este estudio nos vamos a centrar, por ser el más ampliamente utilizado, en el contraste formado por hexacloruro de azufre, un gas inerte, y recubierto por fosfolípidos, conocido comercialmente como SonoVue ® (Bracco, Milán, Italia) (Fig 22)(65,69).

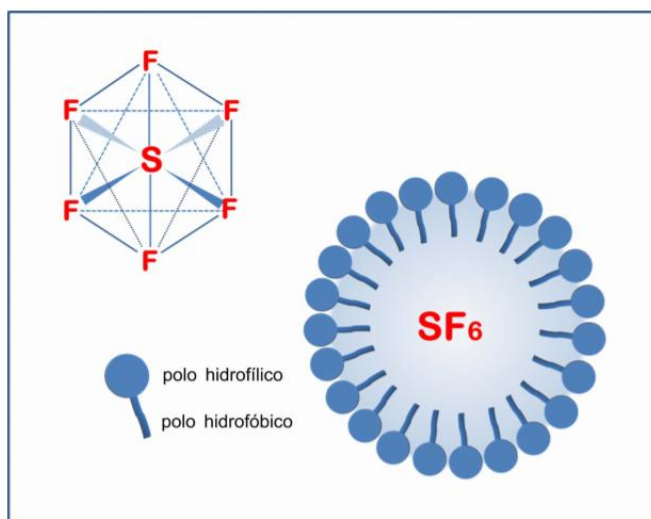


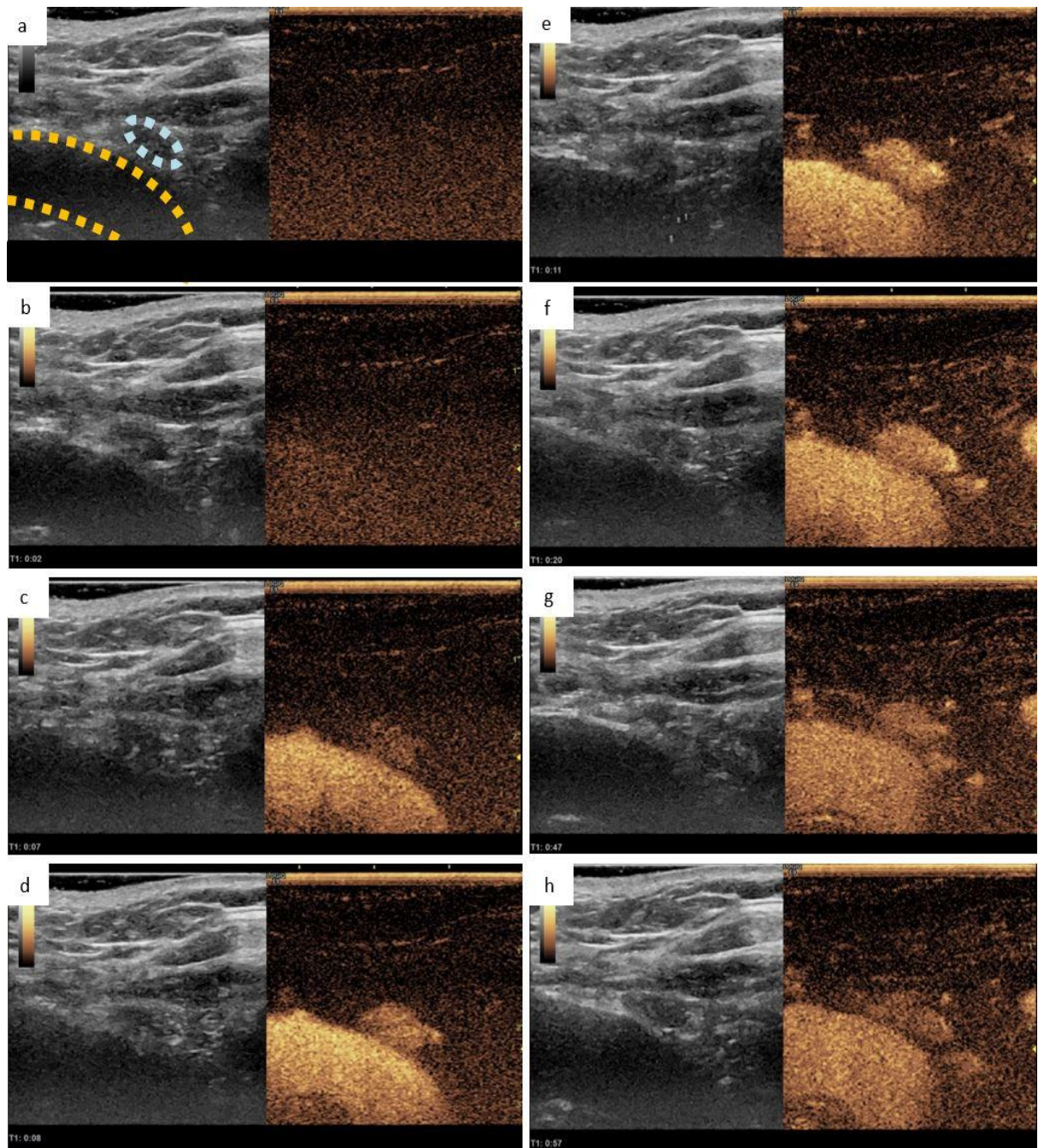
Fig 22. Representación esquemática de una burbuja de SonoVue® (65).

Es un contraste extremadamente seguro, con baja incidencia de efectos adversos, sin efecto cardiotoxico, hepatotóxico ni nefrotóxico. Se puede utilizar sin realizar previamente una prueba de laboratorio para evaluar la función hepática y renal (64,67,68). Un estudio de más de 23000 pacientes reportó una tasa de reacciones anafilácticas graves del 0.001%, sin ninguna muerte (67). Asimismo, la Sociedad Internacional de Contraste Ecográfico informó en 2018 que, mientras la tasa de reacción potencialmente mortal debida al contraste yodado fue de 1/5000, la tasa de reacción alérgica grave debida a los contrastes ecográficos fue de 1/500000 (68). Puede usarse en pacientes con alergia al yodo, y no tiene riesgo de producir fibrosis nefrogénica sistémica, a diferencia del gadolinio. La única contraindicación para su uso es la alergia al hexafluoruro de azufre, que es extremadamente rara (65,68).

Además de ser seguro, presenta otras ventajas, como que no implica exposición a radiación ionizante y que se puede realizar junto a la cama de los pacientes que no se pueden movilizar. Además es rentable, y proporciona información diagnóstica comparable con la TC o la resonancia (64,67,68). No necesita refrigeración y puede almacenarse a temperatura ambiente (68).

Como desventajas, para su administración se debe colocar una vía intravenosa y necesita de dos personas, una para realizar la ecografía y otra para inyectar el contraste. Además, no permite evaluar más de una o dos lesiones específicas, aunque este hecho se puede suplir administrando nuevas dosis de contraste (65,68). Se ha usado principalmente para caracterización de lesiones focales hepáticas (69,70) y en la ficha técnica no está aún su uso para localización de paratiroides. Sin embargo, algunos artículos apuntan que puede ser una técnica prometedora y

rentable para la localización de patología paratiroidea con una sensibilidad diagnóstica superior a la ecografía, pudiendo ayudar a diferenciar adenomas paratiroideos de ganglios linfáticos y de lesiones tiroideas en función del patrón de captación de contraste. Se tratará de una lesión paratiroidea si observamos hipervascularización arterial temprana en los primeros 30 segundos desde la periferia hacia el centro, seguido de lavado central en fase tardía hasta 120 segundos (Fig 23). En el caso de que la lesión sospechosa muestre un realce centrípeto progresivo en fase tardía nos indicará que estamos ante una adenopatía o tejido tiroideo (24,33). Se ha reportado una sensibilidad diagnóstica de CEUS del 66.7-100% (24,33), y en combinación con SPECT-TC con Tc 99m-sestaMIBI del 82.7% (24) (Tabla 2).



**Fig 23.** Adenoma paratiroideo inferior derecho observado en CEUS. a) Ultrasonido modo B que muestra una lesión hipoeoica de 5mm (encerrada en un círculo azul claro) adyacente al tronco braquiocefálico derecho (encerrado en un círculo amarillo), junto con una imagen que muestra un índice mecánico más bajo que permite visualizar el contraste del ultrasonido, ambas obtenidas antes de su administración. B-h) Representación del estudio dinámico a los 2, 7, 8, 11, 20, 47 y 57 segundos respectivamente tras la administración del contraste ecográfico. En este estudio dinámico podemos observar como la lesión sospechosa presenta un realce intenso y precoz con lavado tardío, hallazgos sugestivos de adenoma paratiroideo.

#### 6.4.4.

#### 6.4.5. Tomografía computarizada

Otra técnica muy investigada en los últimos años es la utilización de TC multifásicos, descritos inicialmente con 4 fases (de ahí que se denomine TC4d), realizando una fase sin contraste, seguida de la inyección de 60-120 mL de contraste yodado no iónico a una velocidad de 4-5 mL/s según diferentes protocolos, obteniendo imágenes desde el ángulo de la mandíbula hasta la carina en fase arterial a los 15-25 segundos, en fase venosa temprana a los 55-65 segundos y en fase venosa tardía o retardada a los 85-100 segundos (3,9,53).

En fase arterial, las lesiones paratiroides presentan un aumento importante de la atenuación, alcanzando las 138-180 UH. El momento máximo se ha descrito entre los 25-60 segundos después de la inyección (Fig 24). Este hecho permite diferenciarlas de ganglios linfáticos, que muestran un realce progresivo creciente después de la inyección de contraste, siendo máximo en fases tardías. Asimismo, esta dinámica de captación de contraste permite también diferenciar las lesiones paratiroides de nódulos tiroideos que, aunque también realzan intensamente en fase arterial, tendrán valores de atenuación elevados en la fase sin contraste debido a su alto contenido en yodo. De esta manera se pueden diagnosticar adenomas de paratiroides con una sensibilidad que varía de 55-89.7%, especificidad entre 50-94% y precisión diagnóstica entre 86-87.1% según diferentes estudios (3,9,17,32,36,37) (Tabla 2).

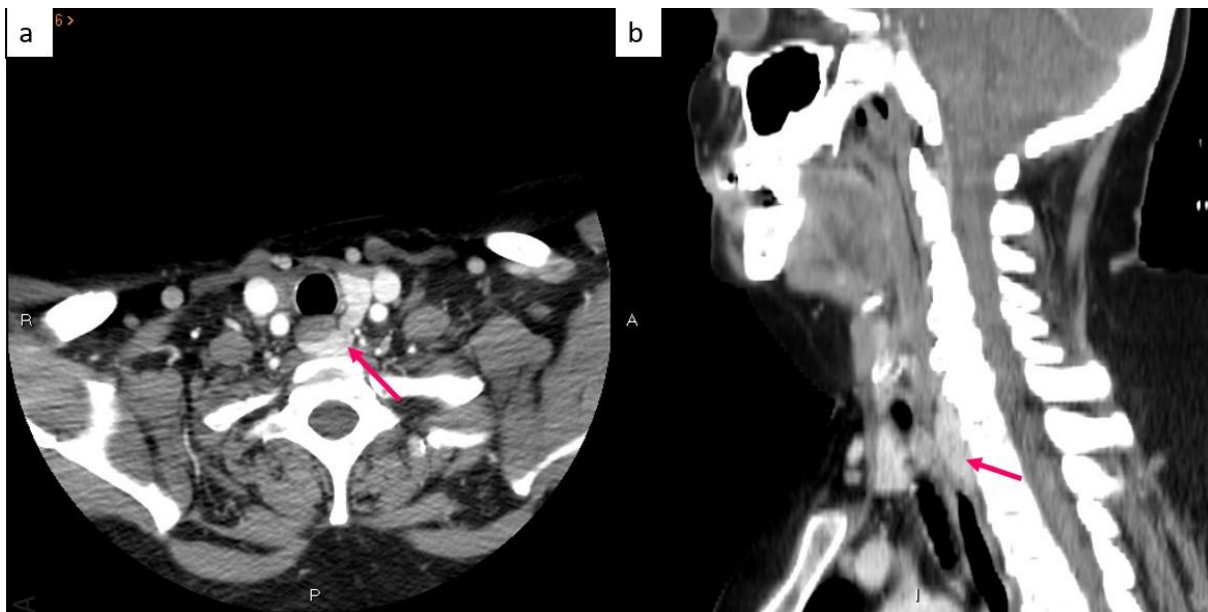


Fig 24. Adenoma paratiroideo retrotraqueal observado en TC con contraste intravenoso. (a) corte axial, (b) corte sagital.

El principal inconveniente de la TC es la elevada radiación que recibe el paciente, siendo la dosis efectiva media de la TC multifase de 10-28 mSv según diferentes autores (3,7,9,19,32,37,38,53) (Tabla 3). Esta preocupación ha llevado a la realización de estudios en tres fases o incluso en dos, con precisión diagnóstica equivalente pero menor radiación (18,19,25,25,38,39,53), o incluso a la utilización de los novedosos TC de energía dual que utilizan diferentes kilovoltajes, pudiendo reducir la radiación a 3-5 mSv (inferior al SPECT/TC Tc 99m-sestaMIBI) (7) (Tabla 3). Según algunos autores, si bien el riesgo de desarrollo global de neoplasia puede aumentar (la radiación media absorbida por una persona en Reino Unido son 2.7 mSv/año), dicho riesgo se vería compensado por el beneficio que proporciona un examen con mayor precisión de localización preoperatoria y que, por tanto, permite una cirugía mínimamente invasiva (53).

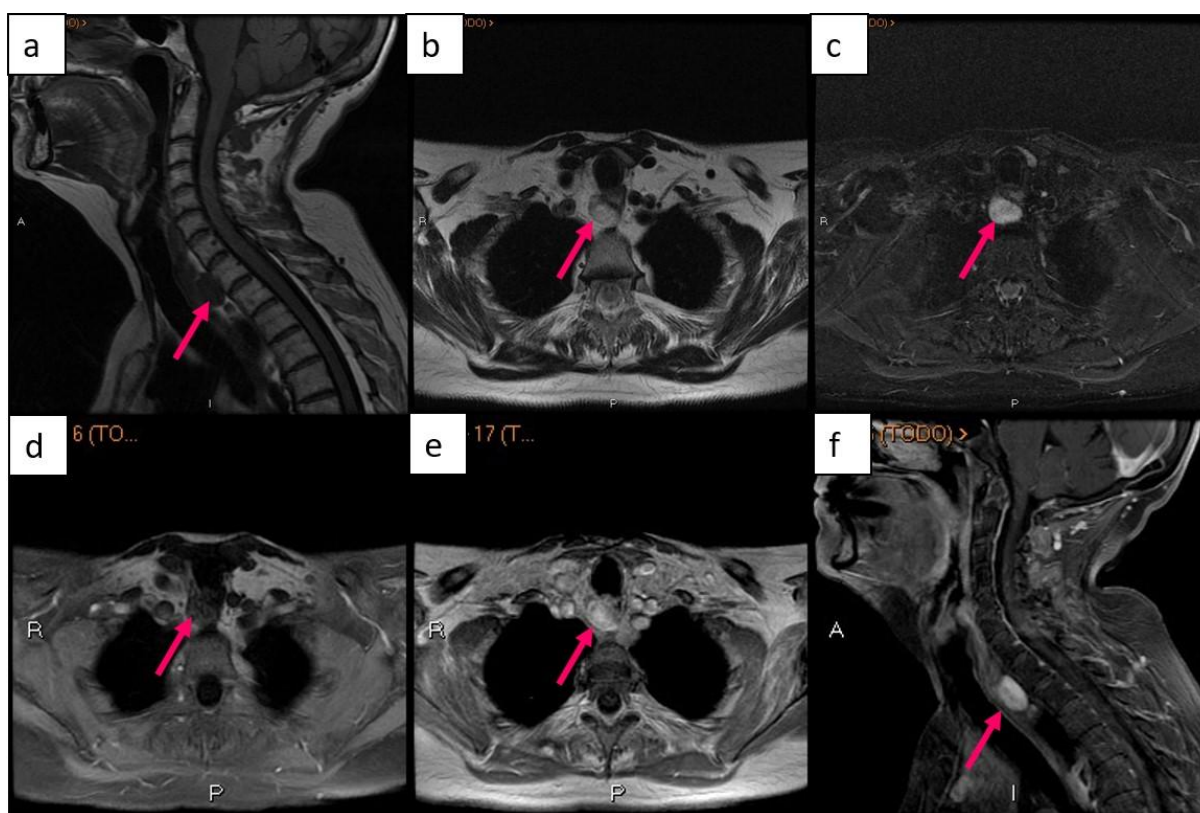
Entre otros inconvenientes se encuentran las contraindicaciones relativas al uso del contraste yodado en pacientes alérgicos o con afectación renal (recordemos que el HPP puede afectar a la función renal), y el largo tiempo necesario para la interpretación de las imágenes (32,71). Asimismo, su capacidad para la detección de adenomas puede verse limitada por el pequeño tamaño de los adenomas paratiroides, artefactos de endurecimiento del haz en la parte inferior del cuello debido a las clavículas y los hombros (que se pueden disminuir si el paciente baja los hombros o se coloca una toalla enrollada entre las escápulas) o artefactos de movimiento por tragar, hablar o toser durante la adquisición de las imágenes (32) (Tabla 3).

La TC se considera superior a la ecografía y a la gammagrafía, ya que proporciona información anatómica precisa así como información funcional (18,27,32,53), y es un estudio rápido de realizar (36) (Tabla 3). Por ello, pese a que se consideraba de segunda línea para los casos discordantes o no concluyentes (17), muchos autores apuestan que podría ser una modalidad de imagen de primera línea segura y precisa (7,9,25,32).

#### **6.4.6. Resonancia magnética**

Existen pocas publicaciones acerca de la utilidad de la RM en la localización preoperatoria del HPP. Los adenomas paratiroides suelen presentar una señal intermedia similar a la del músculo en secuencias potenciadas en T1, y suelen ser hiperintensos en imágenes potenciadas en T2, restringen la difusión. En el estudio dinámico en secuencias potenciadas en T1 con contraste (tras inyección de 0.1 mmol/Kg de gadolinio a una velocidad de 4 ml/seg), muestran captación de contraste de forma temprana, a los pocos segundos del inicio del realce carotídeo, y con

máxima intensidad de señal en fase venosa precoz, a diferencia de los nódulos tiroideos o los ganglios linfáticos, que realzan de forma tardía (36,37,71) (Fig 25). Como inconveniente, las imágenes se pueden ver artefactuadas por el movimiento respiratorio, la motilidad esofágica o la pulsación cardiaca (36). Además, la RM es una prueba que requiere largo tiempo de adquisición, es costosa y tiene menor resolución espacial y temporal. Sin embargo, esta técnica ha demostrado una sensibilidad y especificidad similar a la TC multifásica, del 92-96.7% y 66.6% respectivamente, con una precisión de localización del 70-95.2%, sin el riesgo de la radiación, por lo que se le considera como modalidad de imagen de segunda línea cuando las de primera línea son negativas o no concluyentes (36,37,40,71) (Tabla 2 y 3).



**Fig 25.** Adenoma paratiroideo retrotraqueal observado en RM. (a) imagen sagital de secuencia potenciada en T1, (b) imagen axial de secuencia potenciada en T2, (c) imagen axial de secuencia STIR, (d) imagen axial de secuencia potenciada en T1 con supresión grasa.

#### 6.4.7. PET

Recientemente se han descrito adenomas paratiroideos hallados de forma incidental por PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -colina utilizado para la evaluación de pacientes con cáncer de próstata. Existen unos primeros estudios sobre la utilización de PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -colina en pacientes con HPP y sin cáncer de próstata que afirman que esta técnica puede localizar adenomas

paratiroides (54). La colina sirve como precursor de la biosíntesis de fosfolípidos, de manera que las células con alta tasa de proliferación celular, como serían las de un adenoma de paratiroides, tienen mayor demanda de fosfolípidos. Las células absorben la colina y enzimas colina quinasa la fosforilan, quedando ésta retenida en su interior de las mitocondrias de forma similar al sestaMIBI en las células oxífilas. La alta captación temprana por los adenomas de paratiroides se debe en parte a la alta vascularización y a la mayor actividad de la proteína quinasa dependiente de fosfolípidos (5,54,72) (Fig 26). Esto ha generado mucho interés en los últimos años y existen muchas publicaciones que afirman que esta técnica tiene una sensibilidad del 81-95.8%, una especificidad del 12.5-99.7% y una precisión del 56.8-95.3% (19,22,23,39,41-44) (Tabla 2). Se sabe que, en imágenes estáticas, los ganglios linfáticos pueden mostrar también captación, originando falsos positivos. Sin embargo, estudios dinámicos han observado que la discriminación entre los adenomas y los ganglios es óptima entre los 2 y 5 minutos tras la inyección del isótopo (72).



**Fig 26. Adenoma paratiroides inferior derecho observado en PET/TC con 18F-colina. (a) PET con 18F-colina, (b) TC sin contraste intravenoso, (c) PET/TC con 18F-colina.**

La PET tiene la ventaja de ser mucho más rápido y tener mayor resolución espacial que el SPECT (20,54). Entre sus inconvenientes encontramos su elevado coste, 3-4 veces superior a un SPECT/TC con Tc 99m-sestaMIBI (44,45), y la exposición a radiación en torno a 9.5mSv por estar asociado a una TC (5), valorándose en estos momentos como técnica de imagen de segunda línea (45). Esta preocupación de la radiación ha llevado al estudio acerca de la utilización de PET/RM con 18F-colina, con similares tasas de éxito, y minimizando la dosis de radiación efectiva a 2.5-3.8 mSv (5,45) (Tabla 3).

También se ha investigado PET/TC con C11-metilmetionina con rendimientos diagnósticos similares, con una sensibilidad, especificidad y precisión de 75%, 50% y 71% respectivamente, aunque la corta vida media de la metionina limita su aplicabilidad diaria (15,41,43,46,61,73) (Tabla 2).

#### 6.4.8. Limitaciones

En primer lugar, al leer en la literatura todo aquello publicado sobre las pruebas de imagen que se utilizan para localización preoperatoria de patología paratiroidea, los estudios informan de una sensibilidad y precisión que varían mucho de unos estudios a otros (Tabla 2), con cierto sesgo de publicación donde es mayoritario que se publiquen resultados positivos, mostrando al resto de pruebas de imagen con las que compara como inferiores, quizás porque no se comparan con pruebas realizadas de forma óptima en todos los casos.

Por otro lado, no siempre es fácil conocer exactamente la prueba de localización de la que está hablando un estudio o en qué condiciones se ha realizado dicha prueba. En ocasiones, esto es debido a problemas de terminología. Por ejemplo, el término “TC4D” se ha utilizado tanto para referirse a estudios con 3 fases (18,19,25,38,39) como con 4 fases (3,9,17,37), y el término “TC dual” se ha empleado en un artículo sin detallar cuántas fases se han realizado (13). Otras veces, sí se describe la prueba que se está estudiando pero no se detalla cómo se han realizado las otras pruebas de localización con las que comparan. Así, algunos artículos comparan una modalidad de imagen con “gammagrafía Tc 99m-sestaMIBI” sin especificar si se trata de una gammagrafía planar, SPECT o SPECT-TC, o si se ha realizado utilizando un trazador o doble trazador (7,17,38), de manera que los datos de sensibilidad, precisión, etc, revelados no son siempre interpretables. Por último, existe gran variabilidad en los datos arrojados respecto a la ecografía, pero muchos artículos no especifican las condiciones en las que se han realizado. Sin embargo,

la mayor accesibilidad de la ecografía hace probable que algunas de ellas no fuesen realizadas por radiólogos experimentados.

Sin embargo, pese a todo lo expuesto, hemos intentado mostrar las diferentes modalidades de imagen disponibles, así como los puntos fuertes y débiles de cada una de ellas.

## 6.5. Conclusiones

Las publicaciones existentes sobre las diferentes pruebas utilizadas para la localización preoperatoria de la patología paratiroidea muestran una gran variabilidad en cuanto a la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de cada una de ellas.

## 6.6. Bibliografía

1. Terris, David J. Duke, William S. Cap 25. Conventional Parathyroidectomy. In: Throid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management. 2ª ED. Thieme; 2016.
2. Terris, David J. Duke, William S. Cap 26. Minimally Invasive Parathyroidectomy. In: Throid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management. 2ª ED. Thieme; 2016.
3. Vu TH, Schellingerhout D, Guha-Thakurta N, Sun J, Wei W, Kappadth SC, et al. Solitary Parathyroid Adenoma Localization in Technetium Tc99m Sestamibi SPECT and Multiphase Multidetector 4D CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 Jan;40(1):142–9.
4. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019 Feb;101(2):97–102.
5. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Gosnell JE, Shen WT, Duh QY, Vriens MR, et al. 18F Fluorocholine PET/MR Imaging in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Inconclusive Conventional Imaging: A Prospective Pilot Study. *Radiology.* 2017 Aug;284(2):460–7.
6. Dombrowsky A, Weiss D, Bushman N, Chen H, Balentine CJ. Can imaging studies be omitted in patients with sporadic primary hyperparathyroidism? *J Surg Res.* 2018 Nov;231:257–62.
7. Hiebert J, Hague C, Hou S, Wiseman SM. Dual energy computed tomography should be a first line preoperative localization imaging test for primary hyperparathyroidism patients. *Am J Surg.* 2018 May;215(5):788–92.
8. Vitetta GM, Ravera A, Mensa G, Fuso L, Neri P, Carriero A, et al. Actual role of color-doppler high-resolution neck ultrasonography in primary hyperparathyroidism: a clinical

- review and an observational study with a comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Ultrasound*. 2019 Sep;22(3):291–308.
9. Goroshi M, Lila AR, Jadhav SS, Sonawane S, Hira P, Goroshi S, et al. Percentage arterial enhancement: An objective index for accurate identification of parathyroid adenoma/hyperplasia in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Dec;87(6):791–8.
  10. Pasiaka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 7. Ultrasound of the Parathyroid Glands. In: *Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts*. Plural Publishing; 2014.
  11. Kannan S, Milas M, Neumann D, Parikh RT, Siperstein A, Licata A. Parathyroid nuclear scan. A focused review on the technical and biological factors affecting its outcome. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(1):25–30.
  12. Jiménez-Hoyuela JM, Rebollo AC, Mestre GI, Fernández C, Montañez E, Pinzón JL. Contribución de las técnicas de medicina nuclear al diagnóstico y localización del hiperparatiroidismo. *An Med Interna*. 2003 Mar;20(3):35–8.
  13. Cañete Sánchez FM, Verdú Rico J, Lizarraga Oltra C. Gammagrafía de paratiroidestiroides en el diagnóstico de adenoma doble paratiroides. *Endocrinol Nutr*. 2010 Aug 1;57(7):341–3.
  14. Wong K, Fig L, Gross M, Dwamena B. Parathyroid adenoma localization with  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2015 Apr;36(4):363–75.
  15. Maccora D, Rizzo V, Fortini D, Mariani M, Giraldi L, Giordano A, et al. Parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism: comparison between double-phase and subtraction techniques and possible affecting factors. *J Endocrinol Invest*. 2019 Aug;42(8):889–95.
  16. Kim D, Rhodes JA, Hashim JA, Rickabaugh L, Brams DM, Pinkus E, et al. Highly specific preoperative selection of solitary parathyroid adenoma cases in primary hyperparathyroidism by quantitative image analysis of the early-phase Technetium-99m sestamibi scan. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Oct;62(5):642–8.
  17. Eller M, Dave A, Johnson C, Fingeret AL. Accuracy of 4-Dimensional Computed Tomography for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res*. 2021 Jan;257:15–21.
  18. Bahl M. Preoperative Parathyroid Imaging: Trends in Utilization and Comparative Accuracy of Sonography, Scintigraphy, and 4-Dimensional Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2019 Apr;43(2):264–8.
  19. Amadou C, Bera G, Ezziane M, Chami L, Delbot T, Rouxel A, et al.  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg*. 2019 May;43(5):1232–42.
  20. Sandqvist P, Nilsson IL, Grybäck P, Sanchez-Crespo A, Sundin A. SPECT/CT's Advantage for Preoperative Localization of Small Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 2017 Feb;42(2):e109–14.

21. McCoy KL, Ghodadra AG, Hiremath TG, Albarano A, Joyce JM, Yip L, et al. Sestamibi SPECT/CT versus SPECT only for preoperative localization in primary hyperparathyroidism: a single institution 8-year analysis. *Surgery*. 2018 Mar;163(3):643–7.
22. Gauthé M, Dierick-Gallet A, Delbot T, Bricaire L, Bertherat J, North MO, et al. 18F-fluorocholine PET/CT in MEN1 Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2020 Nov;44(11):3761–9.
23. Cuderman A, Senica K, Rep S, Hocevar M, Kocjan T, Sever MJ, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism: Superior Diagnostic Performance to Conventional Scintigraphic Imaging for Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020 Apr;61(4):577–83.
24. Parra Ramírez P, Santiago Hernando A, Barquiel Alcalá B, Martín Rojas-Marcos P, Lisbona Catalán A, Álvarez Escolá C. Potential Utility of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2019 Oct;38(10):2565–71.
25. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, Lichtenstein M, Stella DL, Phal PM, et al. Four-Dimensional Computed Tomography: Clinical Impact for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jan;25(1):117–21.
26. Araz M, Çayir D, Erdoğan M, Uçan B, Çakal E. Factors affecting the sensitivity of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile dual-phase parathyroid single photon emission computed tomography in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2017 Feb;38(2):117–23.
27. Asseeva P, Paladino NC, Guerin C, Castinetti F, Vaillant-Lombard J, Abdullah AE, et al. Value of 123I/99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy with subtraction SPECT/CT in primary hyperparathyroidism for directing minimally invasive parathyroidectomy. *Am J Surg*. 2019 Jan;217(1):108–13.
28. Kushchayeva YS, Tella SH, Kushchayev SV, Van Nostrand D, Kulkarni K. Comparison of hyperparathyroidism types and utility of dual radiopharmaceutical acquisition with Tc99m sestamibi and 123I for localization of rapid washout parathyroid adenomas. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2019 May;30(5):1051–7.
29. Krčálová E, Horáček J, Nováková E, Cvejn M, Lazaráková D, Mikulecký R, et al. Dual Tracer 99mTc-Pertechnetate/99mTc-MIBI Dual-Time-Point SPECT/CT Parathyroid Gland Assessment Regarding to Parathyroid Gland Size and Biochemical Parameters - Two Years Single Imaging Centre Experience. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019;62(1):1–5.
30. Ning Y, Chen D, Huang Z, Lou C. Diagnostic value of clinical parameters and parathyroid scintigraphy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Hell J Nucl Med*. 2020 Aug;23(2):148–57.
31. Huang H, Li M, Pan J, Tong W, Cheng M, Liang J, et al. Ultrasound combined with biochemical parameters can be used to differentiate parathyroid carcinoma from benign tumors in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;76(3):351–9.

32. Hoang JK, Sung W kyung, Bahl M, Phillips CD. How to perform parathyroid 4D CT: tips and traps for technique and interpretation. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):15–24.
33. Platz Batista da Silva N, Jung EM, Jung F, Schlitt HJ, Hornung M. VueBox® perfusion analysis of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations in patients with primary hyperparathyroidism for preoperative detection of parathyroid gland adenoma. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(4):423–31.
34. Ince S, Emer O, Deveci S, Okuyucu K, Alagoz E, San H, et al. Complementary role of parathormone washout test to 99mTc-MIBI parathyroid scintigraphy and histopathologic analysis of cell types in parathyroid adenomas. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol*. 2018 Aug;37(4):205–10.
35. Pekkolay Z, Altun Tuzcu Ş. Importance of Parathyroid Hormone Needle Aspiration Washout in Adenoma Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2019 Mar 5;25:1694–8.
36. Murugan N, Kandasamy D, Sharma R, Goyal A, Gupta AK, Tandon N, et al. Comparison of 4DMRI and 4DCT for the preoperative evaluation of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Radiol*. 2021 May;138:109625.
37. Becker JL, Patel V, Johnson KJ, Guerrero M, Klein RR, Ranvier GF, et al. 4D-Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Preoperative Localization in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Mar;41(3):522–8.
38. Binks M, Burrows D, Littlejohn D. A rural perspective on minimally invasive parathyroidectomy: optimal preoperative imaging and patient outcomes. *ANZ J Surg*. 2019 Jan;89(1–2):43–7.
39. Piccardo A, Trimboli P, Rutigliani M, Puntoni M, Foppiani L, Bacigalupo L, et al. Additional value of integrated 18F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the localization of hyperfunctioning parathyroid glands and correlation with molecular profile. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar;46(3):766–75.
40. Nael K, Hur J, Bauer A, Khan R, Sepahdari A, Inampudi R, et al. Dynamic 4D MRI for Characterization of Parathyroid Adenomas: Multiparametric Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Nov;36(11):2147–52.
41. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Ima-movic L, Rettenbacher R, et al. 18F-FluorocholinePET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosminSPECT/CT: A prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1762-71
42. Zajíčková K, Zogala D, Kubinyi J. Parathyroid imaging by (18)F-fluorocholine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive conventional methods: clinico-pathological correlations. *Physiol Res*. 2018 Nov 28;67(Suppl 3):S551–7.
43. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Sep;45(10):1772–80.

44. Quak E, Lasne Cardon A, Ciappuccini R, Lasnon C, Bastit V, Le Henaff V, et al. Upfront F18-choline PET/CT versus Tc99m-sestaMIBI SPECT/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism: the randomized phase III diagnostic trial APACH2. *BMC Endocr Disord.* 2021 Jan 7;21(1):3.
45. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D, et al. Benefit of 18 F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol.* 2018;28:2700-7,
46. Maccora D, Caldarella C, Calcagni ML. 11C-Methionine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive pre-operative imaging work-up: diagnostic accuracy and role of semi-quantitative analysis. *Ann Nucl Med.* 2021 Apr;35(4):469–78.
47. García Vicente AM, Martín-Comín J, Soriano Castrejón AM. *Tratado de medicina nuclear en la práctica clínica.* Madrid: Aula Médica; 2019.
48. Batool S, Shakeel O, Urooj N, Malik AA, Baig M, Ali AA. Management of parathyroid adenoma: An institutional review. *JPM J Pak Med Assoc.* 2019 Aug;69(8):1205–8.
49. Paillahueque G, Massardo T, Barberán M, Ocares G, Gallegos I, Toro L, et al. [False negative spect parathyroid scintigraphy with sestamibi in patients with primary hyperparathyroidism]. *Rev Med Chil.* 2017 Aug;145(8):1021–7.
50. Shen J, Wu Q, Wang Y. The role of ultrasound in the diagnosis of the coexistence of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid carcinoma. *BMC Med Imaging.* 2019;19:7,
51. Foster T, Dy B, Rocco R, Mckenzie T, Thompson G, Wermers R, et al. Routine Use of Preoperative Neck Ultrasound in Primary Hyperparathyroidism Identifies Coexisting Thyroid Disease and Improves Parathyroid Localization. *Am Surg.* 2022 Feb;88(2):254–9.
52. Li W, Zhu Q, Lai X, Sun J, Jiang Y, Ren X, et al. Value of preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration for localization in Tc-99m MIBI-negative primary hyperparathyroidism patients. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(49):e9051.
53. Moosvi SR, Smith S, Hathorn J, Groot-Wassink T. Evaluation of the radiation dose exposure and associated cancer risks in patients having preoperative parathyroid localization. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 May;99(5):363–8.
54. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholinePET/CT Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4531-6
55. Jackson R, Chew D, McClean S, England J. Factors related to a non-localising technetium 99m sestamibi scan result during parathyroid adenoma imaging in primary hyperparathyroidism. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* 2021 Mar;46(2):357–62.
56. Carral F, Jiménez AI, Tomé M, Álvarez J, Díez A, Partida F, et al. Factors associated with negative 99mTc-MIBI scanning in patients with primary hyperparathyroidism. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol.* 2021 Aug;40(4):222–8.

57. Wu S, Hwang SS, Haigh PI. Influence of a negative sestamibi scan on the decision for parathyroid operation by the endocrinologist and surgeon. *Surgery*. 2017 Jan;161(1):35–43.
58. Ozderya A, Temizkan S, Gul AE, Ozugur S, Cetin K, Aydin K. Biochemical and pathologic factors affecting technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile imaging results in patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Nucl Med*. 2018 May;32(4):250–5.
59. Moghadam RN, Amlshahbaz AP, Namiranian N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, et al. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2017;18(12):3195–200.
60. Komek H, Yilmaz EE, Cakabay B, Altindag S, Ozdemir N, Can C, et al. Contrast Enhanced [99mTc] MIBI SPECT/CT in Primary Hyperparathyroidism. *Ann Ital Chir*. 2018;89:379–84.
61. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2018 01;144(10):929–37.
62. Lisa A. Orloff. *Head and Neck Ultrasonography: Essential and Extended Applications*. 2<sup>a</sup> ED. Plural Publishing; 2017. Cap 6. Parathyroid Ultrasonography.
63. Sj F, Ae GY, T K, Sk L, M K. Sensitivity of 3-Dimensional Sonography in Preoperative Evaluation of Parathyroid Glands in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med [Internet]*. 2017 Sep [cited 2022 Jun 6];36(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28543268/>
64. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, Barr RG, Burns PN, Calliada F, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open*. 2018 Jan;4(1):E2–15.
65. Fontanilla Echeveste MT. *Nuevas aplicaciones de la ecografía con contraste [tesis doctoral]*. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2012.
66. Luis Martí-Bonmatí, Yolanda Pallardó Calatayud. *Medios de contraste en Radiología*. Monografía SERAM. Panamericana; 2008. Capítulo 8.
67. Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-Enhanced Ultrasound: What Is the Evidence and What Are the Obstacles? *Am J Roentgenol*. 2009 Jul 1;193(1):55–60.
68. Erlichman DB, Weiss A, Koenigsberg M, Stein MW. Contrast enhanced ultrasound: A review of radiology applications. *Clin Imaging*. 2020 Apr;60(2):209–15.
69. Yusuf GT, Fang C, Huang DY, Sellars ME, Deganello A, Sidhu PS. Endocavitary contrast enhanced ultrasound (CEUS): a novel problem solving technique. *Insights Imaging*. 2018 Mar 28;9(3):303–11.
70. Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue. *Ultrasonography*. 2018 Jan;37(1):25–35.

71. Pasioka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 9. Adjunctive Imaging Modalities: MRI, CT, and 4D-CT. In: Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts. Plural Publishing; 2014.
72. Broos WAA, van der Zant FM, Schaper NC, Knol RJJ. Dynamic 18F-fluorocholine PET/CT for parathyroid imaging in patients with primary hyperparathyroidism. Nucl Med Commun. 2020;41:776-82,
73. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: The added value of 18F-FluorocholinePET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:1772-80,



## 7. CAPÍTULO 2: ESTUDIO DE LA CONCORDANCIA ENTRE LAS DIFERENTES PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

### 7.1. Introducción

Las técnicas de imagen de primera línea utilizadas para detectar patología paratiroidea en pacientes con hiperparatiroidismo primario son la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI y la ecografía en modos B y Doppler (1). Sin embargo, éstas no siempre localizan adecuadamente la causa subyacente y en ocasiones son discordantes entre sí.

Como se explica en el Capítulo 1, cuando nos encontramos ante un caso en el que no se han obtenido resultados concordantes, existen varias pruebas de imagen alternativas para localizar la patología paratiroidea, como la resonancia magnética, la tomografía computarizada y la PET con 18-fluorocolina (1). Sin embargo, no se ha establecido cuál de estas pruebas tiene mejor rendimiento diagnóstico ni el orden en el que se deben utilizar.

Además, existen pocos estudios publicados que traten sobre la posible utilidad de la ecografía con contraste (CEUS) para la localización de patología paratiroidea.

### 7.2. Objetivos

- Determinar la utilidad de CEUS para la localización de patología paratiroidea en los pacientes que presentan HPP con criterios quirúrgicos cuyas exploraciones básicas de ecografía y gammagrafía no sean concluyentes.
- Precisar el grado de concordancia de las diferentes pruebas de localización de patología paratiroidea disponibles en nuestro medio respecto a la cirugía.
- Realizar un algoritmo que incluya las diferentes pruebas de imagen disponibles para un adecuado manejo de los pacientes con HPP con criterios quirúrgicos.

### 7.3. Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo prospectivo en el que se incluyeron a todos aquellos pacientes diagnosticados de HPP que se enviaron a la sección de ecografía de nuestro servicio de Radiología desde junio de 2019 hasta mayo de 2023. Se excluyeron a todos los individuos que no cumplieron con los criterios analíticos de HPP, pacientes menores de edad, mujeres

embarazadas o en período de lactancia, y aquellos que no firmaron el consentimiento informado (Anexo 1).

Se han registrado las variables género, edad, criterios quirúrgicos, niveles de calcio corregido por albúmina y PTH al diagnóstico, así como la asociación con enfermedad tiroidea, fecha de la primera analítica y fecha de la cirugía.

Para evaluar la ubicación anatómica de la patología paratiroidea encontrada en cada prueba y en la cirugía, se clasificó la localización de la lesión en superior derecha, superior izquierda, inferior derecha, inferior izquierda, mediastino superior e intratiroidea (Fig 27). Hemos clasificado las pruebas de localización en “positivas” si informaban de posible patología paratiroidea en alguna localización y “negativas” si no se evidenciaba patología paratiroidea.

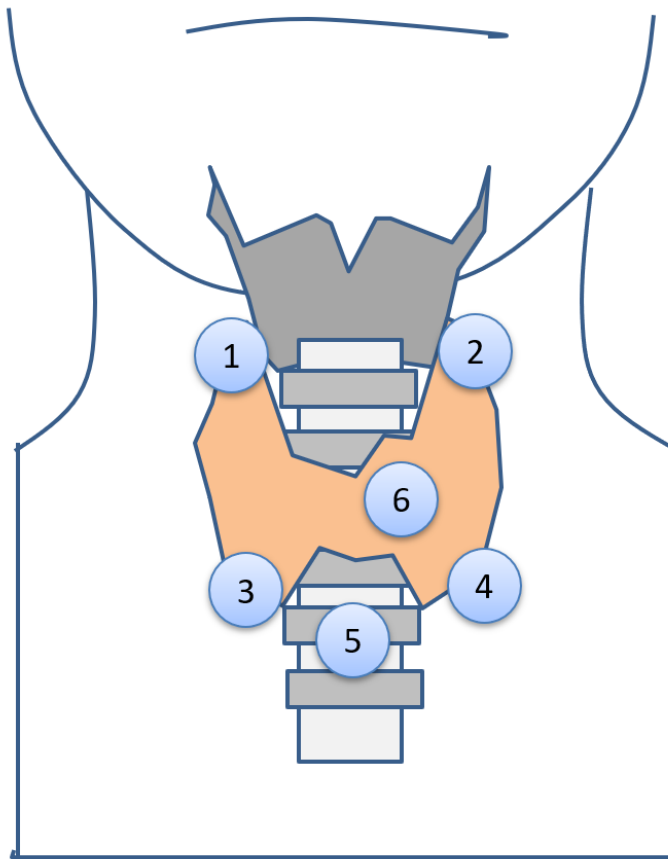


Fig 27. Representación esquemática de localización de paratiroides: 1) superior derecha, 2) superior izquierda, 3) inferior derecha, 4) inferior izquierda, 5) mediastino superior y 6) intratiroidea.

Consideramos que existía concordancia entre dos pruebas de imagen diferentes, o entre una prueba de imagen y la cirugía, si la enfermedad paratiroidea identificada en las dos pruebas de

imagen en cuestión, o entre la prueba de imagen y la cirugía, coincidía en la misma localización tanto en el plano medial-lateral como en el plano craneal-caudal.

## PROTOCOLO DE REALIZACIÓN DE LAS DIFERENTES PRUEBAS

Las ecografías fueron realizadas por un examinador experimentado usando un transductor lineal (6-9 MHz, LOGIQ E9, GE Healthcare, Milwaukee, WI), y realizando barridos en corte axial y sagital a nivel cervical.

El estudio gammagráfico se realizó tras administrar 25 mCi de  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -sestamibi iv, con adquisición de imágenes a los 20 minutos (fase precoz) y 120 min (fase tardía) tras la administración del radiofármaco, y añadiendo al estudio un SPECT-CT cervicotorácico en fase tardía. En caso de gammagrafía negativa, se repetía tras la administración de un segundo radiofármaco con asociado a Lugol para realizar una sustracción de imágenes y aumentar la sensibilidad diagnóstica.

Para la realización de estudios CEUS, tras haber explicado el procedimiento y haber obtenido el consentimiento informado de los pacientes, se procedía a la administración de 2,4 ml de contraste ecográfico SonoVue® (Bracco, Milán, Italia) por vía intravenosa en bolo. La preparación del contraste ecográfico se muestra en el Anexo 2. Dicho estudio dura 3-4 minutos desde el inicio de la administración del contraste.

Las TC se realizaron utilizando un equipo General Electric Revolution Evo con 64 detectores, empleando protocolos de 100-120 KV y 100-400 MA, tras la administración de contraste yodado por vía intravenosa en una dosis calculada en función del peso del paciente, con adquisición de las imágenes a los 35 y 60 segundos.

Para la realización de las RM de cuello, los pacientes fueron derivados a un centro externo con RM de 1,5T debido a la alta carga asistencial que tenemos en resonancia de nuestro centro por otros motivos.

Por último, para los estudios mediante PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -colina se realizó adquisición de imágenes a nivel cervical a los 6 y 69 minutos de la administración de 231,63 MBq de  $^{18}\text{F}$ -colina por vía intravenosa.

## RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio se ha realizado cumpliendo el código de buenas prácticas clínicas siguiendo las recomendaciones del protocolo de Helsinki y la ley 41/2002 sobre autonomía del paciente. El Comité de Ética local de nuestra institución aprobó este estudio (aprobación nº 22/2021 PI18) (Anexo 3). Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se requirió solicitud de consentimiento informado.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa informático SPSS 19.0® (Statistical Package for the Social Sciences). Las variables cuantitativas se presentan con su mediana y rango intercuartílico y las variables cualitativas con su distribución de frecuencias.

Se ha calculado la sensibilidad, VPP y la precisión diagnóstica, así como la concordancia mediante el índice de Kappa de Cohen de cada una de las pruebas de localización por imagen respecto de la localización quirúrgica.

En el análisis estadístico hemos considerado  $p < 0,05$  para rechazar la hipótesis nula, deduciéndose que la diferencia observada es significativa con una probabilidad de error menor del 5 % (error tipo I).

### 7.4. Resultados

Teniendo en cuenta que la ubicación anatómica de la glándula paratiroidea patológica durante la cirugía se ha tomado como gold estándar de la localización, del total de 219 pacientes reclutados, se ha seleccionado a los 93 que han sido intervenidos. Para nuestro estudio, hemos dividido la muestra en casos de diagnóstico directo (aquellos que presentan una gammagrafía con <sup>99</sup>Tc-sestaMIBI y una ecografía concordantes entre sí y con la localización quirúrgica) y casos discordantes (aquellos que presentan una gammagrafía y una ecografía convencional discordantes entre sí o no concordantes con la localización quirúrgica). Así pues, de los 93 pacientes operados, 46 (49,5 %) son pacientes con diagnóstico directo y 47 (50,5 %) son casos discordantes (Fig 28).

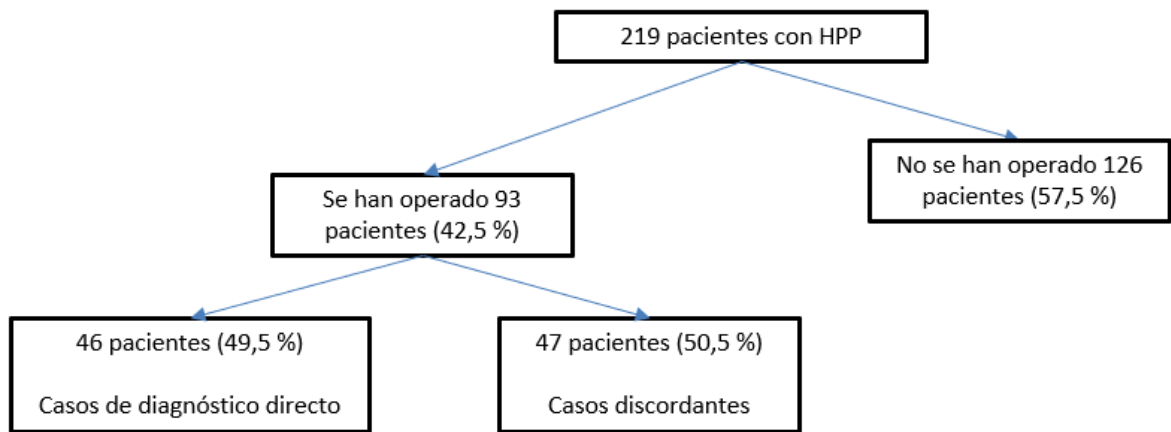


Fig 2827. Diagrama de flujo de la muestra.

De los 93 pacientes, 15 son varones (16,1 %) y 78 son mujeres (83,9 %) (Fig 29), con una edad media de 57,9 (D.E. 10,5) años, sin observar diferencias significativas entre casos de diagnóstico directo y casos discordantes ( $p > 0,05$ ) (Tabla 6).

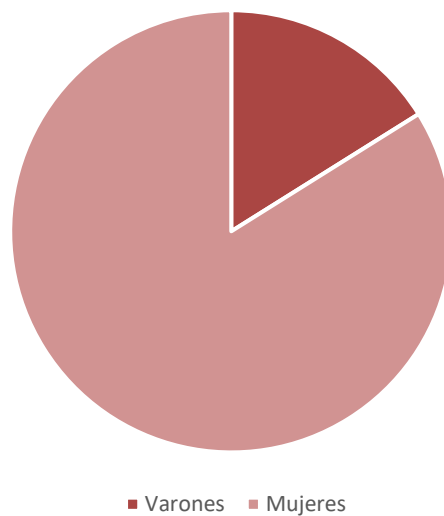


Fig 29. Distribución de pacientes por género.

El calcio corregido por albúmina medio de la muestra fue de 11,18 mg/dl (D.E. 0,9), siendo de 11,37 mg/dl (D.E. 0,9) en los casos de diagnóstico directo y de 10,98 mg/dl (D.E. 0,8) en los casos discordantes, sin encontrar una diferencia significativa entre ambos ( $p > 0,05$ ).

De igual modo, los valores de PTH sérica medios fueron 172,34 pg/ml (D.E. 133,3), siendo 152,4 pg/ml (D.E. 75,3) en los casos de diagnóstico directo y 192,3 pg/ml (D.E. 171,6) en los casos discordantes, sin encontrar tampoco una diferencia significativa entre ambos ( $p > 0,05$ ).

Además, mediante test de Spearman hemos observado que no existe una correlación entre el tamaño de la lesión paratiroidea y los niveles de calcio sérico corregido ( $p = 0,08$ ), así como tampoco con los niveles de PTH séricos ( $p = 0,52$ ). Si existe una moderada correlación entre el tamaño de la lesión paratiroidea determinado por ecografía y el medido por anatomía patológica  $r = 0,47$  ( $p < 0,001$ ). Al estudiar por separado los grupos de diagnóstico directo y discordantes, el tamaño medio en el primer grupo fue de 19,4 mm (D.E. 6,2), mientras que en el segundo grupo fue de 11,5 mm (D.E. 9,4), existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ).

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la visualización de hipervascularización en modo Doppler y los casos de diagnóstico directo ( $p = 0,004$ ), pero no entre la hipervascularización en modo Doppler y el tamaño de la lesión ( $p > 0,05$ ).

Por otro lado, se observaron 26 alteraciones tiroideas asociadas (9 casos de tiroiditis, 16 de bocio multinodular y un carcinoma de tiroides), de los cuales 10 se pertenecían al grupo de casos de diagnóstico directo y 16 al grupo de diagnóstico discordante, sin observar diferencias significativas entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ).

En cuanto a los criterios de indicación quirúrgica, los más frecuentes son en ambos grupos las litiasis renales, la hipercalcemia y la osteoporosis, sin observar diferencias significativas entre el grupo de diagnóstico directo y el de casos discordantes (Tabla 6).

Con respecto a la etiología del HPP, de los 93 casos, 5 (5,3 %) son hiperplasia, 1 (1,1 %) carcinoma y 87 (93,5 %) adenoma de paratiroides, ubicándose más frecuentemente en localizaciones inferiores, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de diagnóstico directo y el de casos discordantes ni en la etiología ni en la localización anatómica (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados demográficos, de parámetros analíticos y criterios de indicación quirúrgica de la muestra.

	93 pacientes totales	Grupo A 46 pacientes (49,5 %)	Grupo B 47 pacientes (50,5 %)	p-valor
<b>Sexo -- n (%)</b>				
Varones	15 (16,1)	8 (17,4)	7 (14,9)	p=0.747
Mujeres	78 (83,9)	38 (82,6)	40 (85,1)	p=0.747
<b>Edad – media ± D.E.</b>				
Años	57,9 (10,5)	57 (1,7)	58,9 (1,4)	p=0.387
<b>Parámetros analíticos -- Media ± D.E.</b>				
Calcio plasmático corregido por albúmina (mg/dl)	11,18 (0,9)	11,37 (0,9)	10,98 (0,8)	p=0.312
PTH en suero (pg/ml)	172,34 (133,3)	152,4 (75,3)	192,3 (171,6)	p=0.165
<b>Criterios de indicación quirúrgica – n (%)</b>				
Litiasis renales	43 (45,7)	18 (39,1)	25 (53,2)	p=0.178
Calcio corregido > 11,5mg/dl	40 (42,6)	20 (43,5)	20 (42,5)	p=0.769
Osteoporosis	28 (29,8)	12 (26,1)	16 (34)	p=0.025
Hipercalciuria	23 (24,7)	10 (21,7)	13 (27,7)	p=0.692
Edad < 50 años	22 (23,4)	11 (23,9)	11 (23,4)	p=0.955
Fracturas	10 (10,6)	4 (8,7)	6 (12,8)	p=0.532
Filtrado glomerular < 60	10 (10,6)	7 (15,2)	3 (6,4)	p=0.173
Nefrocalcinosis	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,1)	p=0.325
<b>Tamaño (mm) -- Media ± D.E.</b>				
Mayor diámetro de la lesión paratiroidea	15.38 ± 8.9	19.4 ± 6.2	11.5 ± 9.4	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Asociación con patología tiroidea – n (%)</b>				
Tiroiditis	9 (9,7)	4 (8,7)	5 (10,6)	p=0.144
Bocio	16 (17,2)	6 (13)	10 (21,3)	p=0.144
Cáncer	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,1)	p=0.144
<b>Etiología de HPP – n (%)</b>				
Adenoma	87 (93,5)	43 (93,5)	44 (93,6)	p=0.549
Hiperplasia	5 (5,3)	3 (6,5)	2 (4,3)	p=0.549
Carcinoma	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,1)	p=0.549
<b>Localización quirúrgica (Fig. 30) – n (%)</b>				
1	9 (9,7)	4 (8,7)	5 (10,6)	p=0.061
2	13 (14)	3 (6,5)	10 (21,3)	p=0.061
3	31 (33,3)	14 (30,4)	17 (36,2)	p=0.061
4	36 (38,7)	24 (52,2)	12 (25,5)	p=0.061
5	3 (3,2)	1 (2,2)	2 (4,3)	p=0.061
6	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,1)	p=0.061

Al estudiar detenidamente al grupo de pacientes discordantes, encontramos que 14 pacientes (29,8 %) presentaron gammagrafía y ecografía positivas pero que no eran concordantes entre sí

o no concordaban con la localización quirúrgica; 14 pacientes (29,8 %) presentaron gammagrafía positiva pero ecografía negativa; 16 pacientes (34 %) presentaron gammagrafía negativa pero ecografía positiva; y 3 pacientes (6,4 %) presentaron una gammagrafía y ecografía inicial negativas para localización de patología paratiroidea. En muchos de esos escenarios se completó el estudio de localización con CEUS, determinación de PTH en el lavado de aguja mediante PAAF ecoguiada, RM, TC o PET/TC 18F-colina, de manera que se realizaron un total de 25 CEUS, 10 RM, 8 PET/TC 18F-colina, 5 TC con contraste intravenoso y 2 PAAF ecoguiadas (Fig 30) (Anexo 4).

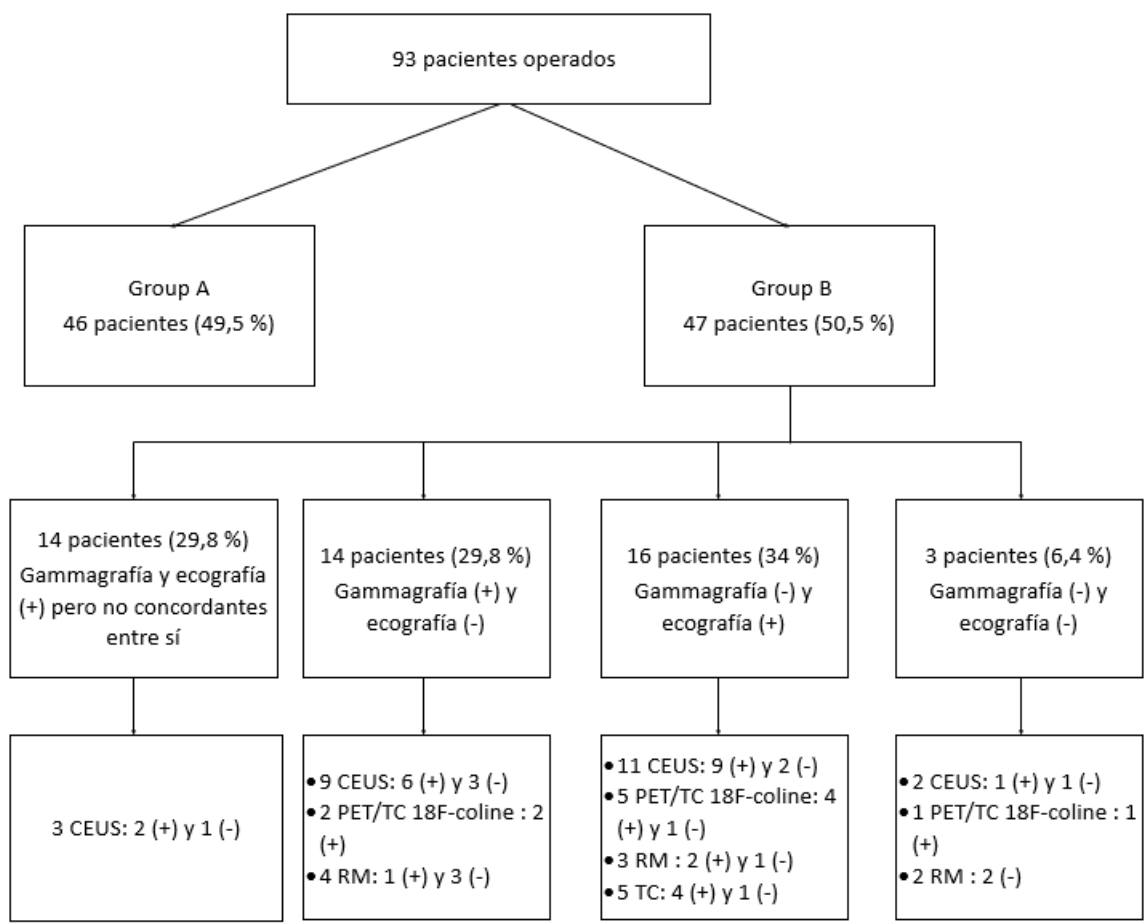
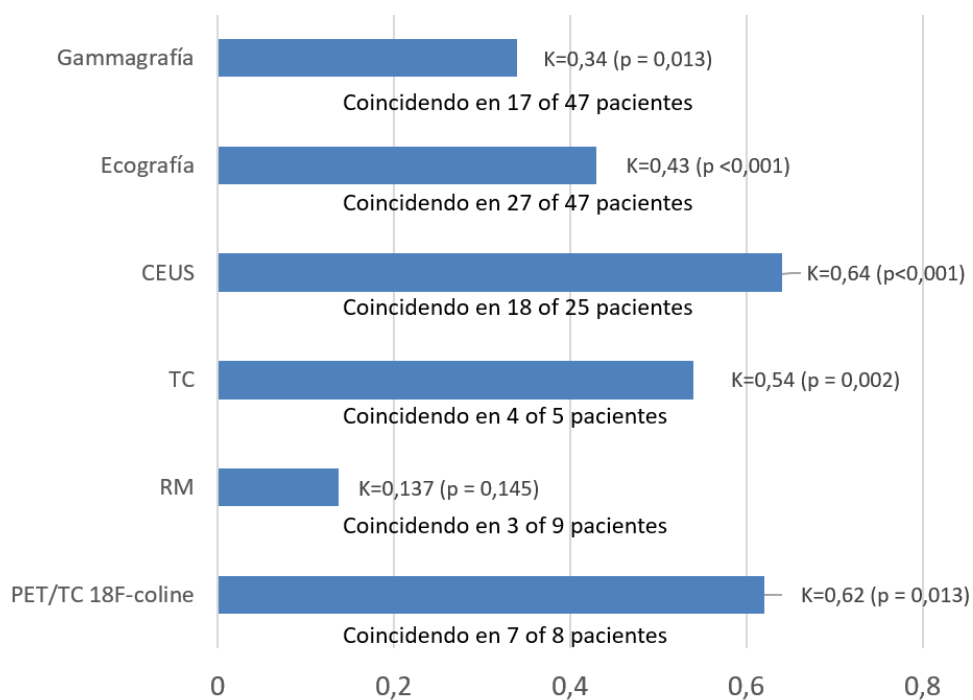


Fig 30. Diagrama de flujo de los casos discordantes.

En el estudio de concordancia global con respecto a la localización quirúrgica, la gammagrafía presenta un índice Kappa  $k = 0,55$  ( $p = 0,06$ ) y la ecografía,  $k = 0,68$  ( $p = 0,05$ ). Sin embargo, estos valores varían si sólo estudiamos los casos discordantes, presentando la gammagrafía una  $k = 0,34$  ( $p = 0,013$ ), coincidiendo con la localización quirúrgica en 17 de los 47 pacientes, y la ecografía una  $k = 0,43$  ( $p < 0,001$ ) coincidiendo con la localización quirúrgica en 27 de los 47 pacientes. Además, en este grupo de pacientes, dada la discordancia o no localización de la

causa del HPP a través de las pruebas más habitualmente establecidas para ello como son la gammagrafía en modo SPECT/TC con 99mTc-sestaMIBI y la ecografía convencional, se necesitaron pruebas de imagen adicionales. En cuanto al estudio de concordancia de estas últimas con respecto a la localización quirúrgica, la CEUS presentó una  $k = 0,64$  ( $p < 0,001$ ), coincidiendo con la localización quirúrgica en 18 de los 25 pacientes a los que se realizó, la RM presentó una  $k = 0,137$  ( $p = 0,145$ ), coincidiendo con la localización quirúrgica en 2 de las 9 RM realizadas, la PET/TC 18F-colina presentó una  $k = 0,62$  ( $p = 0,013$ ), coincidiendo con la localización quirúrgica en 7 de los 8 realizados, y la TC presentó una  $k = 0,54$  ( $p = 0,002$ ), coincidiendo con la localización quirúrgica en 4 de los 5 realizados (Fig 31).



**Fig 31. Concordancia (kappa) entre casos discordantes.**

Así pues, de forma global, la gammagrafía presenta una sensibilidad diagnóstica del 77,1 %, con un VPP del 85,3 % y una precisión diagnóstica de 68 %, mientras que la ecografía presenta una sensibilidad del 78,5 %, un VPP del 98,6 % y una precisión diagnóstica de 78 %. Al estudiar estos tres parámetros solo en el grupo de casos discordantes, estos valores disminuyen como se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Resultados de sensibilidad, VPP y precisión diagnóstica de las diferentes pruebas de imagen realizadas en los pacientes discordantes.**

	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>Precisión diagnóstica (%)</b>
Gammagrafía	48,7	62,1	38
Ecografía	57,4	96,4	56
CEUS	76,2	88,9	72
RM	37,5	75	33
TC	66,7	80	80
PET/TC 18F-colina	87,5	100	88

No se pudieron estimar la especificidad ni el valor predictivo negativo, dado que todos los pacientes intervenidos tenían lesión y no había ningún verdadero negativo en la muestra.

Por último, el tiempo medio desde el diagnóstico hasta la cirugía de forma global fue de 754 días, siendo 705 días de media en los casos de diagnóstico directo y 802 días de media en los casos discordantes.

## 7.5. Discusión

La cirugía de paratiroides mínimamente invasiva ha demostrado claramente que disminuye el tiempo quirúrgico y las complicaciones posquirúrgicas, mejora los resultados estéticos y tiene un menor coste con tasas similares de curación que la exploración bilateral del cuello, pero para ello es fundamental una localización preoperatoria precisa de la glándula paratiroides afecta (2–5).

Como publicamos recientemente, existe gran variabilidad en la literatura en cuanto a la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica que presentan las diferentes pruebas de localización (1). Esto puede deberse, por un lado, a que muchos artículos se centran en estudiar una única prueba de imagen, o bien la comparan con pruebas de imagen realizadas de forma no óptima, y por otro lado, porque probablemente existe cierto sesgo de publicación de resultados positivos de la prueba motivo de estudio con respecto a otras (1). La variabilidad entre las diferentes publicaciones también se ve influida por la disponibilidad y los costes de las pruebas y por la preferencia de los cirujanos (2), pero sin duda la precisión de las diferentes pruebas de imagen para la localización de la patología paratiroidea depende de la experiencia del radiólogo y del médico nuclear que las interpretan (6,7).

Existen pocos artículos que hayan estudiado la concordancia de las diferentes pruebas de localización por imagen respecto a la localización anatómica por cirugía. Así, por ejemplo, Acín-Gándara et al. (8) estudiaron concordancia de la ecografía y la gammagrafía con la cirugía, pero solo en la lateralidad, no en la posición exacta del adenoma. Como resultados, encontraron que la ecografía presentaba una sensibilidad del 56,7 % y un VPP del 96,3 % con una concordancia  $k = 0.387$ , resultados inferiores a nuestro estudio, aunque afirman que las ecografías fueron realizadas por radiólogos no expertos. Por otro lado, encontraron que la gammagrafía presentaba una sensibilidad del 81,6 % y un VPP del 97,4 % con una concordancia  $k = 0.669$ , valores discretamente superiores a nuestros resultados, si bien hay que tener en cuenta que Acín-Gándara et al. solo estudiaban la lateralidad derecha-izquierda, mientras que en nuestro estudio, la localización se dividió por cuadrantes.

Por su parte, Hillyar et al. (9) estudiaron la concordancia de la ecografía y la gammagrafía respecto a la cirugía no solo teniendo en cuenta la lateralización sino el cuadrante de forma específica, similar a nuestro estudio. De este modo, obtuvieron que la ecografía presentaba un VPP del 92 % y una precisión diagnóstica del 78 %, en consonancia con nuestros resultados, mientras que la gammagrafía presentaba un VPP del 96 % y una precisión diagnóstica del 83 %.

Pese a los buenos resultados de estas dos pruebas de imagen, no siempre localizan la patología paratiroidea. Entre las limitaciones de ambas pruebas, además de la experiencia del médico responsable de su interpretación, hay que destacar que la localización por gammagrafía se puede ver influenciada tanto por el tamaño del adenoma como por su proporción de células oxifílicas, que son las que captan el sestaMIBI (10,11). Por su parte, la localización por ecografía puede estar limitada por la ubicación de lesiones ectópicas retrotraqueales, retroesofágicas o intratorácicas (6,12). Por todo ello, en ocasiones se requiere de pruebas de imagen alternativas para una adecuada localización anatómica de la lesión paratiroidea.

En primer lugar, hemos observado que CEUS puede ser una alternativa válida para la localización de patología paratiroidea. Si bien Karakas et al. (13) afirmaron en 2012 que CEUS no era de utilidad en aquellos pacientes en los que la ecografía y la gammagrafía eran negativas o discordantes, otros estudios posteriores han mostrado que esta técnica tiene una sensibilidad de entre el 66,7 % (14) y el 97 % (15). Además, Parra Ramírez et al. (14) obtuvieron una concordancia  $k = 0,47$  con respecto a la cirugía. En nuestro estudio, pese a que no se realizó CEUS a todos los pacientes sino a algunos de los que presentaban discordancias, la sensibilidad

diagnóstica ha sido de un 76,2 % y una concordancia  $k = 0,64$  con respecto a la cirugía, discretamente superiores al estudio de Parra Ramírez et al. (14). Es cierto que existen pocos estudios al respecto, pero los resultados que hemos obtenido, sumado a que se trata de una técnica que no implica radiación, que se puede hacer a pie de cama necesitando sólo una vía periférica, que el contraste utilizado es extremadamente seguro, y que es una prueba relativamente más barata que el resto de pruebas de imagen (15–18), la hacen una buena candidata como prueba alternativa de localización por imagen de segunda línea (14,15,19).

Los datos obtenidos en nuestro estudio con respecto a la RM son menos prometedores. Sin embargo, 3 de las 10 RM realizadas estaban técnicamente mal hechas, bien porque presentaban artefactos de movimiento o bien porque el campo de estudio no incluía la glándula tiroides de forma completa; y otras 5 RM fueron realizadas sin contraste intravenoso, lo que limita la precisión diagnóstica. No obstante, Becker et al. (20) realizaron un estudio de localización por RM con contraste dinámico, localizando por cuadrantes correctamente el 77 % de los adenomas paratiroides e incorrectamente el 4 %, y no localizando el 19 %, lo que supone una sensibilidad del 80 % y un VPP del 95 %. Del mismo modo, Murugan et al. (21) realizaron un estudio similar obteniendo una sensibilidad de la RM del 97 %, un VPP del 98 % y una precisión diagnóstica del 95 %. Es por ello que creemos que, bien realizada, la RM puede ser una prueba de imagen adecuada de segunda línea (20,21).

En cuanto a la TC, los resultados obtenidos en nuestro estudio son discretamente inferiores a los de otras publicaciones. Por un lado, existen estudios con resultados muy favorables como el de Goroshi et al. (5), que presenta una sensibilidad del 89,8 % y un VPP del 95,2 % para localización de adenoma paratiroideo por TC. Por otro lado, estudios centrados en pacientes con gammagrafía y ecografía discordantes entre sí, como es el caso de Tian et al. (22), muestran una sensibilidad para la gammagrafía, ecografía y TC del 48,3 %, 52% y 72,9 %, respectivamente, muy similar a nuestros resultados. Todo ello, sumado a que ofrece una información anatómica precisa, con un tiempo de adquisición de pocos minutos, y una amplia disponibilidad, hacen que se postule como una adecuada prueba de imagen alternativa (2,23).

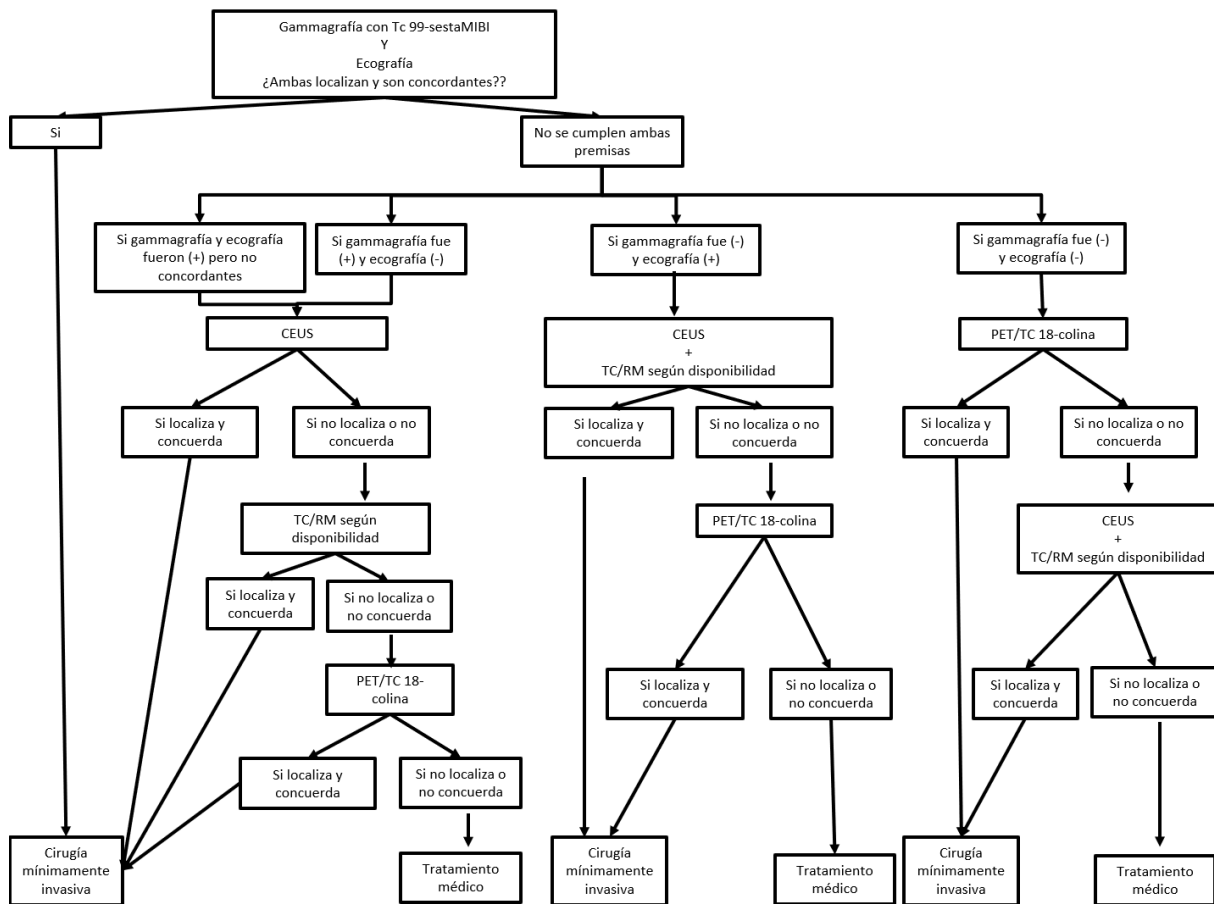
Por su parte, la PET/TC 18F-colina fue realizada en un escaso número de pacientes de nuestro estudio, pero ha mostrado resultados prometedores. Algunos estudios que valoran esta técnica en los pacientes con HPP sin distinguir entre casos de diagnóstico directo y casos discordantes, obtienen unas sensibilidades superiores al 90 % (24,25). Por otro lado, estudios más similares al nuestro, como el realizado por Grimaldi et al. (26) cuando evaluaron específicamente esta

técnica en casos en los que la ecografía y la gammagrafía fueron discordantes o no concluyentes, arrojaron unos resultados algo inferiores, con una sensibilidad del 67 % y un VPP del 89 %. Así, la PET/TC 18F-colina puede considerarse también una buena alternativa útil de segunda línea, aunque hay que tener en cuenta sus elevados costes y menor disponibilidad respecto a otras técnicas (24,27,28).

Por último, además de las pruebas de imagen ya revisadas, la PAAF ecoguiada con lavado de la aguja en suero puede ser una técnica útil, sobre todo en aquellos casos en los que existan dudas de que un nódulo intratiroideo visualizado por ecografía pueda ser un adenoma de paratiroides (Fig. 30, localización 6). En estos casos, si la determinación de PTH en el de lavado de aguja tras punción de la lesión sospechosa es al menos dos veces superior a los niveles de PTH sérica, se considera diagnóstica de lesión paratiroidea (29). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, si existen unos niveles de PTH sérica significativamente elevados (>1000 pg/ml) y/o características ecográficas sospechosas de carcinoma de paratiroides, como heterogeneidad, diámetro antero-posterior mayor que latero-lateral, márgenes irregulares o lobulados, o calcificaciones dentro de la lesión (30), la PAAF no se recomienda por el potencial riesgo de diseminación tumoral (29).

Aunque la elección de la modalidad de imagen debe individualizarse en cada paciente, teniendo en cuenta la eficacia, experiencia y disponibilidad de las diferentes técnicas de imagen en la práctica clínica (2), teniendo en cuenta nuestra experiencia acumulada y los resultados obtenidos consideramos que la combinación de ecografía y la gammagrafía en modo SPECT/TC en doble fase y sustracción de doble radioisótopo realizadas por personal experto deberían seguir siendo las pruebas de imagen de localización de primera línea, dada su eficacia demostrada (2,31). En caso de que no sean diagnósticas o concordantes, existe una falta de consenso sobre el algoritmo óptimo de localización por imagen a seguir (2). Consideramos que CEUS podría ser útil como prueba de segunda línea, dada su gran seguridad, facilidad de realización, escaso tiempo de exploración, bajo coste y ausencia de radiación (16–18), aunque esta indicación está actualmente fuera de ficha técnica. En aquellos pacientes en los que existan dudas de que un nódulo intratiroideo visualizado por ecografía pueda ser un adenoma de paratiroides, la PAAF ecoguiada con lavado de la aguja en suero puede ser una técnica útil. En caso de que la localización siga siendo negativa o discordante, consideramos como tercer escalón que se debería completar el estudio con PET/TC 18F-colina o TC 4D cervical. Si pese a ello, la localización de la patología paratiroidea es negativa o discordante, plantearíamos RM

cervical con contraste intravenoso si hay experiencia y disponibilidad, vs plantear tratamiento médico (Fig 32).



**Fig 32. Algoritmo propuesto para el estudio de la localización prequirúrgica de la patología paratiroidea en pacientes con HPP y criterios quirúrgicos.**

Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes. En primer lugar, todas las pruebas de imagen solicitadas para la localización prequirúrgica de HPP han sido realizadas e interpretadas por personal experto en la modalidad de imagen en cuestión. Se trata de un estudio prospectivo a lo largo de casi 4 años, con un tamaño muestral suficiente para asegurar un poder estadístico adecuado. Además, la selección de pacientes se realizó mediante un reclutamiento consecutivo de los mismos, lo que elimina el sesgo de selección.

Sin embargo, este estudio tiene algunas limitaciones. La mayor de ellas es que no se realizaron todas las pruebas a todos los pacientes, que hubiera sido lo ideal para determinar la concordancia y precisión diagnóstica de cada una de ellas, pero no era posible por motivos éticos, económicos y logísticos. Es por ello que las pruebas de imagen alternativas se aplicaron sólo a pacientes en los que las exploraciones básicas de ecografía y gammagrafía no eran

concluyentes. Otras limitaciones fueron que el estudio se realizó en un solo centro y los resultados de las imágenes se interpretaron sin enmascarar los datos clínicos ni el resultado de las pruebas realizadas previamente.

Uno de los grandes problemas constatados del HPP es el largo tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento (32,33). En nuestro caso, observamos que transcurrió un tiempo de algo más de dos años de media desde el diagnóstico hasta la cirugía, probablemente agravado porque algunas pruebas se anularon o retrasaron por la pandemia por COVID-19. Pese a que el HPP no es una enfermedad que ponga en peligro inminente la vida del paciente, sí que puede generar gran comorbilidad (2,6), de ahí la importancia de conocer bien las dificultades que existen en el diagnóstico para un adecuado manejo de estos pacientes.

## 7.6. Conclusiones

- La CEUS es útil para la localización de patología paratiroidea en los pacientes que presentan HPP con criterios quirúrgicos cuyas exploraciones básicas de ecografía y gammagrafía no han sido concluyentes.
- En los casos de diagnóstico directo, las pruebas de localización de patología paratiroidea tienen una concordancia moderada respecto a la cirugía, presentando la ecografía una concordancia algo superior a la gammagrafía. En los casos discordantes, CEUS ha demostrado la mayor concordancia con la cirugía, seguido de la PET/TC 18F-colina.
- Dado que no existe consenso sobre el manejo más apropiado para la localización prequirúrgica en HPP, proponemos un algoritmo que incluye las diferentes pruebas de imagen disponibles para un adecuado manejo de estos pacientes.

## 7.7. Bibliografía

1. Adarve Castro A, Domínguez Pinos D, Soria Utrilla V, O'Farrell Del Campo JA, Sendra Portero F, Ruiz-Gómez MJ. Actualización de las pruebas de imagen utilizadas en la localización de patología paratiroidea. *Radiología*. 2023 Aug;S0033833823001017.
2. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines*. 2021 Apr 6;9(4):390.
3. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019 Feb;101(2):97–102.

4. Hiebert J, Hague C, Hou S, Wiseman SM. Dual energy computed tomography should be a first line preoperative localization imaging test for primary hyperparathyroidism patients. *Am J Surg*. 2018 May;215(5):788–92.
5. Goroshi M, Lila AR, Jadhav SS, Sonawane S, Hira P, Goroshi S, et al. Percentage arterial enhancement: An objective index for accurate identification of parathyroid adenoma/hyperplasia in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Dec;87(6):791–8.
6. Vitetta GM, Ravera A, Mensa G, Fuso L, Neri P, Carriero A, et al. Actual role of color-doppler high-resolution neck ultrasonography in primary hyperparathyroidism: a clinical review and an observational study with a comparison of <sup>99m</sup>Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Ultrasound*. 2019 Sep;22(3):291–308.
7. Eller M, Dave A, Johnson C, Fingeret AL. Accuracy of 4-Dimensional Computed Tomography for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res*. 2021 Jan;257:15–21.
8. Acín-Gándara D, Pereira-Pérez F, Medina-García M, Sebastián-Viana Tomás null. Factors influencing the sensitivity of ultrasound and gamma location of the parathyroid adenoma. *Cirugia Espanola*. 2020 Jan;98(1):18–25.
9. Hillyar CR, Rizki H, Begum R, Gupta A, Nagabhushan N, Lee PH, et al. A Retrospective Cohort Study of the Utility of Ultrasound, <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi Scintigraphy, and Four-Dimensional Computed Tomography for Pre-Operative Localization of Parathyroid Disease To Facilitate Minimally Invasive Parathyroidectomy. *Cureus*. 14(1):e21177.
10. Krčálová E, Horáček J, Nováková E, Cvejn M, Lazaráková D, Mikulecký R, et al. Dual Tracer <sup>99m</sup>Tc-Perchnetate/<sup>99m</sup>Tc-MIBI Dual-Time-Point SPECT/CT Parathyroid Gland Assessment Regarding to Parathyroid Gland Size and Biochemical Parameters - Two Years Single Imaging Centre Experience. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019;62(1):1–5.
11. Vuong C, Frank E, Simental AA, Han P, Perez M, Staton M, et al. Outcomes of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism with nonlocalizing preoperative imaging. *Head Neck*. 2019 Mar;41(3):666–71.
12. Piccardo A, Trimboli P, Rutigliani M, Puntoni M, Foppiani L, Bacigalupo L, et al. Additional value of integrated <sup>18</sup>F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the localization of hyperfunctioning parathyroid glands and correlation with molecular profile. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar;46(3):766–75.
13. Karakas E, Kann S, Höffken H, Bartsch DK, Celik I, Görg C, et al. Does Contrast-Enhanced Cervical Ultrasonography Improve Preoperative Localization Results in Patients With Sporadic Primary Hyperparathyroidism? *J Clin Imaging Sci [Internet]*. 2012 Oct 31 [cited 2020 Jul 16];2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3515932/>
14. Parra Ramírez P, Santiago Hernando A, Barquiel Alcalá B, Martín Rojas-Marcos P, Lisbona Catalán A, Álvarez Escolá C. Potential Utility of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2019 Oct;38(10):2565–71.

15. Agha A, Hornung M, Rennert J, Uller W, Lighvani H, Schlitt HJ, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for localization of pathologic glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2012 Apr;151(4):580–6.
16. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, Barr RG, Burns PN, Calliada F, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open*. 2018 Jan;4(1):E2–15.
17. Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-Enhanced Ultrasound: What Is the Evidence and What Are the Obstacles? *Am J Roentgenol*. 2009 Jul 1;193(1):55–60.
18. Erlichman DB, Weiss A, Koenigsberg M, Stein MW. Contrast enhanced ultrasound: A review of radiology applications. *Clin Imaging*. 2020 Apr;60(2):209–15.
19. Platz Batista da Silva N, Jung EM, Jung F, Schlitt HJ, Hornung M. VueBox® perfusion analysis of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations in patients with primary hyperparathyroidism for preoperative detection of parathyroid gland adenoma. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(4):423–31.
20. Becker JL, Patel V, Johnson KJ, Guerrero M, Klein RR, Ranvier GF, et al. 4D-Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Preoperative Localization in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Mar;41(3):522–8.
21. Murugan N, Kandasamy D, Sharma R, Goyal A, Gupta AK, Tandon N, et al. Comparison of 4DMRI and 4DCT for the preoperative evaluation of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Radiol*. 2021 May;138:109625.
22. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, Lichtenstein M, Stella DL, Phal PM, et al. Four-Dimensional Computed Tomography: Clinical Impact for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jan;25(1):117–21.
23. Song A, Wang O, Liu CX, Wang M, Liu H, Jing HL, et al. [Diagnostic value of 4-dimensional computed tomography in preoperative localization in patients with primary hyperparathyroidism]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2020 Oct 1;59(10):788–95.
24. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D, et al. Benefit of 18 F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol*. 2018;28:2700-7,
25. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Ima-movic L, Rettenbacher R, et al. 18F-FluorocholinePET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosminSPECT/CT: A prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1762-71,
26. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Sep;45(10):1772–80.
27. Amadou C, Bera G, Ezziane M, Chami L, Delbot T, Rouxel A, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg*. 2019 May;43(5):1232–42.

28. Quak E, Lasne Cardon A, Ciappuccini R, Lasnon C, Bastit V, Le Henaff V, et al. Upfront F18-choline PET/CT versus Tc99m-sestaMIBI SPECT/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism: the randomized phase III diagnostic trial APACH2. *BMC Endocr Disord.* 2021 Jan 7;21(1):3.
29. Pekkolay Z, Altun Tuzcu Ş. Importance of Parathyroid Hormone Needle Aspiration Washout in Adenoma Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019 Mar 5;25:1694–8.
30. Huang H, Li M, Pan J, Tong W, Cheng M, Liang J, et al. Ultrasound combined with biochemical parameters can be used to differentiate parathyroid carcinoma from benign tumors in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;76(3):351–9.
31. Asseeva P, Paladino NC, Guerin C, Castinetti F, Vaillant-Lombard J, Abdullah AE, et al. Value of 123I/99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy with subtraction SPECT/CT in primary hyperparathyroidism for directing minimally invasive parathyroidectomy. *Am J Surg.* 2019 Jan;217(1):108–13.
32. Paja-Fano M, Martínez-Martínez AL, Monzón-Mendiolea A. Diagnostic and treatment delay in primary hyperparathyroidism. A pending issue. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(6):357–63.
33. Naples R, Shin JJ, Berber E, Jin J, Krishnamurthy VD, Siperstein AE. Recognition of primary hyperparathyroidism: Delayed time course from hypercalcemia to surgery. *Surgery.* 2020 Feb;167(2):358–64.

## 8. CAPÍTULO 3: EVALUACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

### 8.1. Introducción

La osteoporosis es una enfermedad metabólica que se define como una «enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a las fracturas» (1). Aunque a menudo es asintomática en sus primeras etapas, la naturaleza progresiva de la enfermedad conduce a una mayor morbilidad y mortalidad debido a la pérdida funcional y fracturas óseas, lo que impone una carga económica significativa a los sistemas sanitarios mundiales. La disminución de la DMO puede representar la etapa final de otras enfermedades crónicas, como la inmovilización prolongada, los trastornos de malabsorción o ciertas patologías endocrinológicas, incluido HPP (2,3). Como se explicó previamente, no solo es que el hiperparatiroidismo se asocia con osteoporosis, sino que es un criterio de indicación quirúrgica en estos pacientes (4). En España, se producen aproximadamente 285.000 nuevas fracturas por fragilidad al año, lo que equivale a 782 fracturas al día (5). En general, el HPP representa aproximadamente el 3% de estas fracturas patológicas (6). Sin embargo, a pesar de que las fracturas limitan la calidad de vida y aumentan la morbilidad y el riesgo de mortalidad, la osteoporosis aún está infradiagnosticada (1,7)

Actualmente, el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis es la medición de la DMO es mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), realizada principalmente en la columna lumbar y el cuello femoral. La DMO se expresa como el número de desviaciones estándar (D.E.) del rango normal (Fig 14 y 15) (7–10). En pacientes con HPP, la exposición prolongada a niveles elevados de PTH resulta en una disminución de la DMO cortical, mientras que la DMO trabecular se mantiene relativamente preservada. Este patrón sugiere que los pacientes con HPP podrían tener un mayor riesgo de fracturas radiales distales y un menor riesgo de fracturas vertebrales. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado un aumento general del riesgo de fractura en este grupo de pacientes (6,11).

En los últimos años, varios autores han propuesto técnicas alternativas a la DEXA para evaluar la DMO. Se han evaluado varios programas informáticos basados en DEXA en HPP. El Trabecular Bone Score (TBS) es un nuevo índice numérico que estima la microarquitectura del hueso trabecular mediante el análisis de textura de imágenes DEXA de la columna lumbar. La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) ha

reconocido la utilidad clínica del TBS en el HPP (11). El Índice de Deformación Ósea (BSI) es una nueva métrica para la resistencia ósea basada en el análisis de elementos finitos a partir de imágenes DEXA de columna lumbar y cuello femoral. El BSI se ve afectado en el HPP y puede ayudar a identificar a los pacientes con HPP con alto riesgo de fracturas (12). Otros estudios previos han explorado el uso de tomografías computarizadas torácicas y abdominales, realizadas por otras razones médicas, para evaluar la DMO espinal mediante un análisis complejo de la textura de los datos de píxeles (13–16). Dado que la población en riesgo generalmente padece otras enfermedades crónicas y visitas frecuentes al hospital, es frecuente la disponibilidad de datos de imágenes recientes. Este enfoque no solo tiene el potencial de reducir el gasto y el tiempo que requieren las pruebas radiológicas repetitivas, sino que también minimiza el desplazamiento del paciente y la exposición a la radiación (7). Sin embargo, no existen estudios disponibles en pacientes con HPP que hayan evaluado la DMO espinal mediante análisis de la textura.

## 8.2. Objetivo

Evaluar el rendimiento de varias técnicas de aprendizaje automático supervisadas para clasificar la DMO normal versus anormal mediante la utilización de características clínicas y análisis de textura radiómica del tejido óseo de la columna en pacientes con HPP sin coste adicional

## 8.3. Material y Métodos

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes consecutivos diagnosticados de HPP que fueron remitidos al servicio de radiología de nuestra institución entre junio de 2019 y enero de 2023 para localización por imagen de la causa del HPP. Seleccionamos a todos aquellos pacientes a los que también se les había realizado una TC por cualquier motivo que incluyera la región de la columna lumbar con o sin contraste yodado intravenoso realizadas en los 6 meses previos a la DEXA con el objetivo de tener un tamaño muestral suficiente, aunque manteniendo una proximidad temporal entre la TC y la DEXA, como en estudios previos (17). Además, se incluyeron TC realizadas en el mes posterior a la DEXA para minimizar los posibles efectos de confusión que pudiese existir de cualquier intervención farmacológica posterior a la DEXA. Se excluyeron del estudio todos los pacientes

con artefactos de movimiento significativos que pudieran limitar la evaluación radiológica de las imágenes de tomografía computarizada.

El estudio se realizó siguiendo las directrices de las Normas de Buena Práctica Clínica (art. 34 RD 223/2004; directiva comunitaria 2001/20/CE) y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Brasil, Fortaleza 2013) y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Ley Orgánica 3/2018 en España). Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y a la anonimización de los pacientes, no fue necesario el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación provincial de Málaga (número de referencia SICEIA-2024-001104) (Anexo 5).

## ADQUISICIÓN DE IMÁGEN

Los estudios de TC se realizaron utilizando un equipo General Electric Revolution Evo con 64 y 128 detectores, empleando protocolos KV de 100 a 120 y MA variables de 100-400. En los casos de contraste yodado intravenoso, la dosis, calculada en función del peso del paciente, varió entre 60 y 100 ml, con una concentración de 300 mg/ml y la adquisición de imágenes a los 60 segundos. Los estudios de DEXA se realizaron con equipos de General Electric Healthcare®. Las imágenes de TC y los resultados de DEXA se obtuvieron del Sistema de comunicación y archivo de imágenes (PACS).

## MEDICIÓN DE DENSIDAD Y ANÁLISIS DE TEXTURA

La densidad ósea se evaluó mediante segmentación semiautomática colocando una región de interés (ROI) en la cara medial del cuerpo vertebral L1 en una imagen preseleccionada de la columna lumbar en proyección sagital, excluyendo la porción cortical de la vértebra en todos los casos. En caso de lesiones óseas en el cuerpo vertebral L1, las mediciones se realizaron en L2.

Para el análisis de textura, la misma imagen seleccionada durante la medición de la densidad del cuerpo vertebral se exportó en formato DICOM. Antes del análisis, todas las imágenes se sometieron a un proceso de normalización (filtro Laplaciano o Gaussiano) utilizando el software ImageJ®. Esta técnica de normalización se ha utilizado en estudios previos para

armonizar la distribución de píxeles en TC con y sin contraste, empleando diferentes valores de KV y MA durante la adquisición (18). Después, las imágenes normalizadas se importaron al software Lifex® 7.3.0 para su segmentación de la misma manera que se realiza la medición de la DMO (Fig 33). Posteriormente se analizaron 38 estadísticos de primer orden y 18 de segundo orden. Las características radiómicas extraídas de cada imagen se analizaron utilizando SPSS® 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

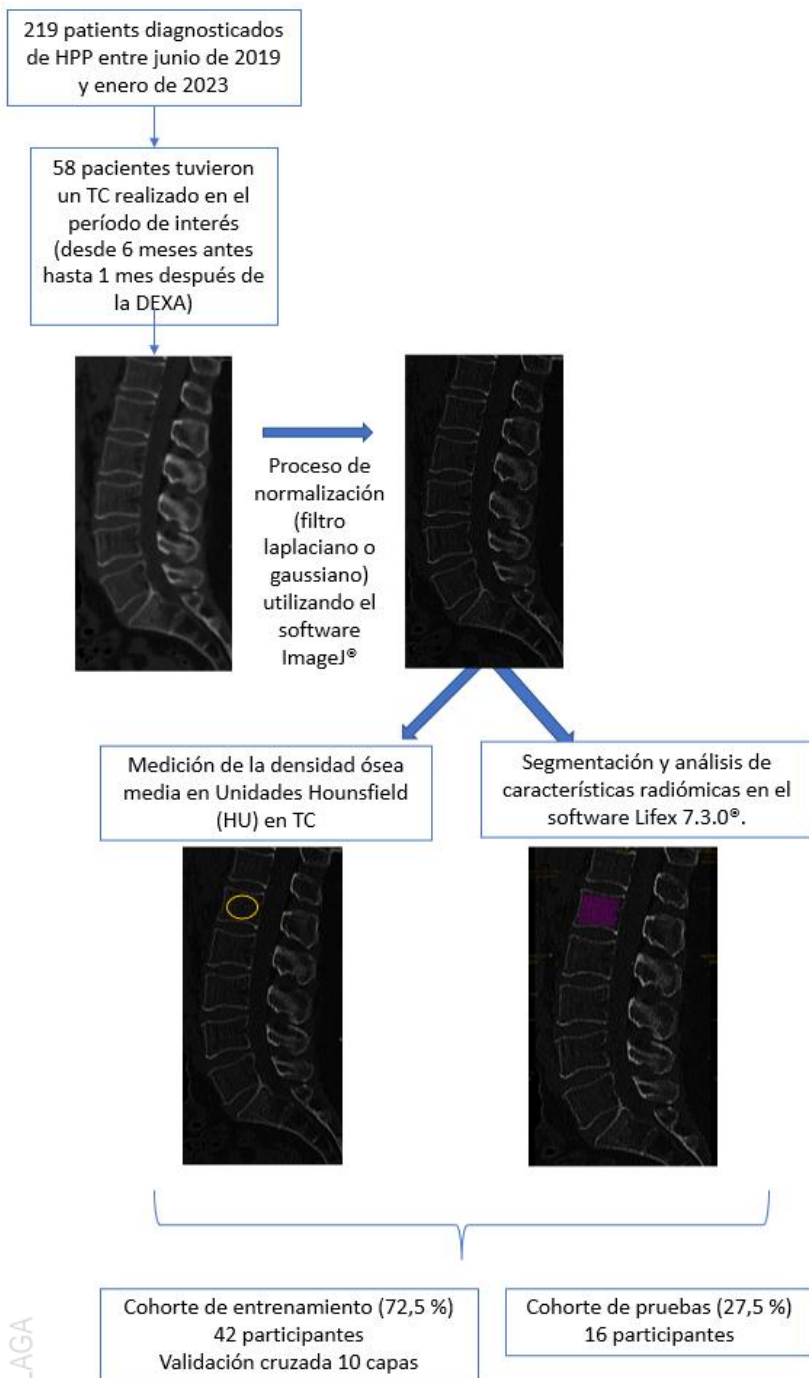


Fig 33. Diagrama de flujo del estudio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DISEÑO DE MODELOS

Se compararon las unidades Hounsfield (UH) y las variables derivadas del análisis de textura entre los pacientes con valores densitométricos normales y disminuidos ( $< -1$  DE) mediante la prueba U de Mann-Whitney. Un valor de p bilateral  $< 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Se emplearon técnicas de red neuronal, regresión logística y Naive Bayes después de dividir aleatoriamente la muestra en cohortes de entrenamiento (72,5%) y de prueba (27,5%) (Fig. 27). Esto dio como resultado que 42 pacientes fueran asignados a la cohorte de entrenamiento y 16 participantes a la cohorte de prueba. Para mitigar el sobreajuste, se realizó una validación cruzada diez veces en el grupo de entrenamiento para mejorar la generalización de la técnica de aprendizaje automático y evaluar la precisión. La combinación óptima de variables e hiperparámetros se determinó en función de la precisión tanto en el grupo de entrenamiento como en el de prueba. Los hiperparámetros de la red neuronal eran 900 nodos en una única capa oculta, 2500 iteraciones, método de activación ReLu y Adam como solucionador. Para la regresión logística, los conjuntos de datos se normalizaron utilizando la técnica Lasso y el número máximo de iteraciones se estableció en 2500. Finalmente, se creó un método de conjunto combinando la técnica de redes neuronales, con hiperparámetros establecidos en 2500 iteraciones y 900 neuronas en un modo oculto. Para el grupo de prueba se calcularon la exactitud, la precisión, la recuperación, la puntuación F1 y el área bajo la curva. Todas las técnicas y análisis de aprendizaje automático se crearon utilizando Python versión 3.8.8, scikit-learn versión 0.24.2, seaborn versión 0.12.2 y SHAP versión 0.40.0.

Se realizó un segundo análisis para clasificar a los pacientes con densidad normal, osteopenia u osteoporosis. Se creó un primer modelo basado únicamente en las UH y un segundo que incluye las UH y las variables derivadas del análisis de textura. Las variables incluidas en el segundo modelo fueron: nivel mínimo de gris IBSI1GSF, rango de intensidad IBSI 20JQ y énfasis en zonas pequeñas IBSI5QRC. Los modelos se entrenaron con el 80% de la muestra con una validación cruzada de 5 veces y el rendimiento se probó en el 20% restante de la muestra. Se evaluaron la exactitud, la precisión, la recuperación, F1 y el área bajo la curva (AUC) tanto para el grupo de validación como para el de prueba.

#### 8.4. Resultados

Se reclutaron 219 pacientes diagnosticados de HPP, de los cuales a 58 se les había realizado una tomografía computarizada que incluía la región de la columna lumbar dentro del período de tiempo especificado respecto a la DEXA. De estos pacientes, 11 (18,9%) eran hombres con una mediana de edad de 53 (49,5-58,2) años, y 47 (81,1%) eran mujeres con una mediana de edad de 57 (52,3-64,8) años (Fig 34).

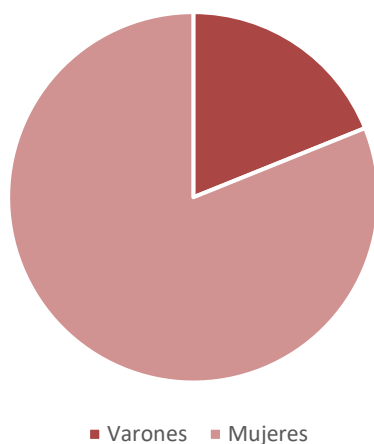


Fig 34. Distribución de pacientes con osteoporosis por género.

En cuanto a los resultados de DEXA, 24 (41,4%) pacientes tuvieron resultados normales, mientras que 34 (58,6%) tuvieron resultados anormales (Fig. 35).

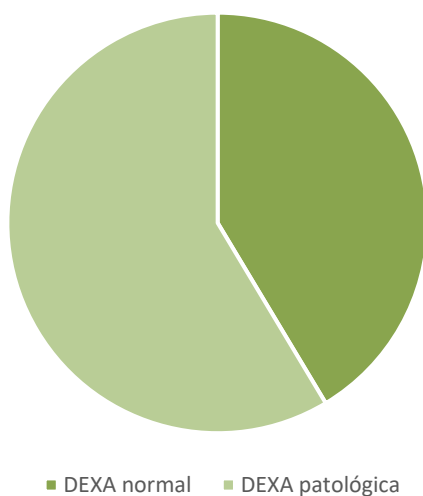


Fig 35. Distribución de DEXA normal y patológica

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y sexo al comparar estos dos grupos (Tabla 6). En cuanto a los estudios de TC, 34 (58,6%) se realizaron con contraste intravenoso y 24 (41,4%) sin él. Los valores medios de la Unidad Hounsfield (HU) para los estudios con y sin contraste fueron  $134,5 \pm 36,5$  y  $124,5 \pm 33,4$ , respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p > 0,04$ ).

**Tabla 6. Variables en pacientes con DEXA normal y anormal.**

Variables		Pacientes con DEXA normal (n = 24)	Pacientes con DEXA patológica (n = 34)	p
Edad (años)		55 (51-60.5)	56 (51.75-64.25)	>0.05
Sexo	Hombre	7 (29%)	4 (12%)	>0.05
	Mujer	17 (71%)	30 (88%)	
Tipo de TC	Sin contraste iv	10 (42%)	14 (41%)	>0.05
	Con contraste iv	14 (58%)	20 (59%)	
Valores de UH		153 ± 41.72	107 ± 33.04	<0.001
	Sin contraste iv	149.63 ± 54.72	103.57 ± 26.92	0.015
	Con contraste iv	156.67 ± 32.78	122.64 ± 50.63	0.041
	Diferencia	p>0.05	p>0.05	
Análisis de texturas	Intensidad media	19 (18-23.75)	17 (15-19)	<0.001
	Percentil 10 de intensidad de base	5 (4-7.75)	3.5 (2.75-5.25)	<0.05
	Percentil 25 de intensidad de base	12 (10-14.75)	9.5 (8-12)	<0.01
	Percentil 50 de intensidad de base	28 (25.25-32)	24.5 (23-27)	<0.001
	Percentil 90 de intensidad de base	35 (32-40)	32 (29-34.25)	<0.001
	Kurtosis IBSI:IPH6	0.6 (0.46-0.82)	0.53 (0.37-0.75)	<0.01
	Nivel máximo de gris IBSI:84IY	93 (85-113.75)	81.5 (72-92)	<0.01
	Rango intercuartílico IBSI:SALO	15 (15-18.5)	14 (14-16.26)	<0.05
	Range de intensidad IBSI:20JQ	93 (85-113.75)	81.5 (72-92)	<0.01
	Media absoluta basada en intensidad desviación IBSI:4FUA	9.0051E15 (8.548E15-1.1146E16)	8.12135E+15 (7.26E+15-8.742E+15)	<0.01
	Desviación media absoluta basada en intensidad IBSI:N72L	8.9618E15 (8.3721E15-9.9117E15)	8.138E15 (5.4973E15-9.5189E15)	<0.05
	Intensidad cuadrática media IBSI:5ZWQ	2.178E16 (7.4589E15-2.4135E16)	1.8066E16 (2.096E15-2.1828E16)	<0.01
	Falta de uniformidad del nivel de gris GLRLM R5YN	222.75 (192.75-252)	235.88 (214.63-248)	<0.01

Todas las imágenes de TC utilizadas en este estudio se reúnen en el Anexo 6.

Al evaluar UH en los ROI seleccionados de pacientes con DEXA normal vs DEXA anormal, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), siendo la UH media de  $153 \pm 41,72$  en aquellos con DEXA normal y  $107 \pm 33,04$  en aquellos con DEXA anormal

(Tabla 4). Obtuvimos que un punto de corte de 106 UH mostró una especificidad del 90% y una sensibilidad del 61% para distinguir la presencia y ausencia de osteoporosis respecto al diagnóstico de DEXA, con un área bajo la curva de 0,84 ( $p < 0,001$ ). Asimismo, un punto de corte de 160 UH proporcionó una especificidad del 89,9% y una sensibilidad del 60% para descartar la presencia de valores diagnósticos de osteoporosis en las exploraciones DEXA, con un área bajo la curva de 0,81 ( $p < 0,001$ ).

## ANÁLISIS DE TEXTURA

Para todos los estudios de TC se obtuvieron un total de 38 variables de primer orden y 18 variables de segundo orden. Al comparar estas variables en pacientes con DEXA normal versus DEXA anormal, se observaron diferencias estadísticamente significativas para las siguientes variables de primer orden: mediana de la intensidad (o percentil 50 basado en la intensidad), percentil 10 basado en la intensidad, percentil 25 basado en la intensidad, intensidad percentil 75 basado en intensidad y percentil 90 basado en intensidad. Además, se encontraron diferencias significativas para variables como curtosis IBSI:IPH6 basada en intensidad, nivel de gris máximo basado en intensidad IBSI:84IY, rango intercuartílico basado en intensidad IBSI:SALO, rango IBSI basado en intensidad:20JQ, media absoluta basada en intensidad desviación IBSI:4FUA, desviación absoluta media basada en intensidad IBSI:N72L e intensidad cuadrática media IBSI:5ZWQ ( $p < 0,05$ ). Entre las variables de segundo orden, la falta de uniformidad del nivel de gris GLRLM R5YN también mostró una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 4).

Al analizar por separado los resultados del análisis de textura obtenidos en los estudios de TC con y sin contraste iv, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los pacientes con DEXA normal respecto a aquellos con DEXA anormal ( $p > 0,05$ ).

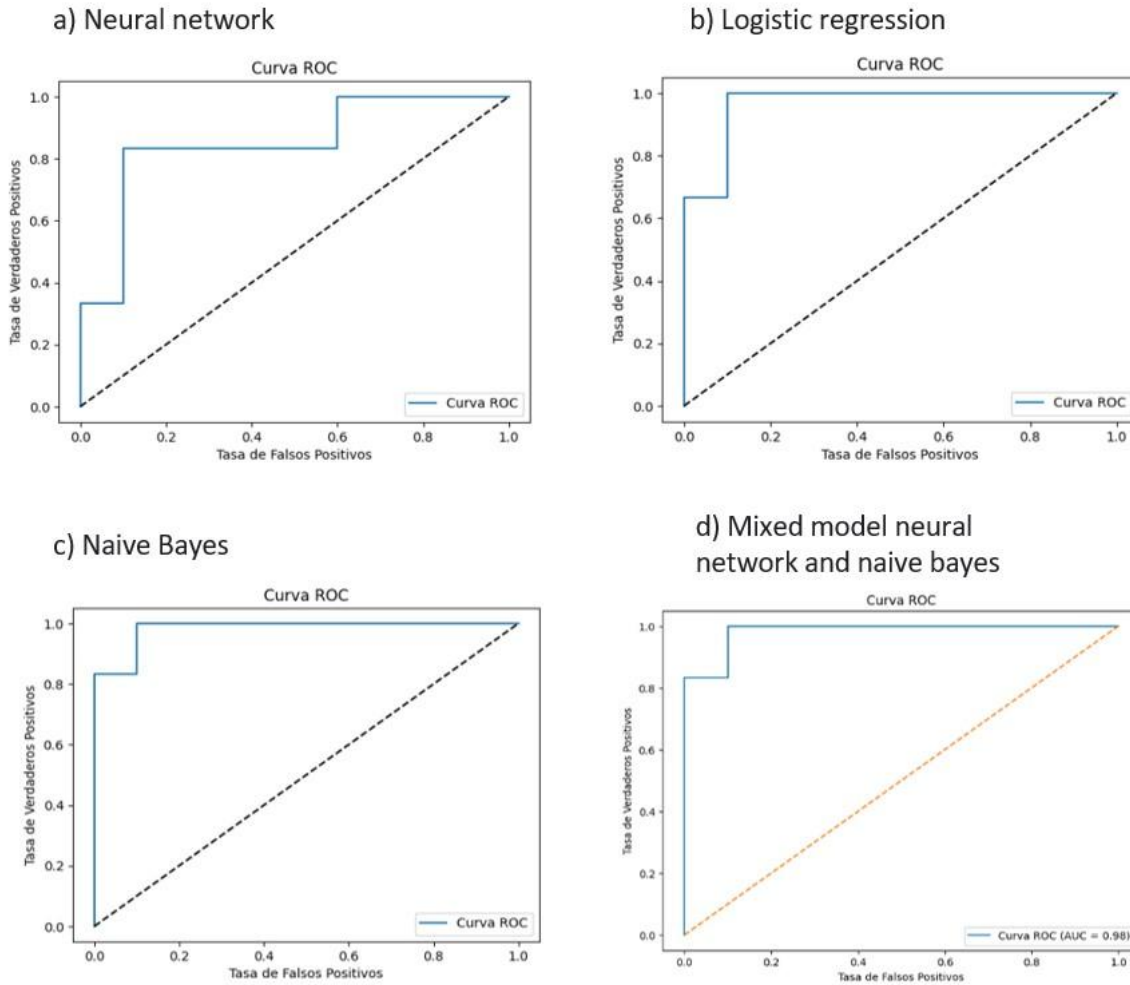
## RENDIMIENTO DEL MODELO DE APRENDIZAJE MÁQUINA

Desarrollamos un primer modelo para discernir entre DMO normal o anormal en toda la muestra. Con este fin, se seleccionaron las variables HU, Kurtosis IPH6, nivel de gris máximo 84IY y falta de uniformidad del nivel de gris GLRLM R5YN para entrenar y probar las cuatro técnicas de aprendizaje automático. Los resultados de exactitud, precisión, recuperación, F1 y áreas bajo la curva para el grupo de entrenamiento después de un análisis de validación cruzada

de 10 veces en el grupo de prueba se resumen en la Tabla 7. Los valores de área bajo la curva para el grupo de prueba fueron 0,716, 0,783, 0,833 y 0,916 respectivamente para la red neuronal, la regresión logística, Naive Bayes y el modelo conjunto de red neuronal y Naive Bayes (Tabla 7 y Figura 36).

**Tabla 7. Resultados de exactitud, precisión, recuperación F1 y curva ROC para el grupo de entrenamiento y prueba.**

		<b>Red neuronal</b>	<b>Regresión logística</b>	<b>Modelo conjunto Naive Bayes de red neuronal y Naive Bayes</b>	
Cohorte de entrenamiento	Exactitud	0.645	0.868	0.847	0.881
	Precisión	0.816	0.871	0.854	0.884
	Recuperación	0.70	0.863	0.846	0.880
	F1	0.72	0.868	0.846	0.880
Cohorte de prueba	Exactitud	0.687	0.812	0.875	0.937
	Precisión	0.555	0.800	1.000	1.000
	Recuperación	0.833	0.666	0.666	0.833
	F1	0.666	0.727	0.800	0.909
	Área bajo la curva	0.716	0.783	0.833	0.916



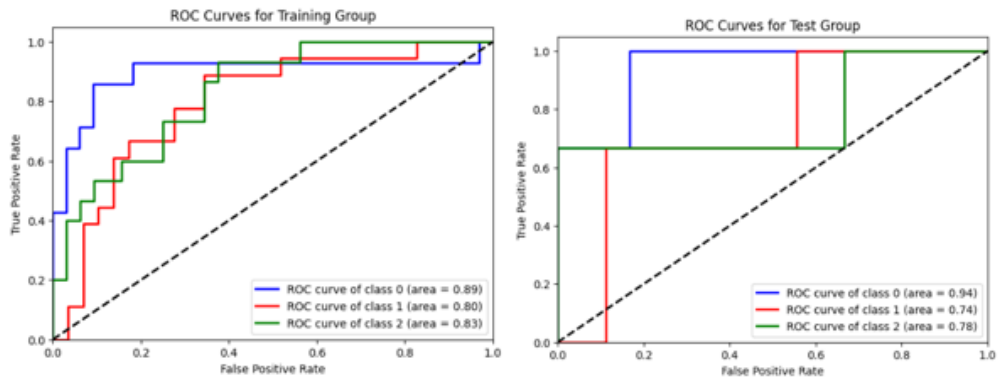
**Fig. 36. Resultados de la curva ROC de los diferentes modelos de algoritmos de aprendizaje automático para el grupo de prueba: a) red neuronal, b) regresión logística, c) Naive Bayes y d) modelo combinado de la red neuronal y Naive Bayes.**

Los resultados obtenidos para los modelos que clasifican a los pacientes con densidad ósea normal, osteopenia y osteoporosis fueron mejores para el modelo que incluye las variables derivadas del análisis de textura en comparación con el modelo que incluye únicamente la HU (precisiones de 0,75 frente a 0,50 y AUC de 0,77 frente a 0,65, respectivamente). (Tabla 8, Figura 37).

Tabla 8. Resultados de exactitud, precisión, recuperación, F1 y curva ROC para el grupo de entrenamiento y el grupo de prueba del segundo modelo de aprendizaje automático para clasificar a los pacientes con densidad normal, osteopenia u osteoporosis.

		Red neuronal (usando UH y texturas radiómicas)	Regresión logística (usando solo UH)
Cohorte de entrenamiento	Exactitud	0.681	0.489
	Precisión	0.693	0.530
	Recuperación	0.681	0.489
	F1	0.665	0.477
	Área bajo la curva	0.758	0.612
Cohorte de prueba	Exactitud	0.750	0.500
	Precisión	0.720	0.471
	Recuperación	0.750	0.500
	F1	0.728	0.464
	Área bajo la curva	0.769	0.653

#### MODEL WITH TEXTURES



#### MODEL WITHOUT TEXTURES

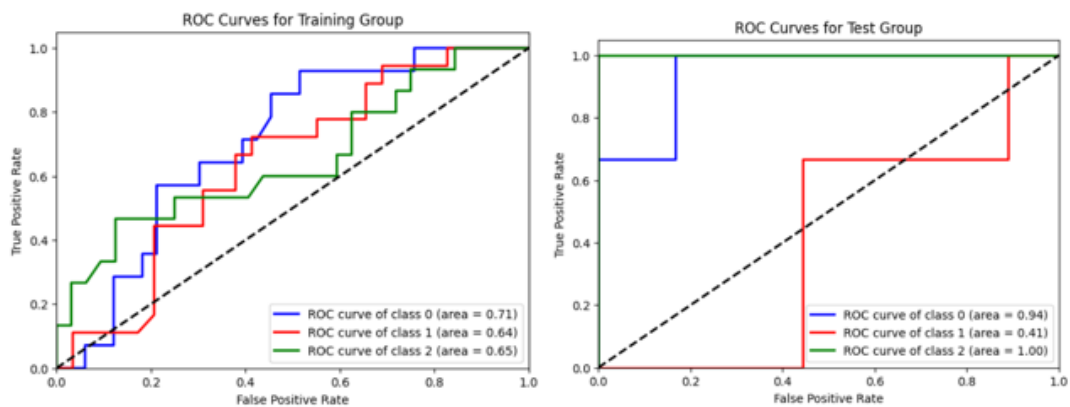


Fig. 37. Clasificación de densidad normal, osteopenia y osteoporosis con y sin variables derivadas del análisis de textura. Curvas ROC para los grupos de entrenamiento y prueba de ambos modelos. La clase 0 se refiere a una densidad ósea normal, la clase 1 a la osteopenia y la clase 2 a la osteoporosis.

## 8.5. Discusión

En este estudio, creamos un modelo para predecir la DMO utilizando cuatro técnicas diferentes de aprendizaje automático. Estos métodos analizaron patrones en imágenes de TC de la primera vértebra lumbar de la columna. Descubrimos que un enfoque combinado, utilizando un modelo de red neuronal junto con Naive Bayes, fue muy eficaz y logró una alta precisión (un área bajo la curva o AUC de 0,916) para distinguir entre DMO normal y anormal. Además, la incorporación de datos de análisis de textura en el modelo de red neuronal mejoró significativamente la precisión en la identificación de densidad ósea normal, osteopenia u osteoporosis, más que usar un modelo basado únicamente en la medición de densidad tradicional (UH). Este alto poder discriminatorio indica que las características radiómicas de las imágenes de TC de la columna lumbar se pueden utilizar como un nuevo biomarcador para predecir la DMO patológica.

Nuestro estudio demostró que los valores medios de UH en pacientes con osteoporosis eran estadísticamente más bajos que en aquellos con densidad ósea normal. Un punto de corte de 106 UH mostró una especificidad del 90% y una sensibilidad del 61% para distinguir la presencia y ausencia de osteoporosis en comparación con el diagnóstico por DEXA, lo que resultó en un área bajo la curva de 0,84 ( $p < 0,001$ ). Asimismo, un punto de corte de 160 UH proporcionó una especificidad del 89,9% y una sensibilidad del 60% para descartar osteoporosis en comparación con el diagnóstico DEXA. Estos resultados se alinean con estudios previos de Zou et al. (3) y Pickhardt et al. (7), enfatizando en la fiabilidad de los valores de UH en el diagnóstico de osteoporosis. En este último estudio, se analizaron las diferencias en el rendimiento diagnóstico en pacientes que se habían sometido a estudios de TC con y sin contraste intravenoso, sin encontrar diferencias significativas en el AUC entre ellos (0.84 en TC con contraste y 0.83 en aquellos sin contraste), con valores de precisión similares (7). Estos hallazgos son concordantes con nuestro estudio. Aunque una revisión sistemática publicada en 2022 (19), que evaluó el efecto de los medios de contraste en las mediciones de DMO mediante TC, demostró diferencias significativas en los valores de DMO entre las TC sin contraste y con contraste, no hemos encontrado estas diferencias. Esto podría deberse a que, al igual que Pickhardt et al. (7), la región de interés que analizamos se encuentra en el centro del cuerpo vertebral, lejos de las principales áreas articulares y vasculares, donde el contraste podría tener mayor influencia. Además, nuestro proceso de normalización podría haber contribuido a mitigar las posibles diferencias en los valores medios de HU entre las TC sin contraste y con contraste. No obstante, el uso solo de valores de UH mostró limitaciones para diferenciar entre

osteopenia y osteoporosis. La integración de variables de análisis de textura aumentó la precisión del diagnóstico más allá del uso exclusivo de los valores medios de UH.

El análisis de textura ha sido explorado por otros investigadores como Kawashina et al. (20), quienes estudiaron las texturas radiómicas de la TC de cráneo para diferenciar individuos con y sin osteoporosis. Sin embargo, dado que el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis es la DEXA, que generalmente se realiza en la columna lumbar, nuestro estudio se centró en modelos predictivos que utilizan análisis de textura a partir de TC de la columna lumbar. Los resultados obtenidos fueron comparables a otros estudios, demostrando valores de área bajo la curva similares para distinguir pacientes con y sin osteoporosis (21–23).

Algunos otros autores, incluido Jiang et al. (21) y Biamonte et al. (24), han utilizado la curtosis y la falta de uniformidad del nivel de gris como características radiómicas en modelos predictivos de osteoporosis basados en el análisis de textura. La curtosis representa el pico de la distribución de intensidad del nivel de gris (15,25), mientras que la falta de uniformidad del nivel de gris mide la variabilidad de los valores de intensidad del nivel de gris, donde los valores más bajos indican una mayor homogeneidad en la intensidad (25). En nuestro estudio, a pesar de utilizar un proceso de normalización, encontramos diferencias significativas en el análisis de textura al evaluar estas alteraciones de la microestructura ósea, lo que refuerza su utilidad. Asimismo, Mookiah et al. exploraron la viabilidad del cribado oportunista de osteoporosis en tomografías computarizadas con contraste mediante análisis de textura, y sus resultados demostraron una reproducibilidad aceptable de los parámetros de textura derivados de exploraciones con y sin contraste intravenoso (26). Es probable que estas características sean significativas en los estudios de medición de la osteoporosis, ya que la pérdida de DMO conduce a alteraciones en la distribución de los niveles de gris en las imágenes de TC, lo que indica cambios en la microestructura ósea (24).

Si bien algunos estudios previos han analizado las texturas en pacientes con patología degenerativa de la columna (3,10,15), no encontramos investigaciones previas centradas en pacientes con cambios en la densidad ósea debido al hiperparatiroidismo primario. La creciente realización de pruebas de imagen en los últimos años y la disponibilidad de estas en el PACS han hecho que los estudios de TC sean más accesibles, y un resultado patológico del modelo radiómico podría facilitar a los médicos realizar DEXA adicional para confirmar la presencia de osteoporosis. Por el contrario, un resultado normal del modelo radiómico indica una baja

probabilidad de osteoporosis, lo que reduce la necesidad de pruebas adicionales y los costos asociados para el paciente y el sistema de salud (7,21).

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se llevó a cabo en un único centro con un tamaño de muestra relativamente pequeño. En segundo lugar, la segmentación manual del cuerpo vertebral por parte de un observador podría introducir un sesgo en la medición. Además, la técnica de normalización de imágenes puede haber limitado la significación estadística de algunas variables radiómicas para diferentes grupos de pacientes. La segmentación del tejido óseo en una única sección parasagital de L1, si bien simplifica la técnica, difiere de otros estudios que emplearon la segmentación tridimensional del cuerpo vertebral de L1 (15,16,21). Sin embargo, este enfoque también puede verse como una fortaleza, ya que facilita la implementación de la técnica en la práctica clínica, de forma simple y rentable para predecir la DMO anormal en pacientes con HPP.

El estudio también destaca la importancia de los valores de UH para discernir la osteoporosis, mostrando puntos de corte específicos con una especificidad y sensibilidad impresionantes en comparación con el estándar de oro, la DEXA. Estos hallazgos se alinean con la literatura existente y validan la utilidad de los valores de UH como una herramienta de diagnóstico fiable para la evaluación de la osteoporosis en el contexto de HPP.

Además, nuestra exploración del análisis de textura, centrada específicamente en imágenes de TC de la columna lumbar, contribuye al creciente conjunto de pruebas que respaldan su aplicabilidad en la predicción de la osteoporosis. Las características radiómicas como la curtosis y la falta de uniformidad del nivel de gris surgieron como componentes cruciales en nuestros modelos predictivos, enfatizando su potencial como indicadores significativos de las alteraciones de la microestructura ósea relacionadas con la pérdida de DMO.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio ofrece varias fortalezas. En primer lugar, el reclutamiento consecutivo de pacientes elimina el sesgo de selección. Además, las herramientas que utilizamos en nuestro estudio se pueden emplear fácilmente en la práctica clínica como método de detección para predecir la DMO anormal, sin aumentar los costes económicos, la necesidad de desplazamiento del paciente, el uso de equipos radiológicos o la exposición adicional a la radiación. Los estudios prospectivos futuros proporcionarán más información sobre la utilidad predictiva de este enfoque en pacientes con HPP.

## 8.6. Conclusiones

Nuestro estudio demuestra la eficacia de las técnicas de aprendizaje automático supervisado para clasificar con precisión la densidad mineral ósea (DMO) normal versus anormal en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPP), mediante la utilización de análisis de la textura del tejido óseo espinal a partir de imágenes de TC sin coste adicional.

## 8.7. Bibliografía

1. Kersch-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2016 Feb;166(1–2):22–7.
2. Kersch-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2016 Feb;166(1–2):22–7.
3. Zou D, Li W, Deng C, Du G, Xu N. The use of CT Hounsfield unit values to identify the undiagnosed spinal osteoporosis in patients with lumbar degenerative diseases. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2019 Aug;28(8):1758–66.
4. Vitetta GM, Ravera A, Mensa G, Fuso L, Neri P, Carriero A, et al. Actual role of color-doppler high-resolution neck ultrasonography in primary hyperparathyroidism: a clinical review and an observational study with a comparison of 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Ultrasound*. 2019 Sep;22(3):291–308.
5. Martínez-Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F, Librizzi S. Socioeconomic status, osteoporosis and fragility fractures. *Rev Espanola Cirugia Ortop Traumatol*. 2024;68(6):539–46.
6. Narayanan N, Palui R, Merugu C, Kar SS, Kamalanathan S, Sahoo J, et al. The Risk of Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Meta Analysis. *JBMR Plus*. 2021 Apr 1;5(4):e10482.
7. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med*. 2013 Apr 16;158(8):588–95.
8. Pasiaka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 4. Diagnosis and Laboratory Evaluation of Hyperparathyroidism. In: *Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts*. Plural Publishing; 2014.
9. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44.
10. Choi MK, Kim SM, Lim JK. Diagnostic efficacy of Hounsfield units in spine CT for the assessment of real bone mineral density of degenerative spine: correlation study between T-scores determined by DEXA scan and Hounsfield units from CT. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Jul;158(7):1421–7.

11. García Martín A, de la Higuera López-Frías M, Cortés Berdonces M, Jodar Gimeno E, Ávila Rubio V, Alhambra MR, et al. New technologies in the evaluation of bone fragility and its application in Endocrinology. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020 Nov;67(9):602–10.
12. Tabacco G, Naciu AM, Messina C, Sanson G, Rinaudo L, Cesareo R, et al. DXA-Based Bone Strain Index: A New Tool to Evaluate Bone Quality in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 8;106(8):2304–12.
13. Jiang YW, Xu XJ, Wang R, Chen CM. Radiomics analysis based on lumbar spine CT to detect osteoporosis. *Eur Radiol.* 2022 Nov;32(11):8019–26.
14. Biamonte E, Levi R, Carrone F, Vena W, Brunetti A, Battaglia M, et al. Artificial intelligence-based radiomics on computed tomography of lumbar spine in subjects with fragility vertebral fractures. *J Endocrinol Invest.* 2022 Oct;45(10):2007–17.
15. Xue Z, Huo J, Sun X, Sun X, Ai ST, LichiZhang null, et al. Using radiomic features of lumbar spine CT images to differentiate osteoporosis from normal bone density. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Apr 8;23(1):336.
16. Sebro R, De la Garza-Ramos C. Opportunistic screening for osteoporosis and osteopenia from CT scans of the abdomen and pelvis using machine learning. *Eur Radiol.* 2023 Mar;33(3):1812–23.
17. Alacreu E, Moratal D, Arana E. Opportunistic screening for osteoporosis by routine CT in Southern Europe. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2017 Mar;28(3):983–90.
18. Yasaka K, Akai H, Mackin D, Court L, Moros E, Ohtomo K, et al. Precision of quantitative computed tomography texture analysis using image filtering. *Medicine (Baltimore).* 2017 May 26;96(21):e6993.
19. Kutleša Z, Jerković K, Ordulj I, Budimir Mršić D. The effect of contrast media on CT measures of bone mineral density: a systematic review. *Skeletal Radiol.* 2023 Apr;52(4):687–94.
20. Kawashima Y, Fujita A, Buch K, Li B, Qureshi MM, Chapman MN, et al. Using texture analysis of head CT images to differentiate osteoporosis from normal bone density. *Eur J Radiol.* 2019 Jul;116:212–8.
21. Jiang YW, Xu XJ, Wang R, Chen CM. Radiomics analysis based on lumbar spine CT to detect osteoporosis. *Eur Radiol.* 2022 Nov;32(11):8019–26.
22. Valentinitich A, Trebeschi S, Kaesmacher J, Lorenz C, Löffler MT, Zimmer C, et al. Opportunistic osteoporosis screening in multi-detector CT images via local classification of textures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019 Jun;30(6):1275–85.
23. Liu L, Si M, Ma H, Cong M, Xu Q, Sun Q, et al. A hierarchical opportunistic screening model for osteoporosis using machine learning applied to clinical data and CT images. *BMC Bioinformatics.* 2022 Feb 10;23(1):63.

24. Biamonte E, Levi R, Carrone F, Vena W, Brunetti A, Battaglia M, et al. Artificial intelligence-based radiomics on computed tomography of lumbar spine in subjects with fragility vertebral fractures. *J Endocrinol Invest*. 2022 Oct;45(10):2007–17.
25. Radiomic Features, Pyradiomics (2023) Available via <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>. Accessed 26 May 2024
26. Mookiah MRK, Rohrmeier A, Dieckmeyer M, Mei K, Kopp FK, Noel PB, et al. Feasibility of opportunistic osteoporosis screening in routine contrast-enhanced multi detector computed tomography (MDCT) using texture analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2018 Apr;29(4):825–35.



## 9. CONCLUSIONES

1. Las publicaciones existentes sobre las diferentes pruebas utilizadas para la localización preoperatoria de la patología paratiroidea muestran una gran variabilidad en cuanto a la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de cada una de ellas.
2. La CEUS es útil para la localización de patología paratiroidea en los pacientes que presentan HPP con criterios quirúrgicos cuyas exploraciones básicas de ecografía y gammagrafía no han sido concluyentes.
3. En los casos de diagnóstico directo, las pruebas de localización de patología paratiroidea tienen una concordancia moderada respecto a la cirugía, presentando la ecografía una concordancia algo superior a la gammagrafía. En los casos discordantes, CEUS ha demostrado la mayor concordancia con la cirugía, seguido de la PET/TC 18F-colina.
4. Dado que no existe consenso sobre el manejo más apropiado para la localización prequirúrgica en HPP, proponemos un algoritmo que incluye las diferentes pruebas de imagen disponibles para un adecuado manejo de estos pacientes.
5. Nuestro estudio demuestra la eficacia de las técnicas de aprendizaje automático supervisado para clasificar con precisión la densidad mineral ósea (DMO) normal versus anormal en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPP), mediante la utilización de análisis de la textura del tejido óseo espinal a partir de imágenes de TC sin coste adicional.



## ANEXOS

### Anexo 1. Consentimiento informado

Título del estudio:

**Estudio de localización de adenoma de paratiroides por pruebas de imagen en pacientes con hiperparatiroidismo primario.**

Yo, D/Dña.....con DNI....., manifiesto que estoy conforme con la utilización de mis datos clínicos e imágenes en relación con el estudio de hiperparatiroidismo adecuadamente anonimizados sean utilizados con objeto de investigación y posibles publicaciones al respecto. Tal y como se me ha propuesto y he comprendido la información y la utilidad de dicha investigación. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

---- SI ---- NO Autorizo a que mis datos clínicos e imágenes en relación con el estudio de hiperparatiroidismo adecuadamente anonimizados sean utilizados con objeto de investigación y posibles publicaciones al respecto con fines docentes y difusión del conocimiento.

(Márquese con una cruz).

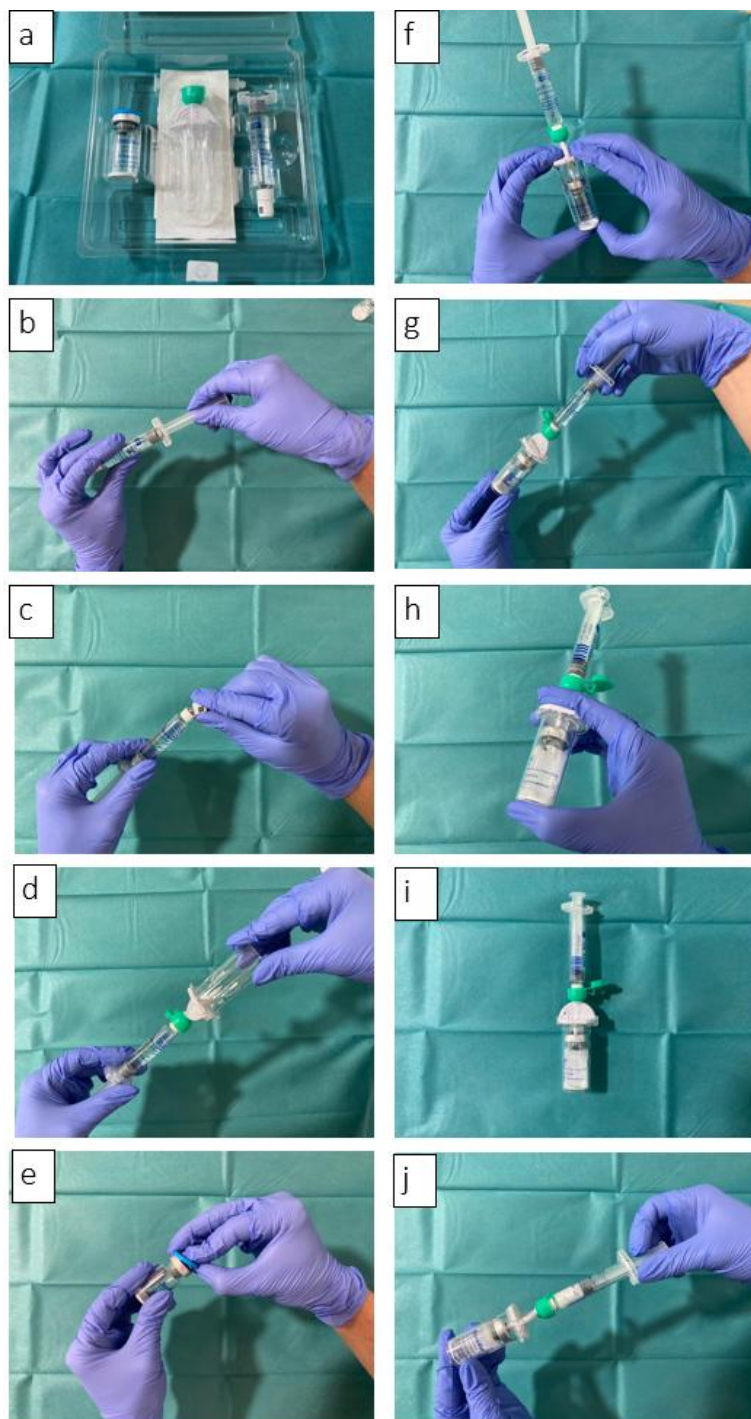
En Málaga a ..... de..... del.....

El/La paciente  
(Consentimiento/Visto Bueno)

Fdo.

El/la médico informante  
Fdo.

## Anexo 2. Cómo se prepara el contraste ecográfico



- a. Abrir la caja
- b. Conectar el émbolo a la jeringa enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj
- c. Partir el tapón de la punta de la jeringa
- d. Enroscar la jeringa al sistema de transferencia en el sentido de las agujas del reloj
- e. Retirar el disco protector del vial

- f. Deslizar el vial en el interior del sistema de transferencia y presionar firmemente para agustarlo.
- g. Vaciar el contenido de la jeringa en el vial empujando el émbolo.
- h. Agitar vigorosamente durante 20 segundos para que se mezclen los contenidos del vial hasta obtener un líquido lechoso.
- i. Contraste ecográfico preparado
- j. Extraer 2,4ml del contraste SonoVue con la jeringa.

## Anexo 3. Comité de ética para estudio de localización de adenomas de paratiroides



**Junta de Andalucía**  
Consejería de Salud y Consumo

### *Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga*

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 25/02/2021 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Dolores Domínguez Pinos referido al proyecto de investigación: "Estudio de localización de adenoma de paratiroides por ecografía con contraste (CEUS) en pacientes con hiperparatiroidismo primario".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- |   |   |
|---|---|
| Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)                      | Dra. M <sup>a</sup> Victoria de la Torre Prados (UMA) |
| Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)            | D <sup>a</sup> . Inmaculada Doña Díaz (Alergología)   |
| Dra. Begoña Jiménez Rodríguez (UGC Oncología)                   | Dr. Andrés Fontalba Navas (UGC Salud Mental)          |
| Dra. Marta Blasco Alonso (Obst. y Ginecología)                  | D. José Manuel García Cabello                         |
| Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica)               | Dr. Víctor Navas López (UGC Pediatría)                |
| D <sup>a</sup> . Ana Díaz Ruíz (Licenciada en Derecho)          |   |
| Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición)   |   |
| Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI)                          |   |
| Dra. M <sup>a</sup> Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito) |   |
| Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)                       |   |
| Dra. M <sup>a</sup> Dolores López Carmona (Medicina Interna)    |   |
| Dr. Jesús López del Peral (Esp. Protec. Datos)                  |   |
| Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)             |   |
| Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)                    |   |
| Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)                     |   |
| Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)                 |   |
| Dra. M <sup>a</sup> Angeles Rosado Souvirón (UGC Farmacia)      |   |
| Dra. Leonor Ruíz Sicilia (UGC Salud Mental)                     |   |

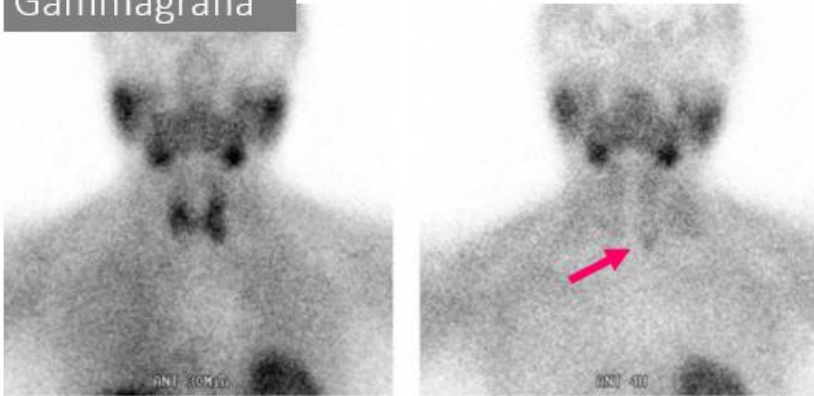


Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI

## Anexo 4. Compendio de imágenes de casos discordantes

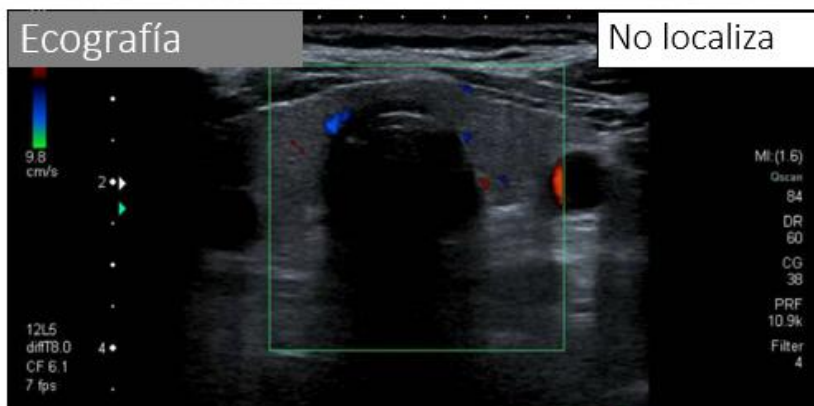
Caso 1.

Gammagrafía

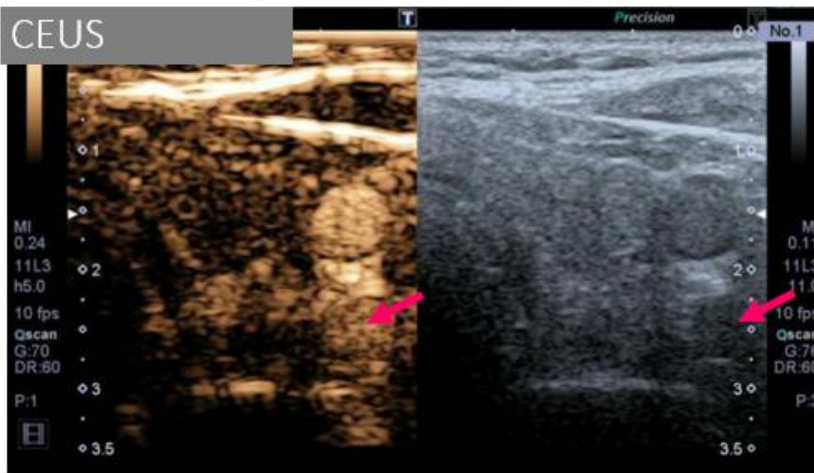


Ecografía

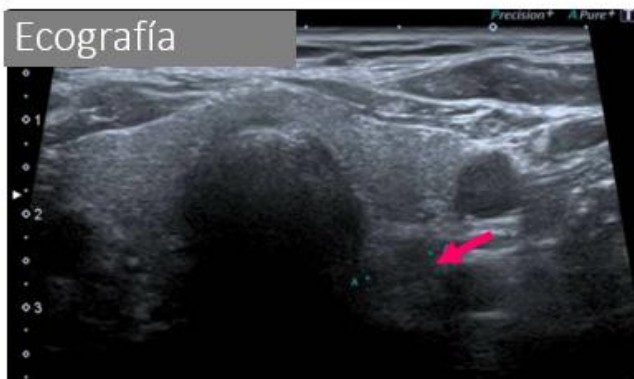
No localiza



CEUS

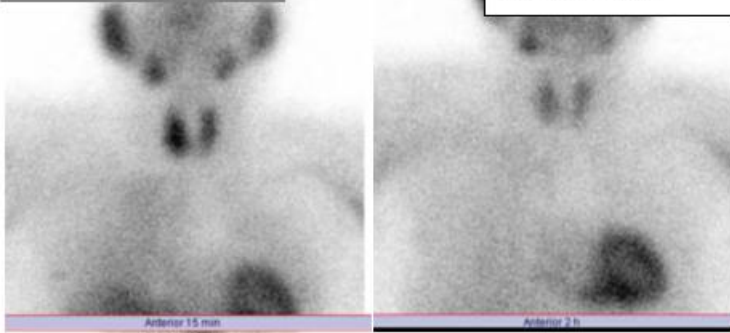


Ecografía

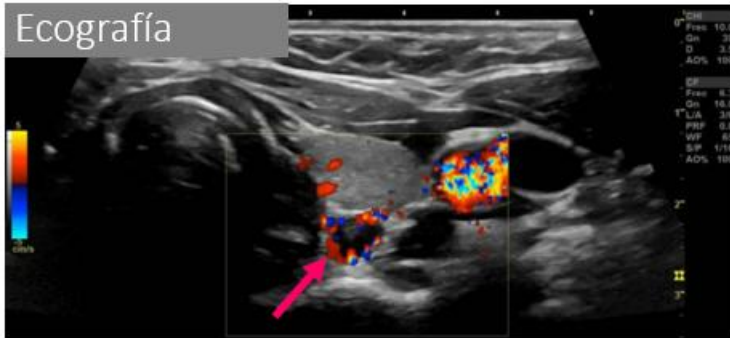


## Caso 2.

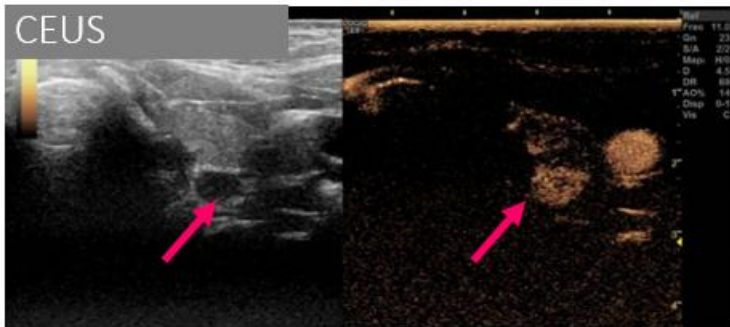
### Gammagrafía



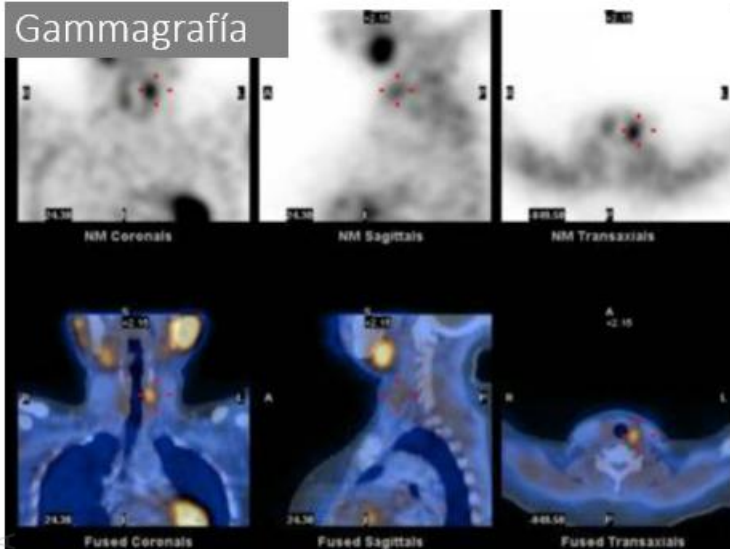
### Ecografía



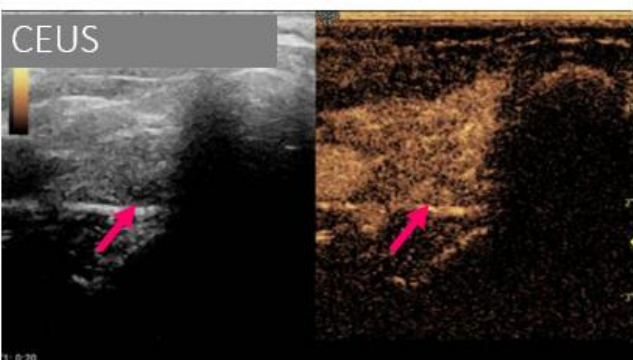
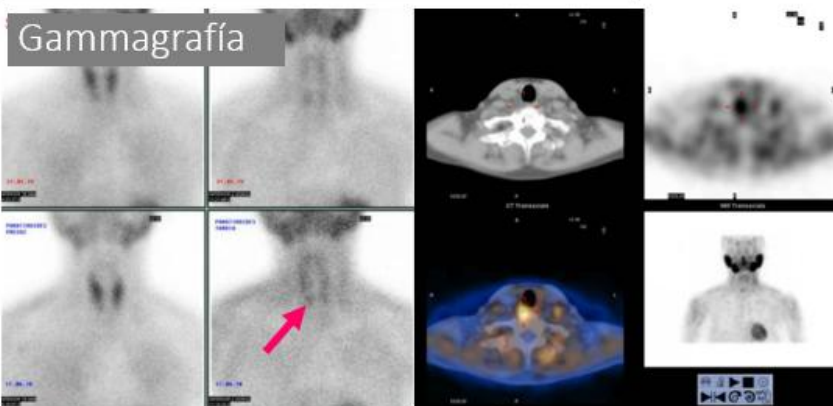
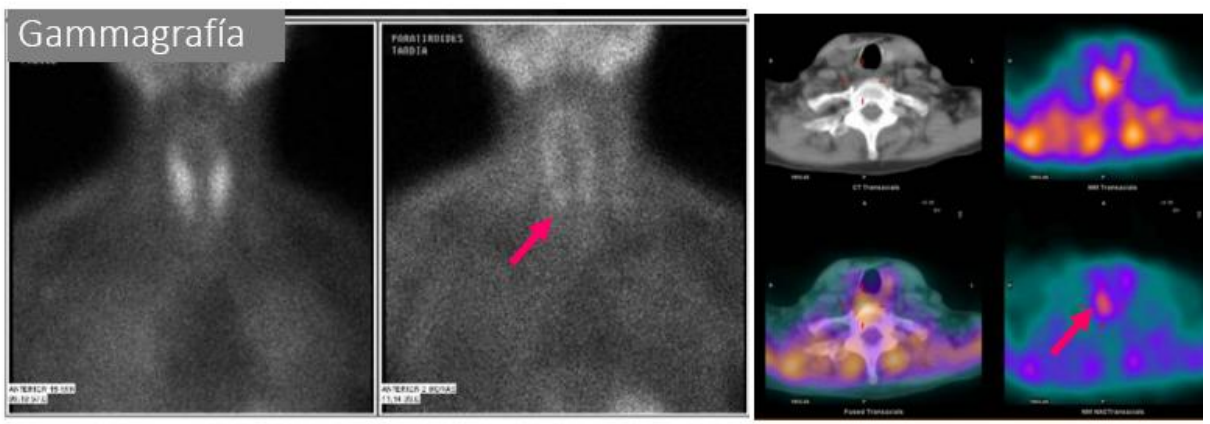
### CEUS



### Gammagrafía



### Caso 3.



Caso 4.

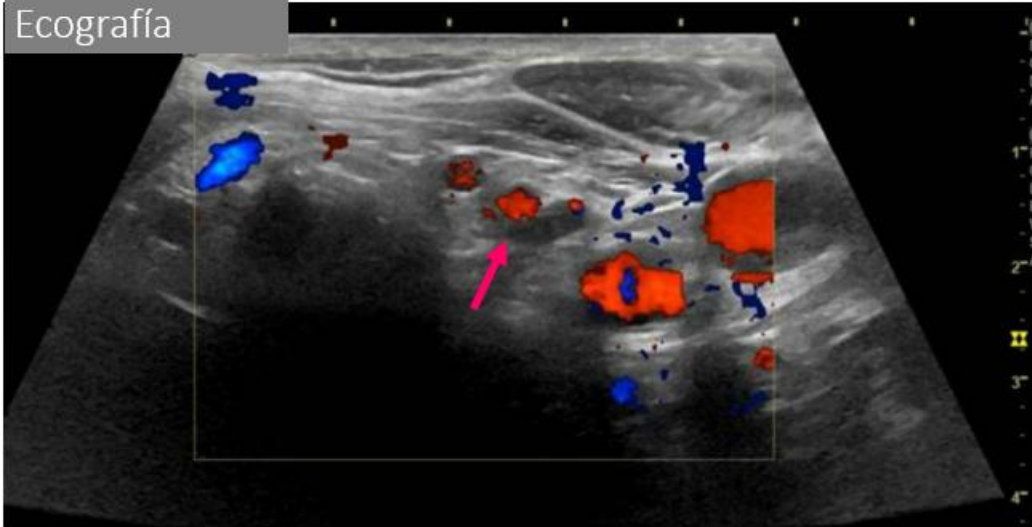
Gammagrafía



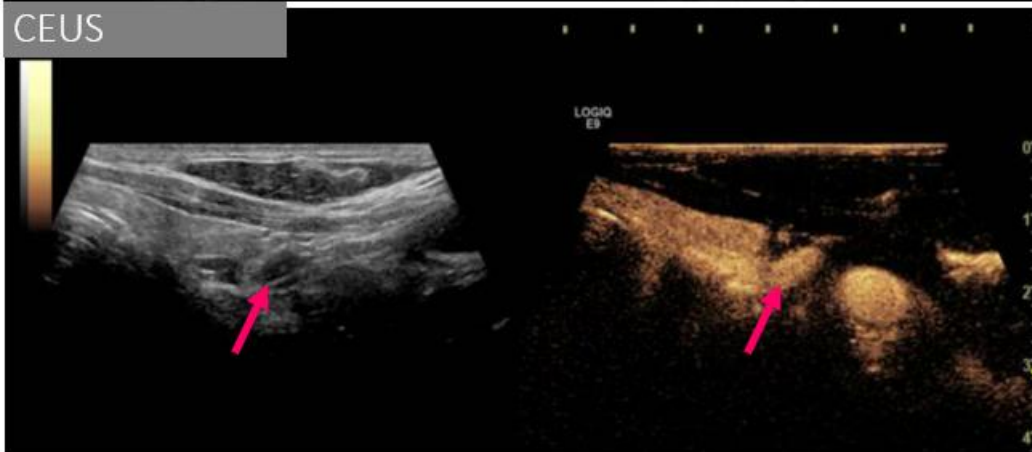
No localiza



Ecografía

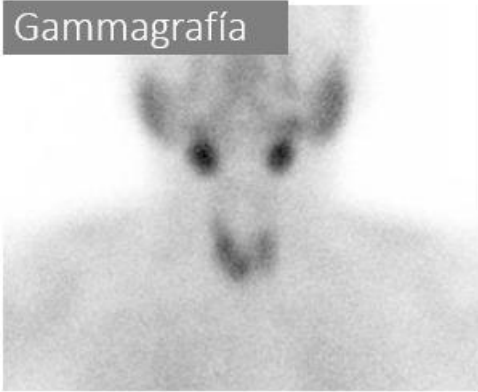


CEUS



Caso 5.

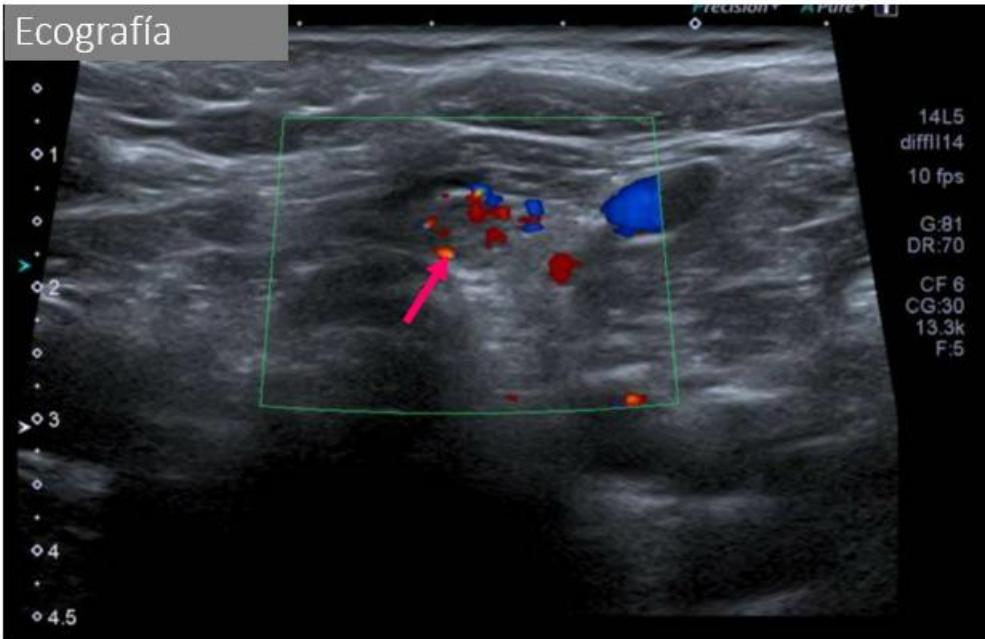
Gammagrafía



No localiza

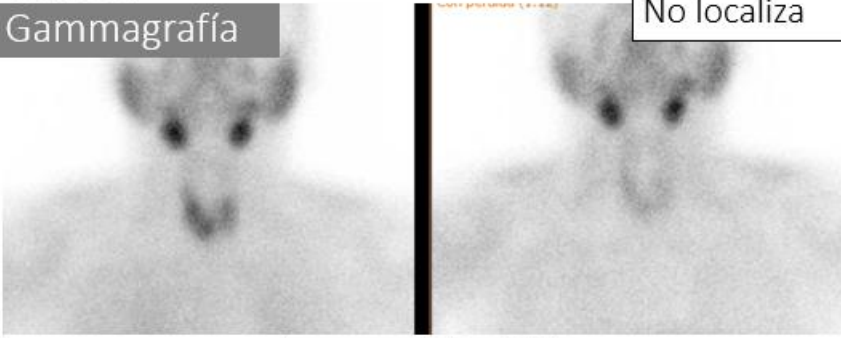


Ecografía



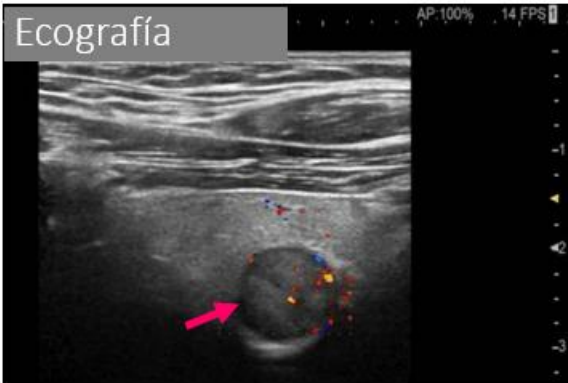
Caso 6.

Gammagrafía



No localiza

Ecografía



Gammagrafía

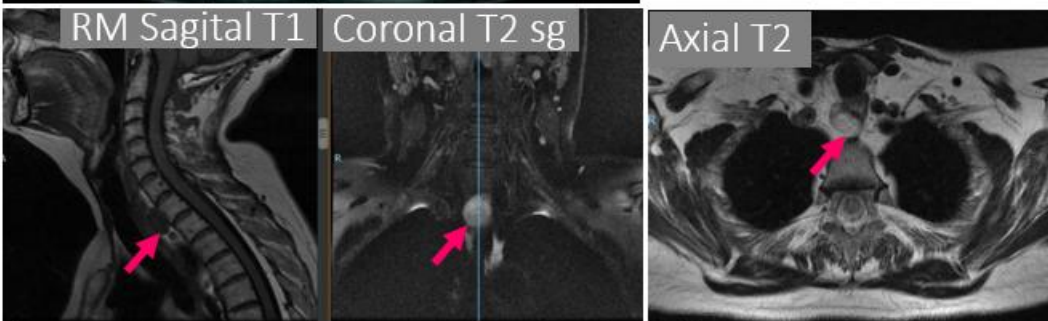


Se sospecha retrotraqueal por lo que se completa con RM

RM Sagital T1

Coronal T2 sg

Axial T2

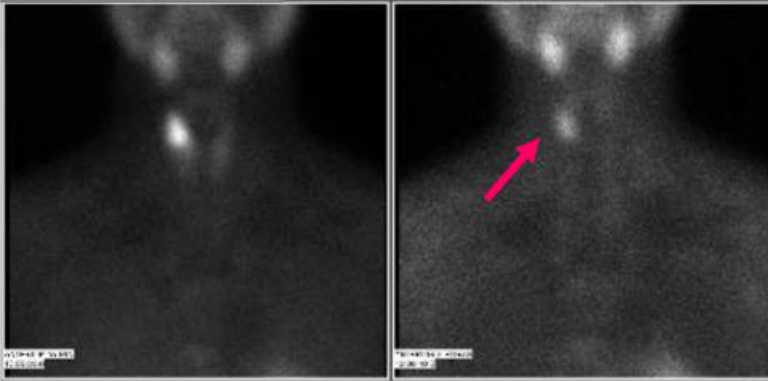


Coronal y sagital T1 sg con contraste

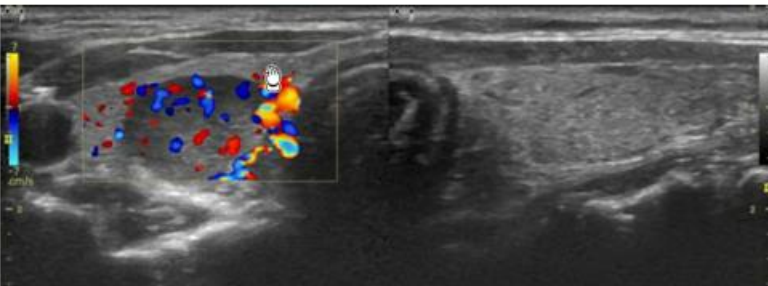
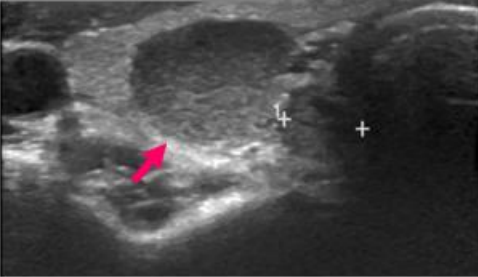


## Caso 7.

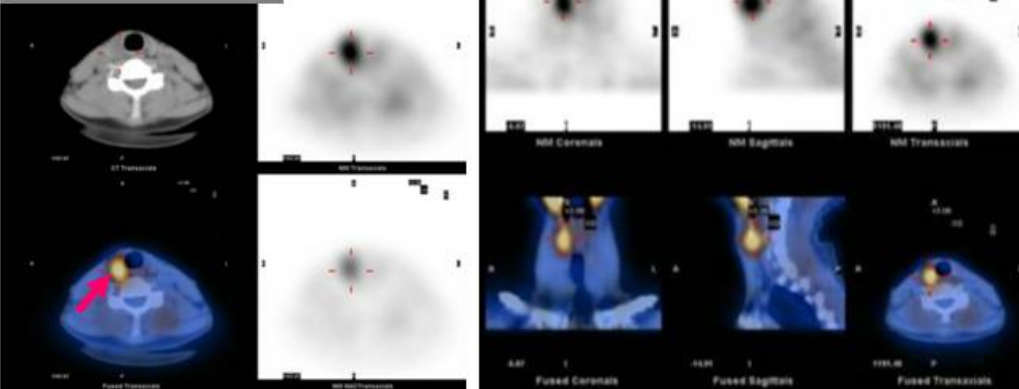
### Gammagrafía



### Ecografía



### Gammagrafía

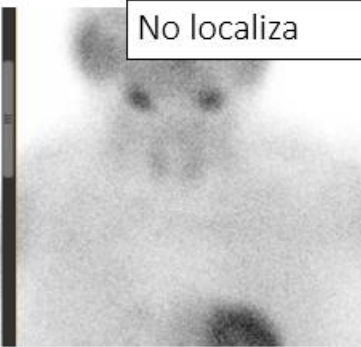


Caso 8.

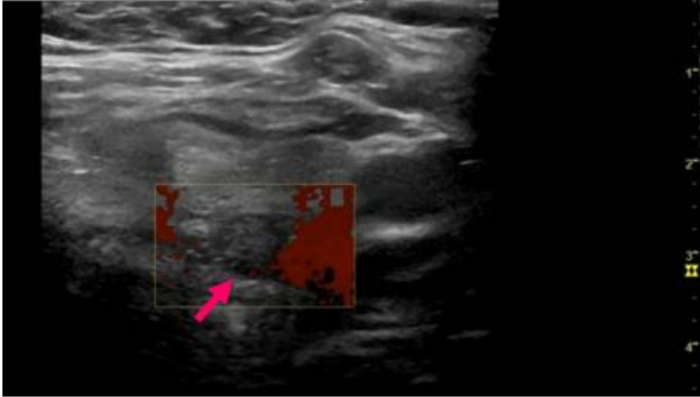
Gammagrafía



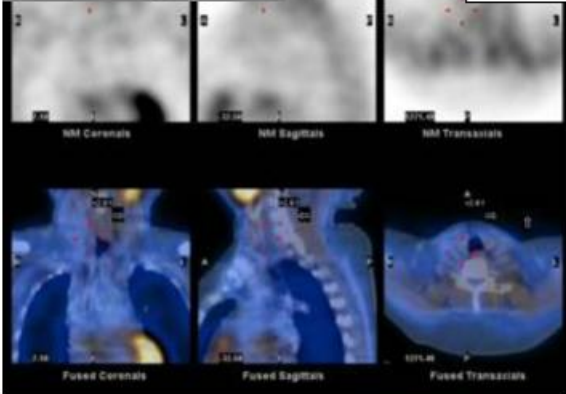
No localiza



Ecografía

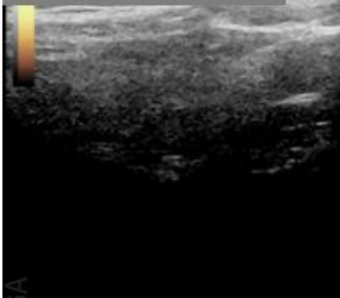


Gammagrafía



No localiza

CEUS

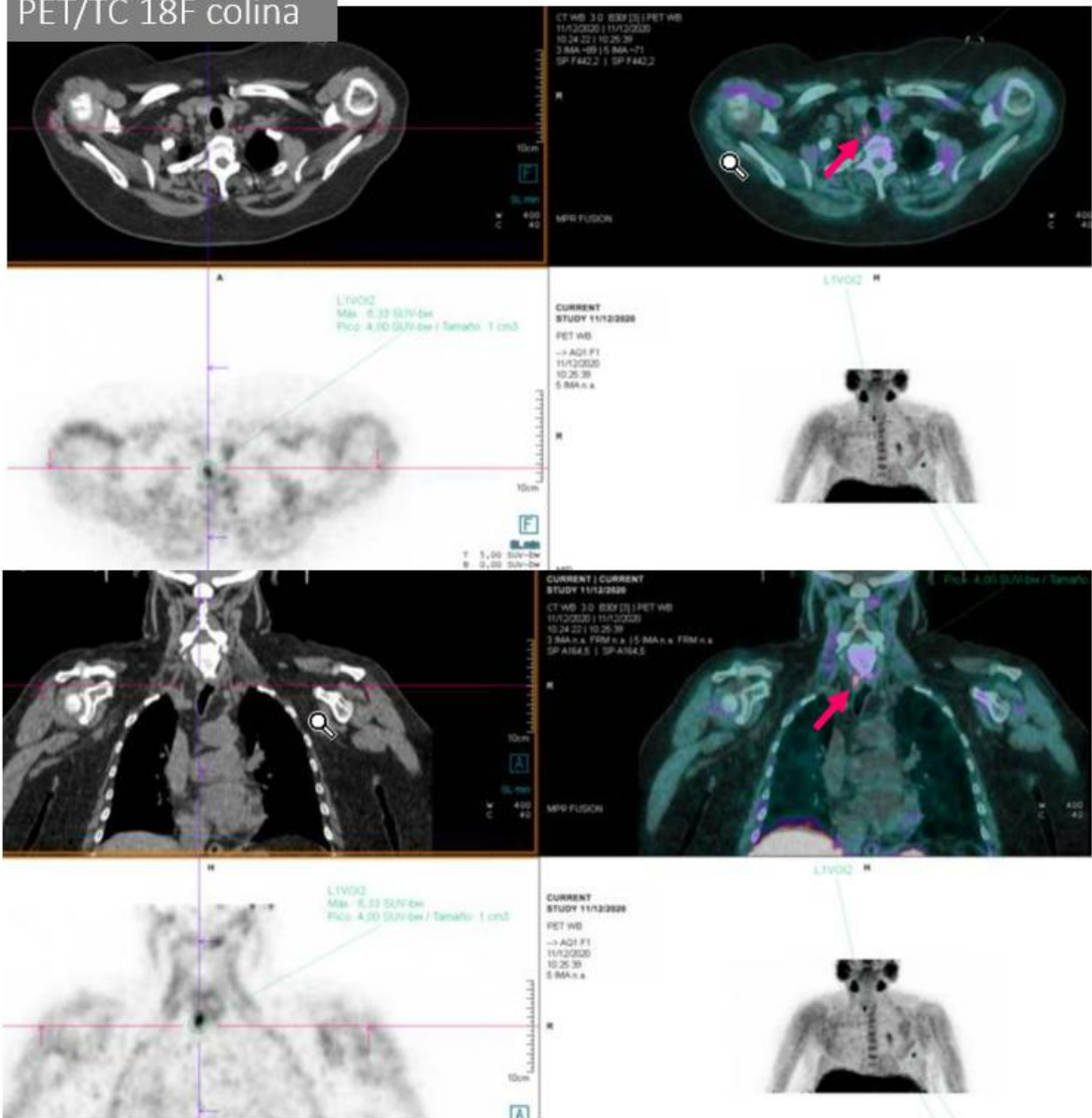


No localiza



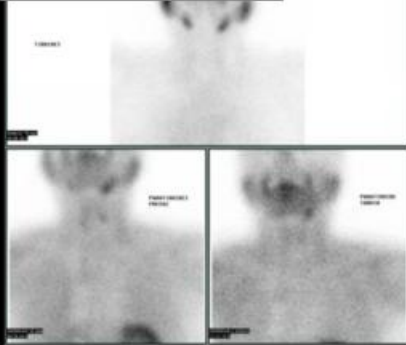
# Caso 8. Continuación

## PET/TC 18F colina

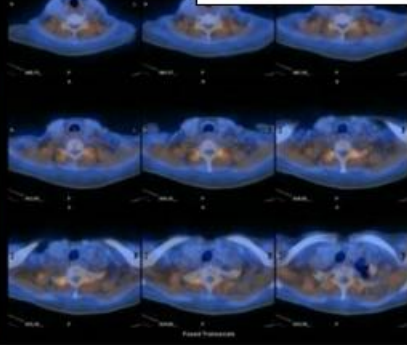


Caso 9.

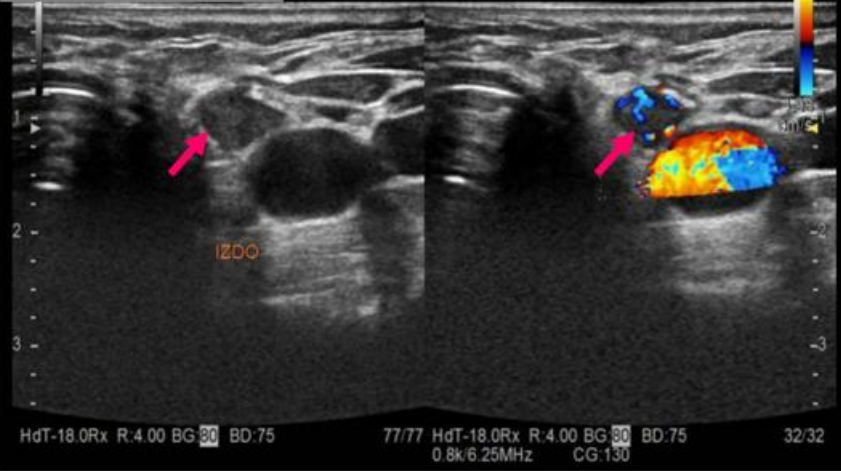
Gammagrafía



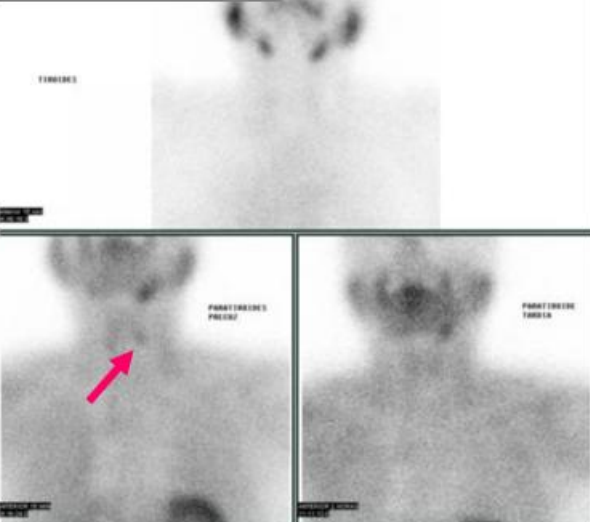
No localiza



Ecografía

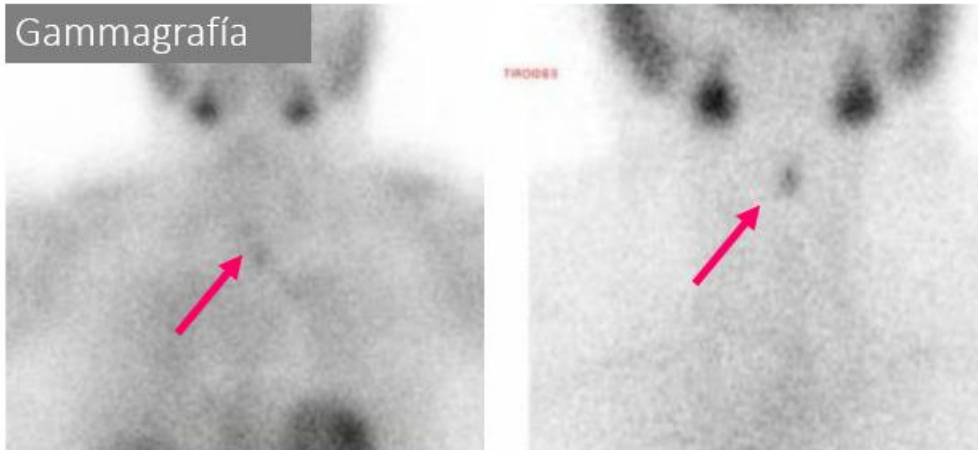


Gammagrafía

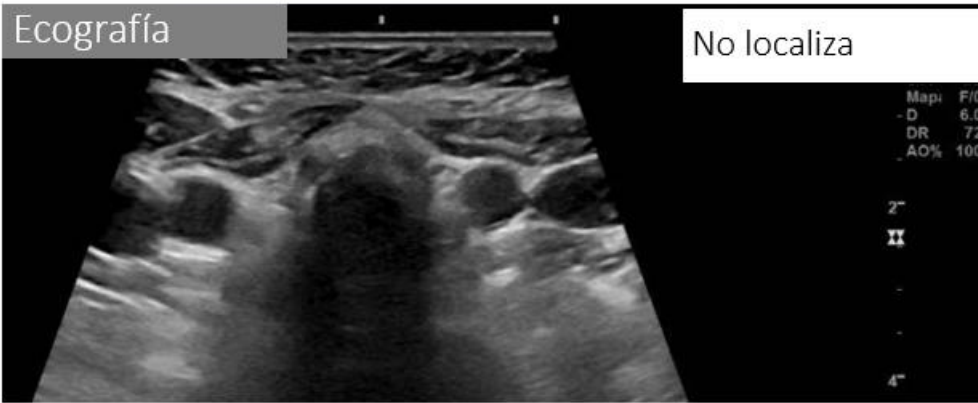


Caso 10.

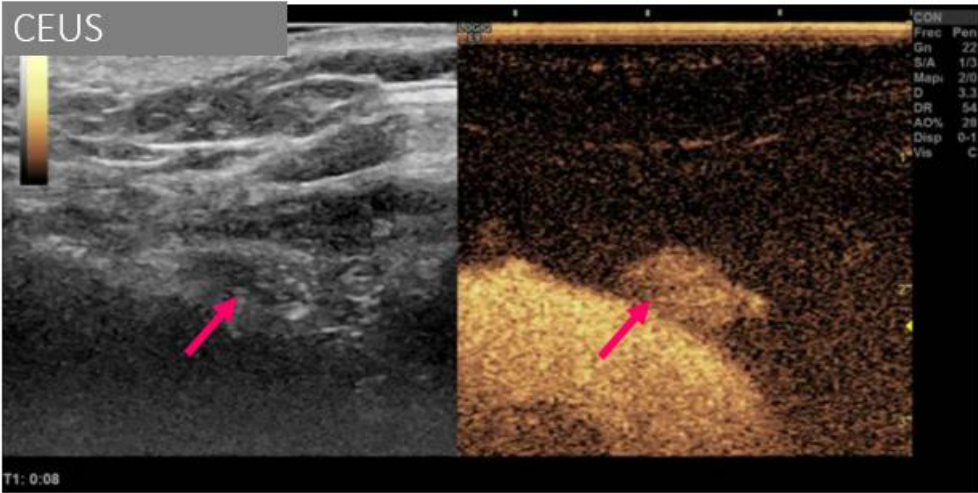
Gammagrafía



Ecografía

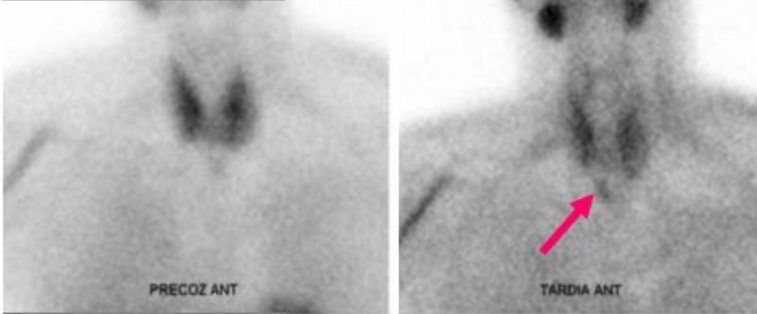


CEUS



Caso 11.

Gammagrafía

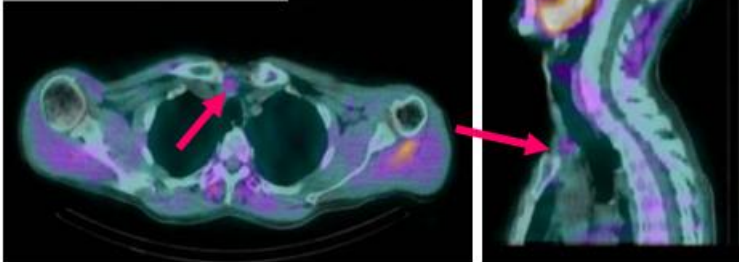


Ecografía

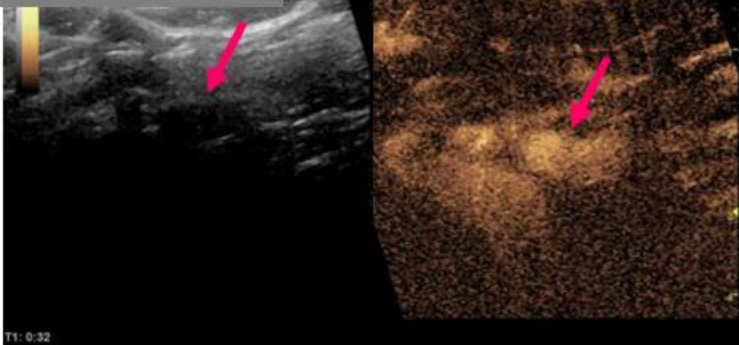


No localiza

Gammagrafía



CEUS

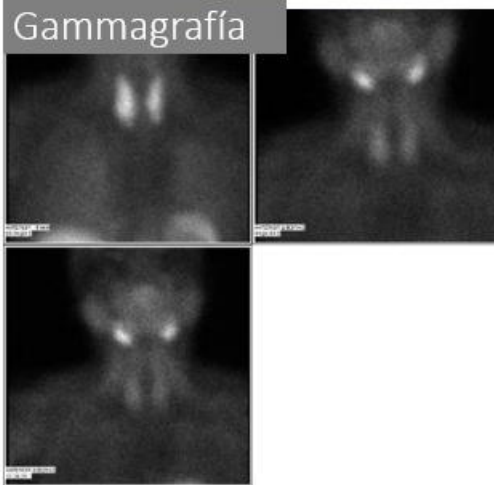


Caso 12.

Ecografía

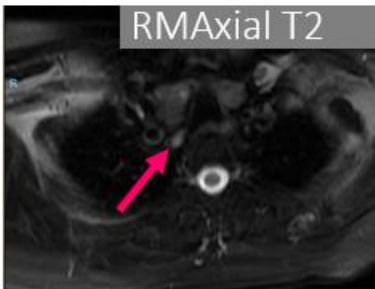


Gammagrafía

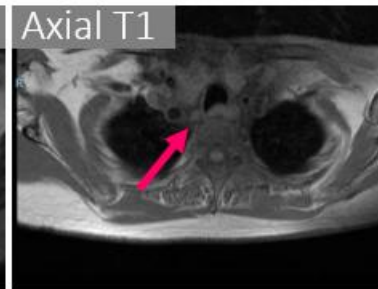


No localiza

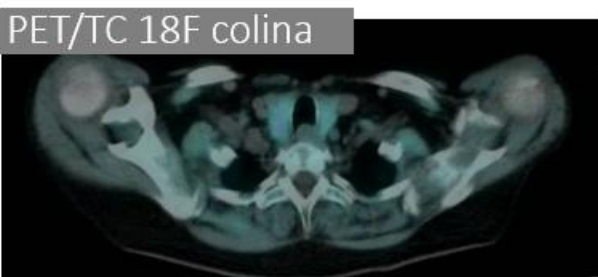
RMAxial T2



Axial T1

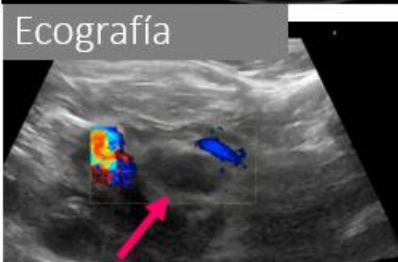


PET/TC 18F colina

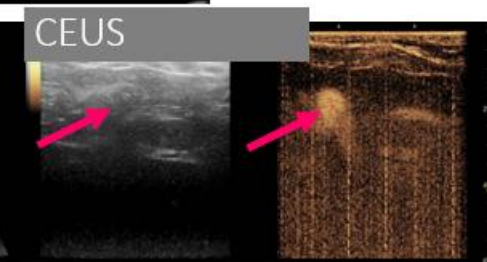


No localiza

Ecografía

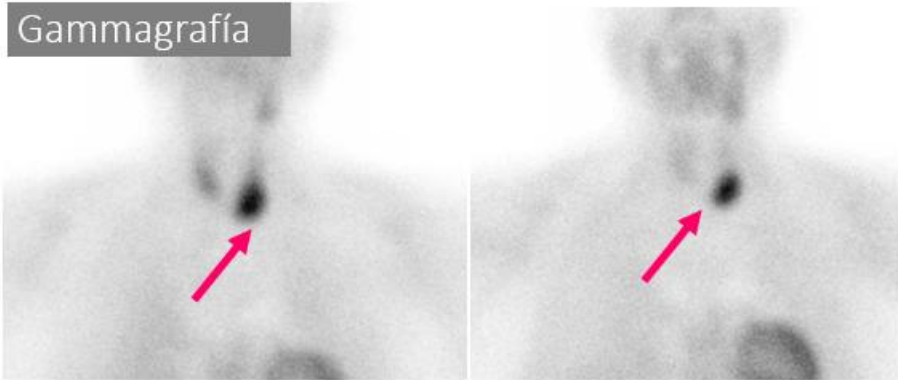


CEUS

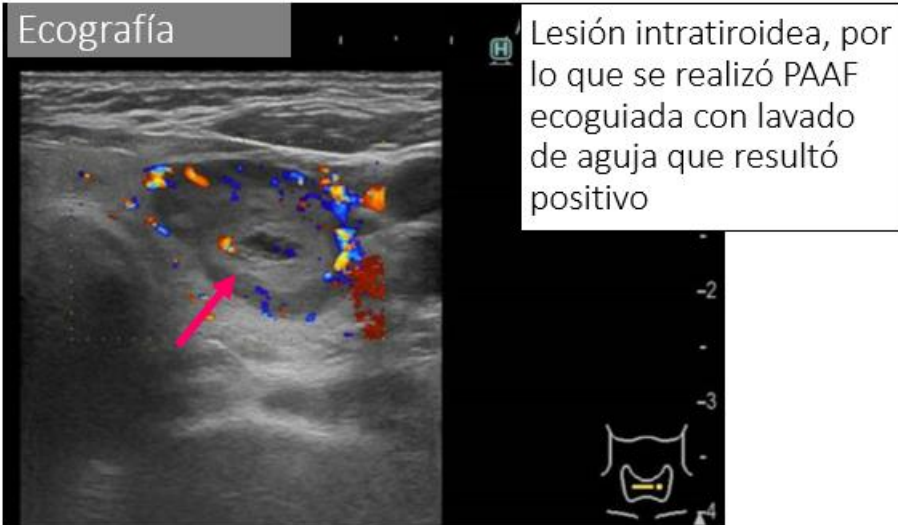


Caso 13.

Gammagrafía



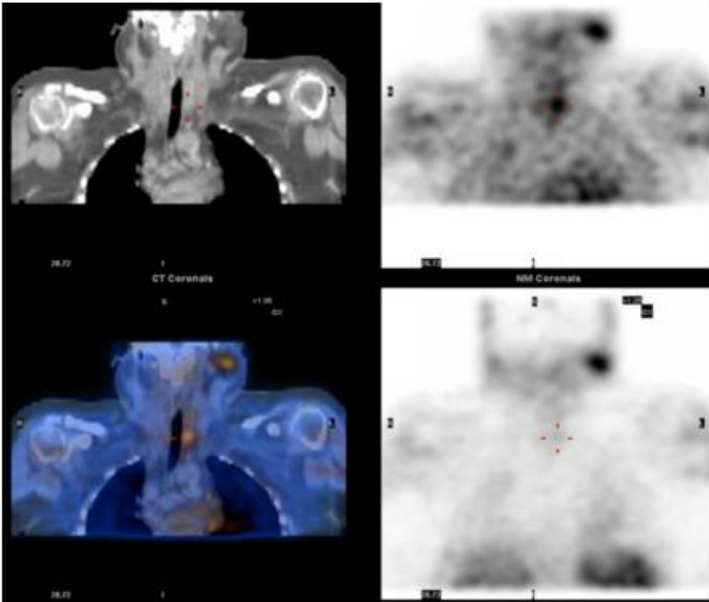
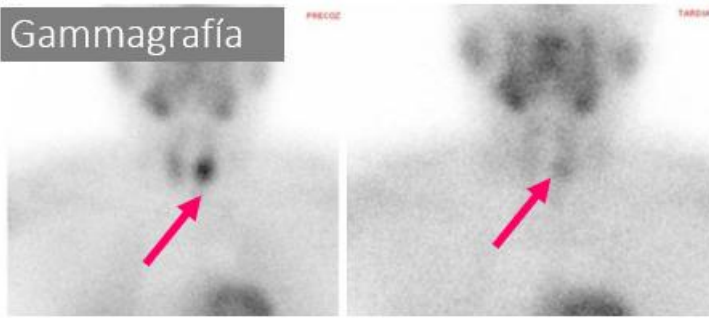
Ecografía



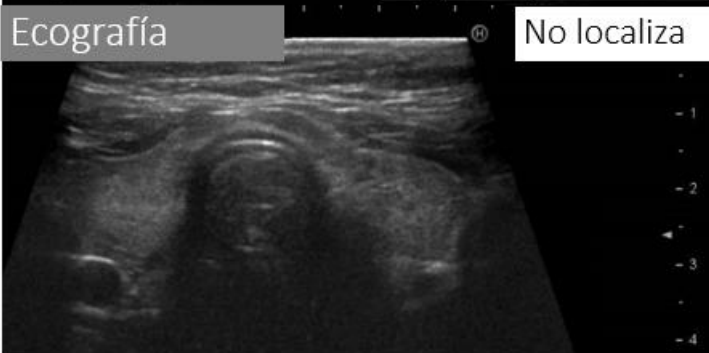
Lesión intratiroidea, por lo que se realizó PAAF ecoguiada con lavado de aguja que resultó positivo

Caso 14.

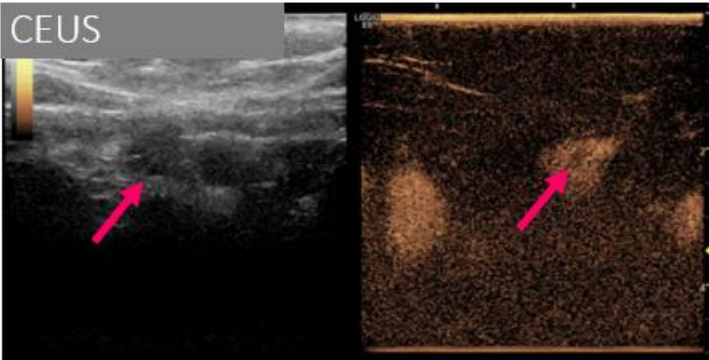
Gammagrafía



Ecografía

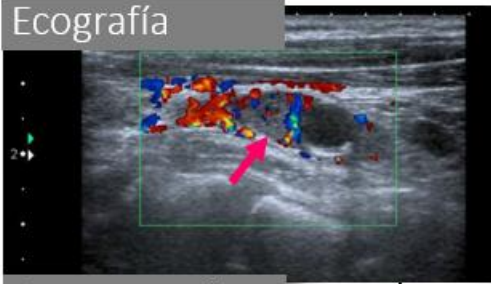


CEUS

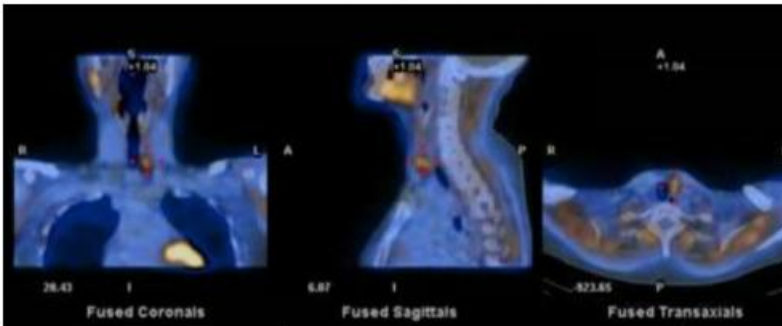
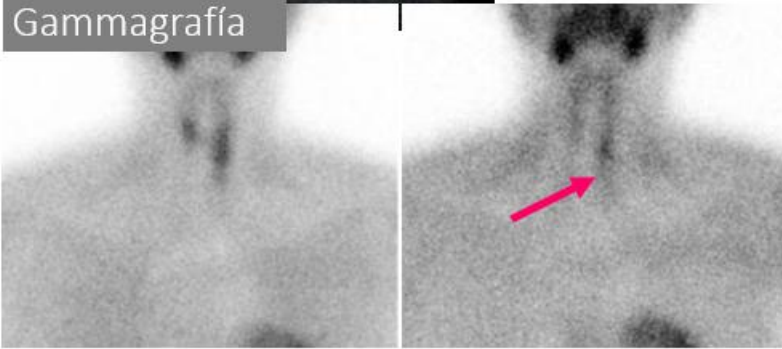


Caso 15.

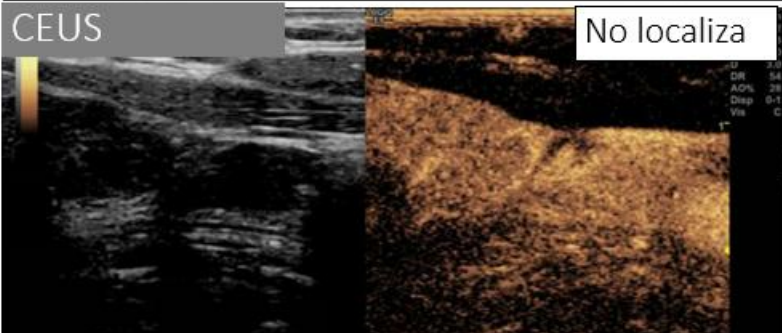
Ecografía



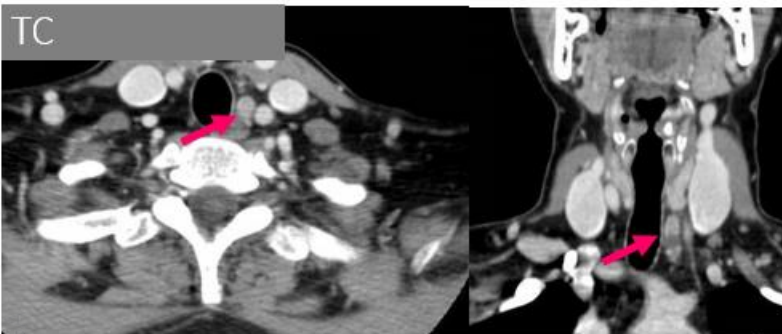
Gammagrafía



CEUS

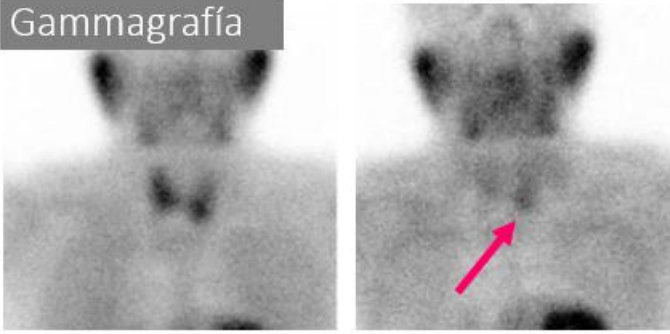


TC



Caso 16.

Gammagrafía



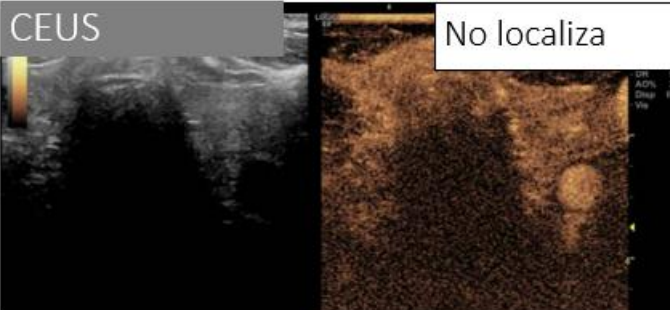
Ecografía

No localiza

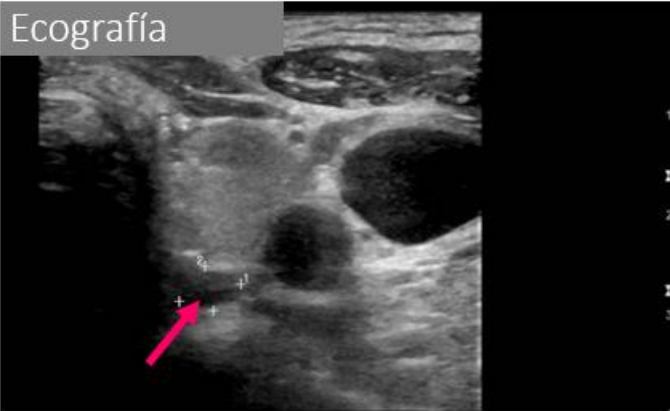


CEUS

No localiza

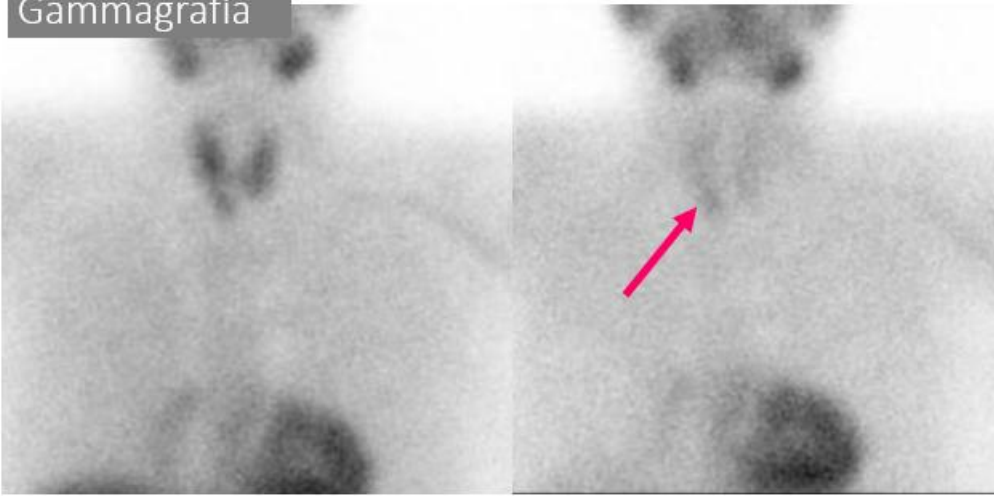


Ecografía



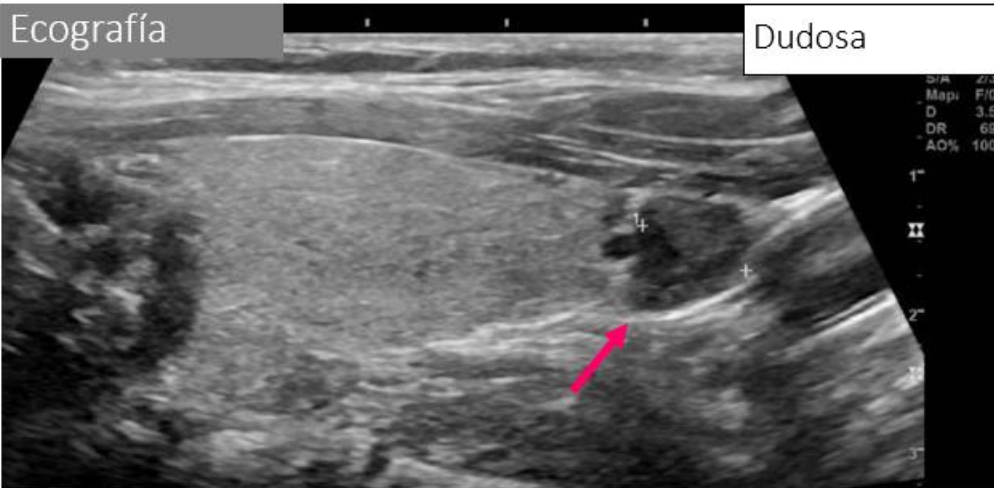
Caso 17.

Gammagrafia

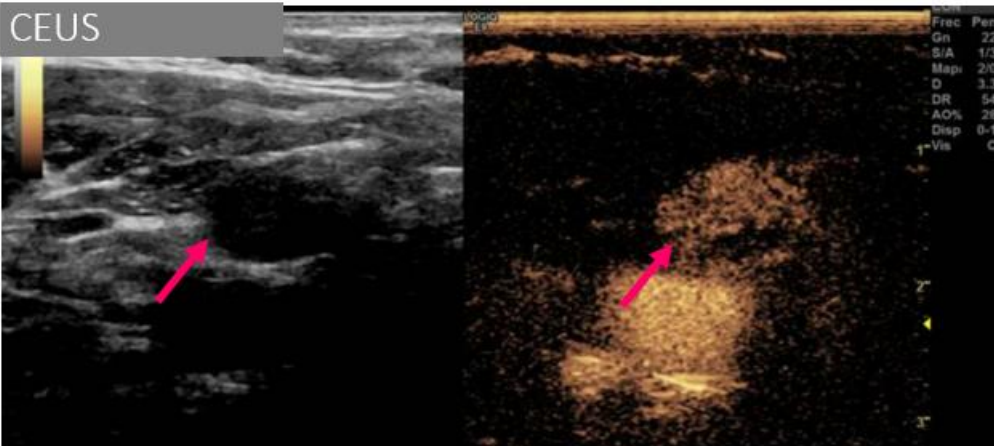


Ecografía

Dudosa

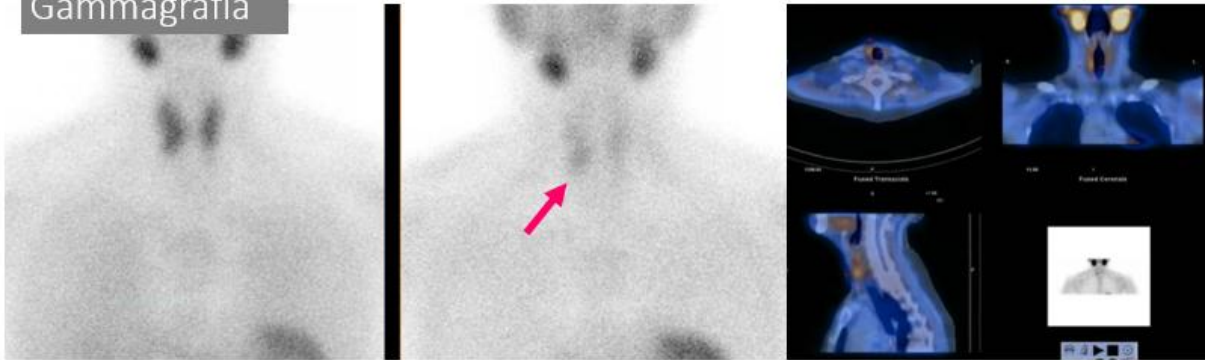


CEUS



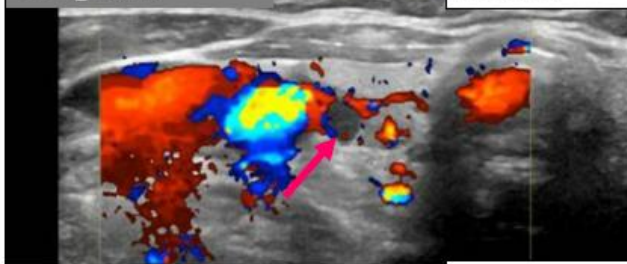
Caso 18.

Gammagrafía



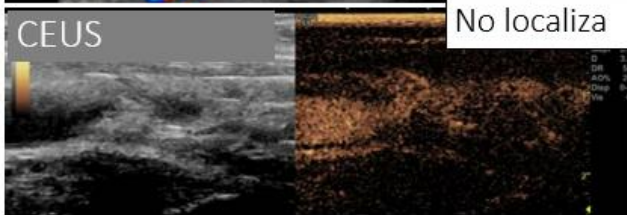
Ecografía

Dudosa



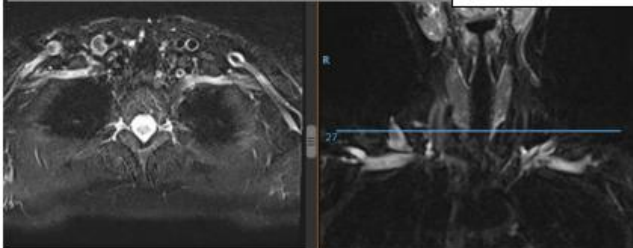
CEUS

No localiza

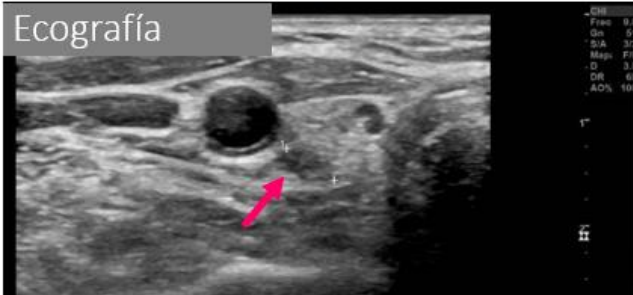


RM Axial y coronal T2 sg

No localiza

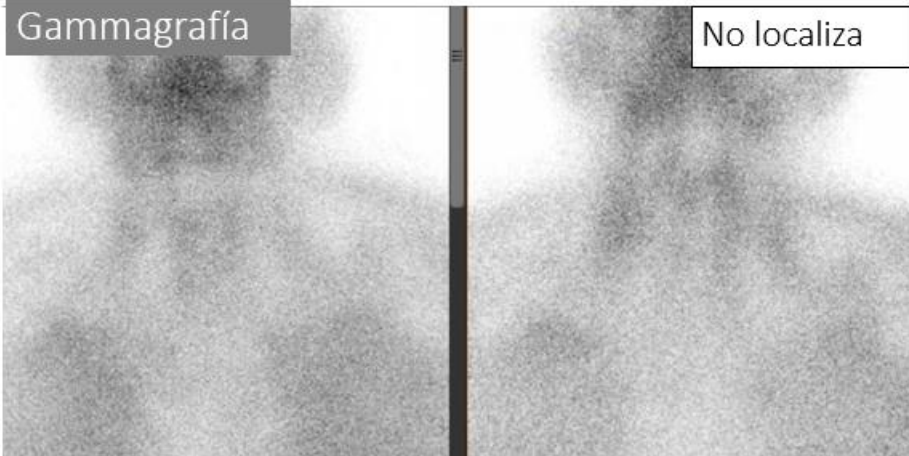


Ecografía

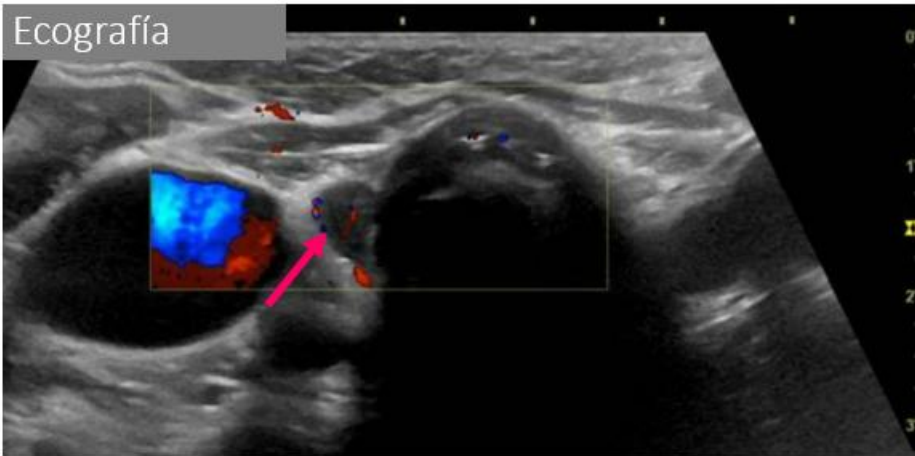


Caso 19.

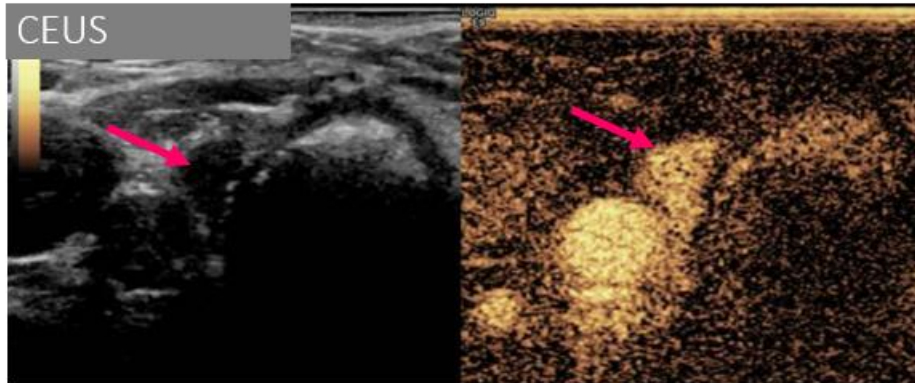
Gammagrafia



Ecografía

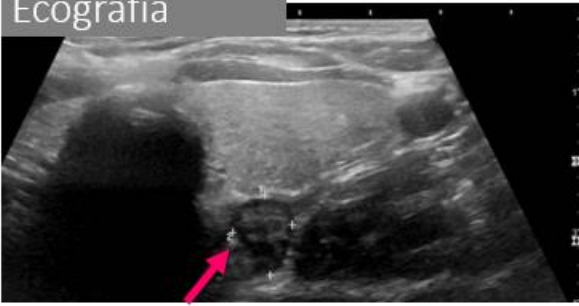


CEUS



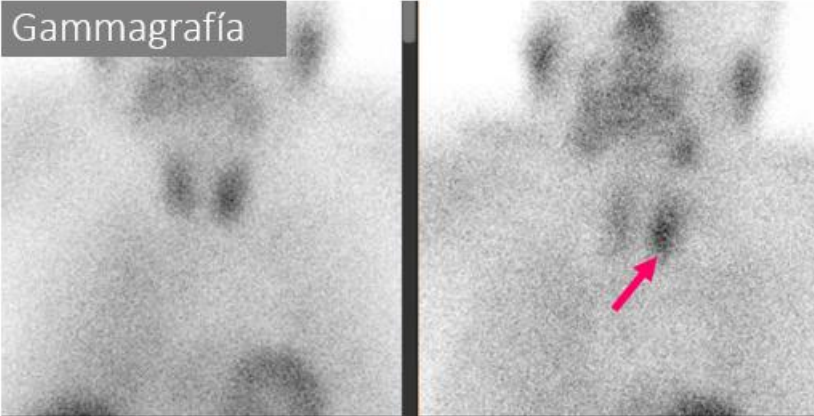
Caso 20.

Ecografía



Localiza superior izquierda

Gammagrafía

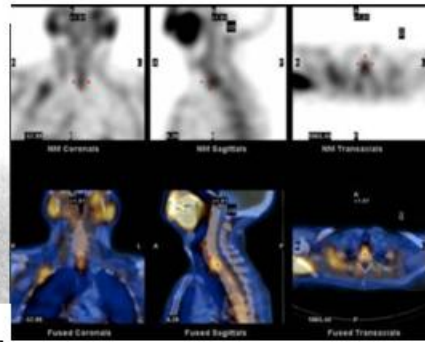
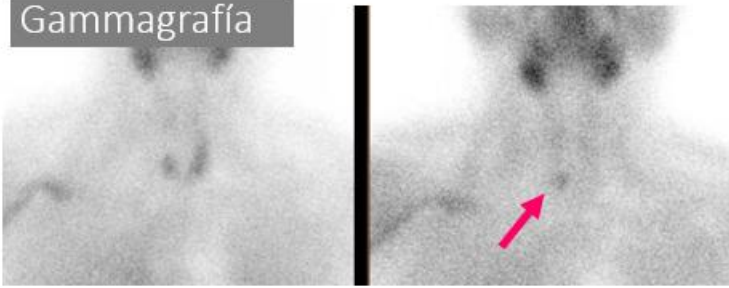


Localiza inferior izquierda

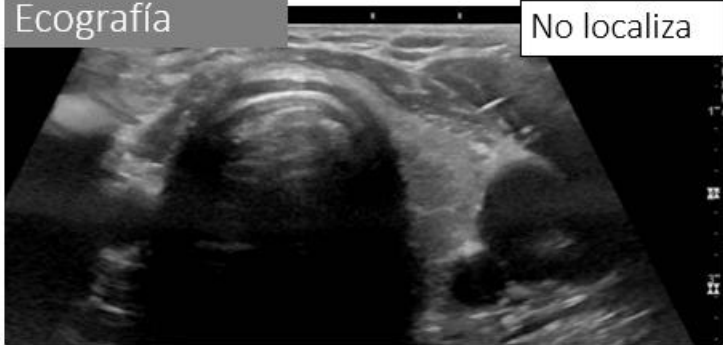
Finalmente fue superior izquierda

Caso 21.

Gammagrafía



Ecografía

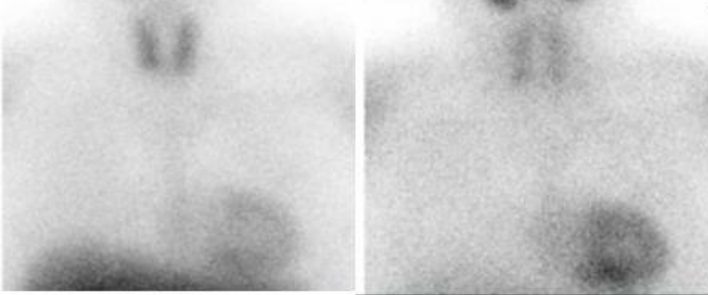


PET/TC 18F colina



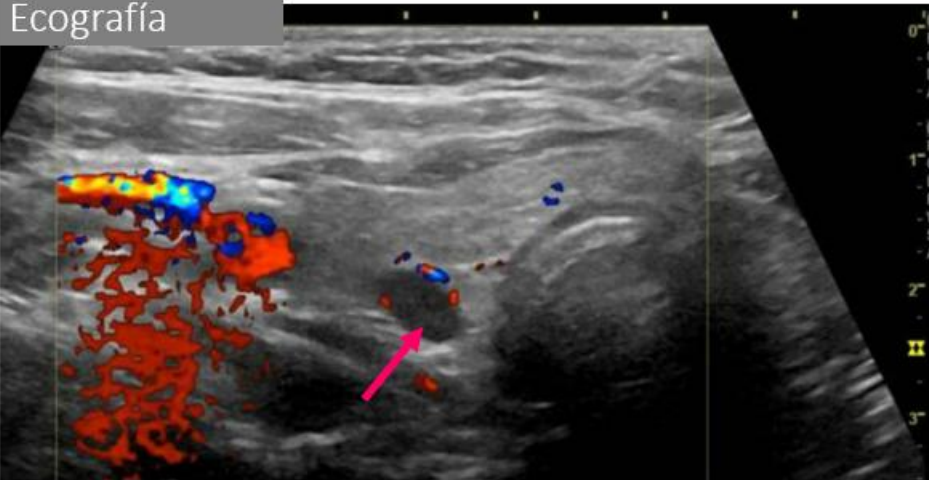
Caso 22.

Gammagrafía

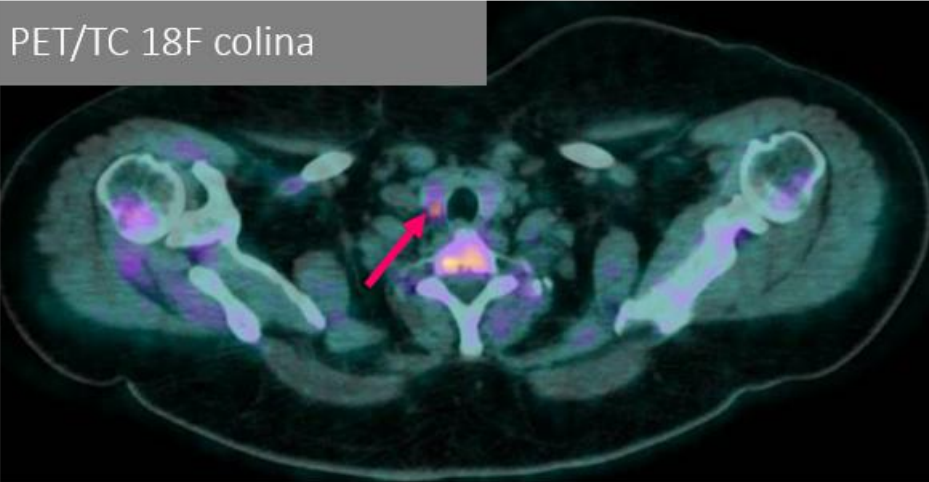


No localiza

Ecografía

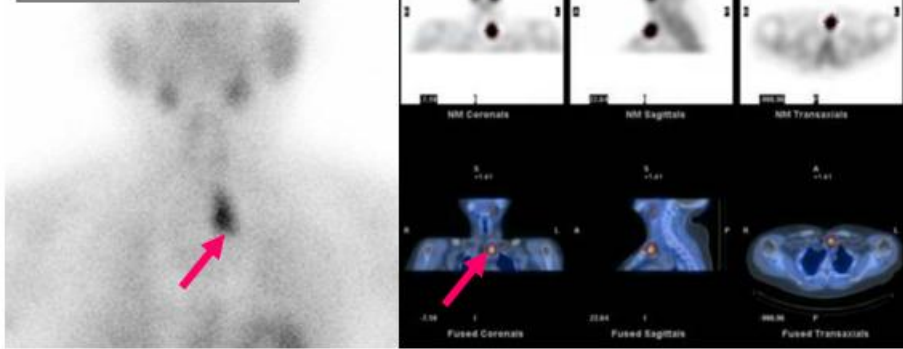


PET/TC 18F colina



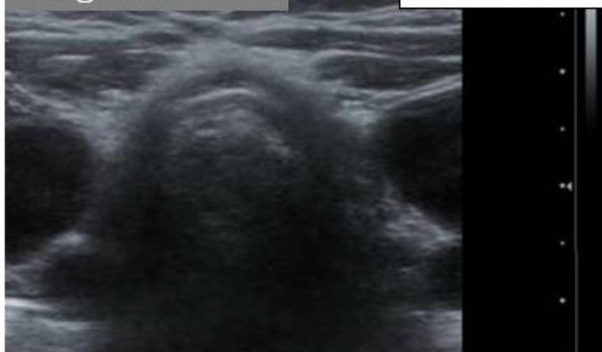
Caso 23.

Gammagrafía



Ecografía

No localiza

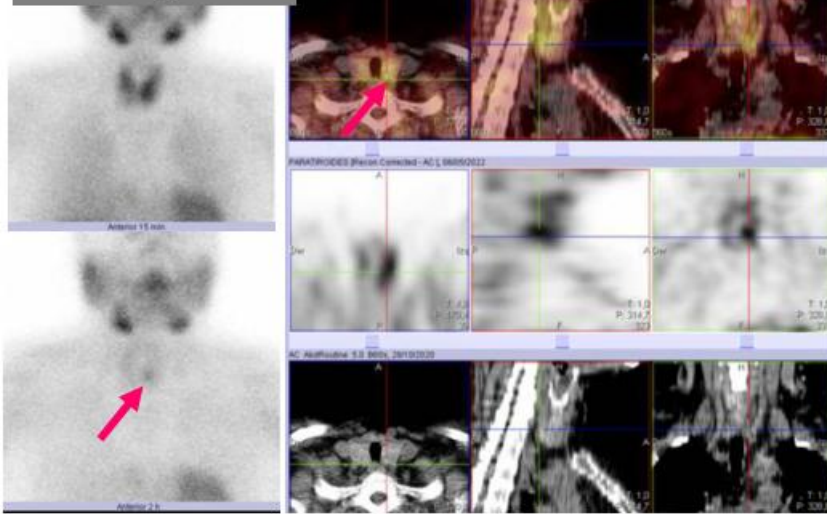


TC

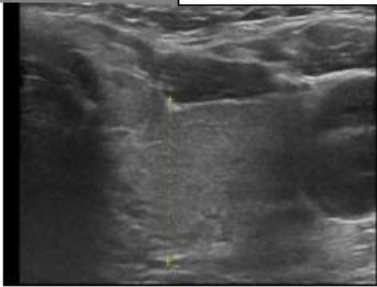


Caso 24.

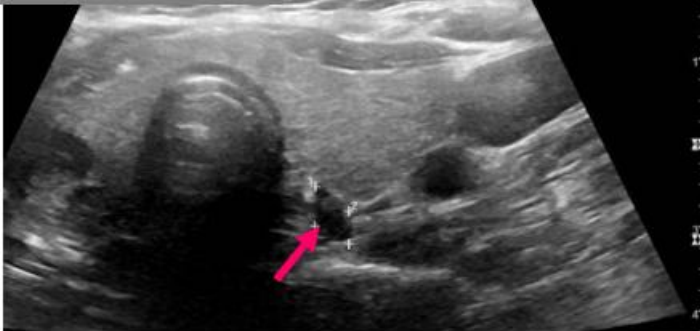
Gammagrafía



Ecografía No localiza

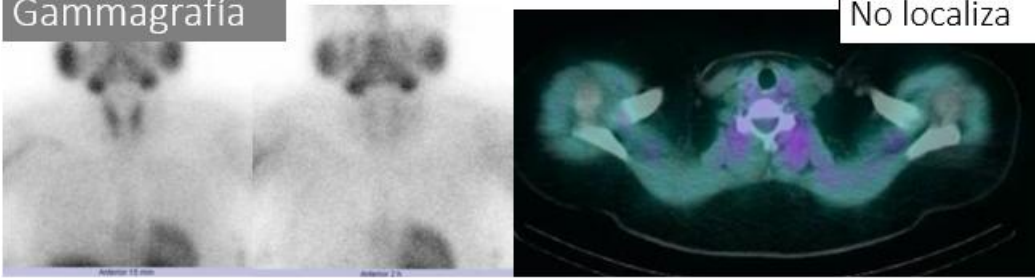


Ecografía



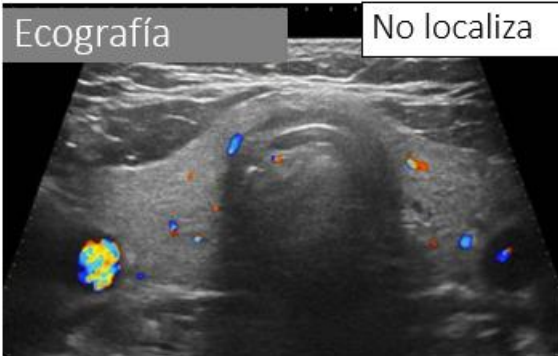
Caso 25.

Gammagrafía



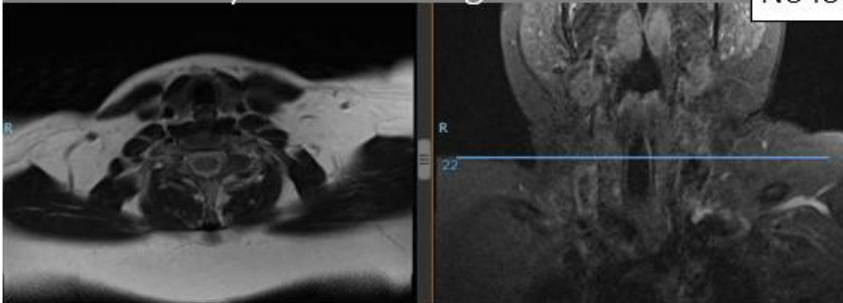
Ecografía

No localiza

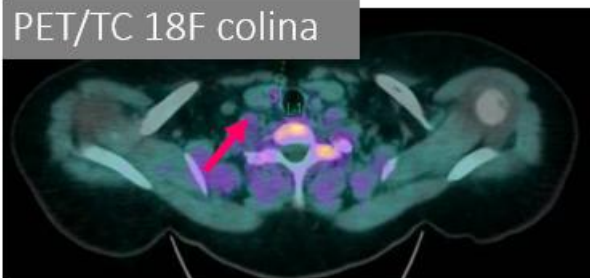


RM Axial T2 y coronal T1 sg con contraste

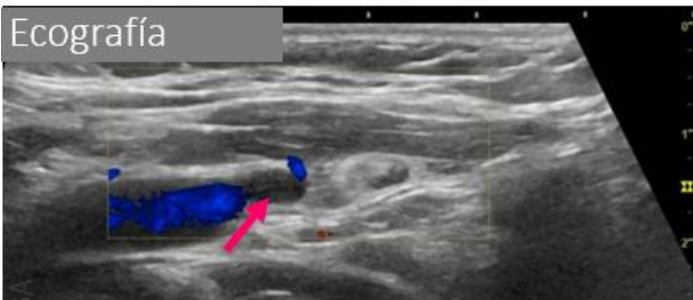
No localiza



PET/TC 18F colina



Ecografía

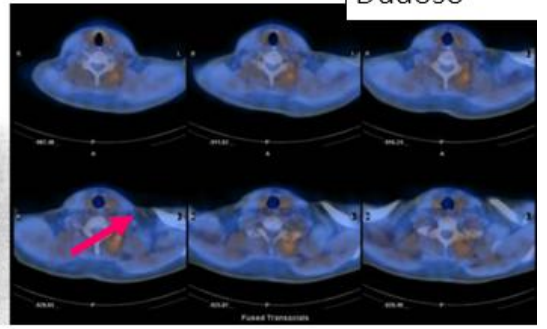


Caso 26.

Gammagrafía

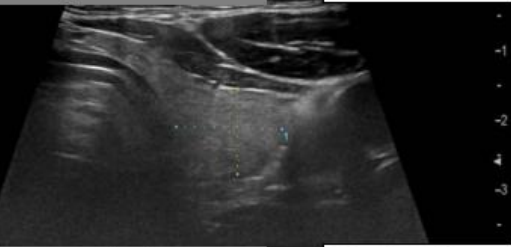


Dudoso



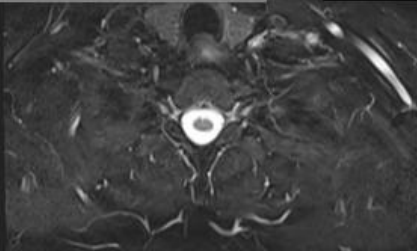
Ecografía

No localiza

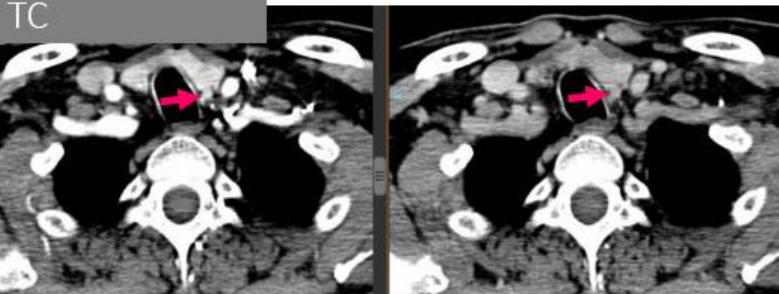


RM Axial T2 sg

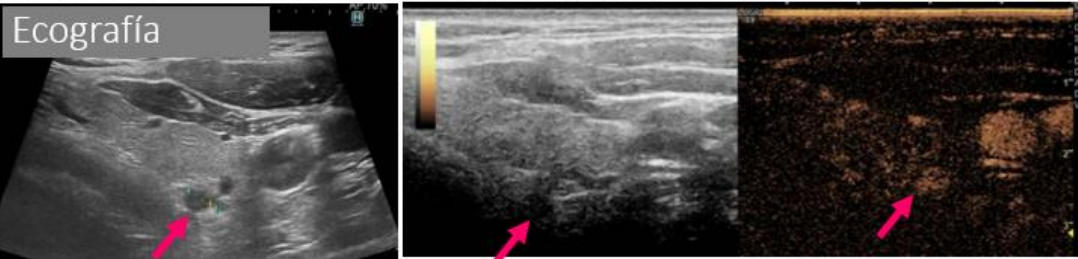
No localiza



TC

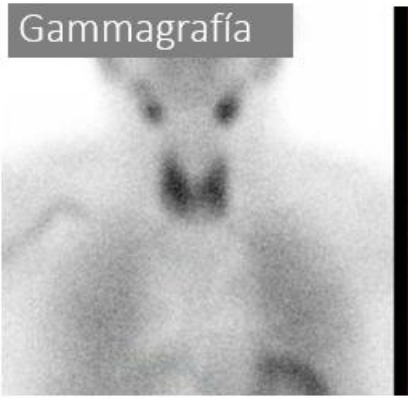


Ecografía

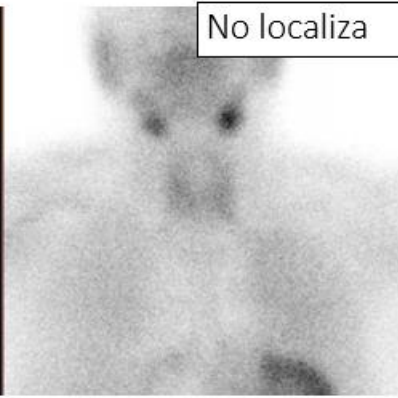


Caso 27.

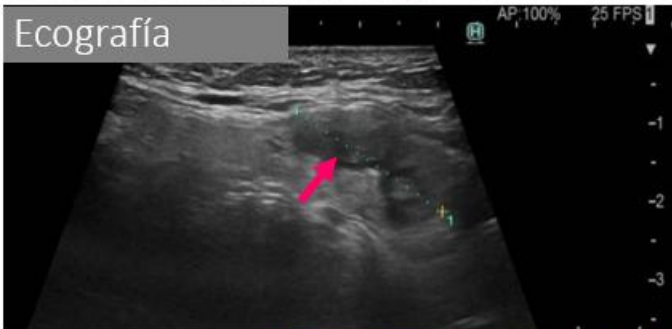
Gammagrafía



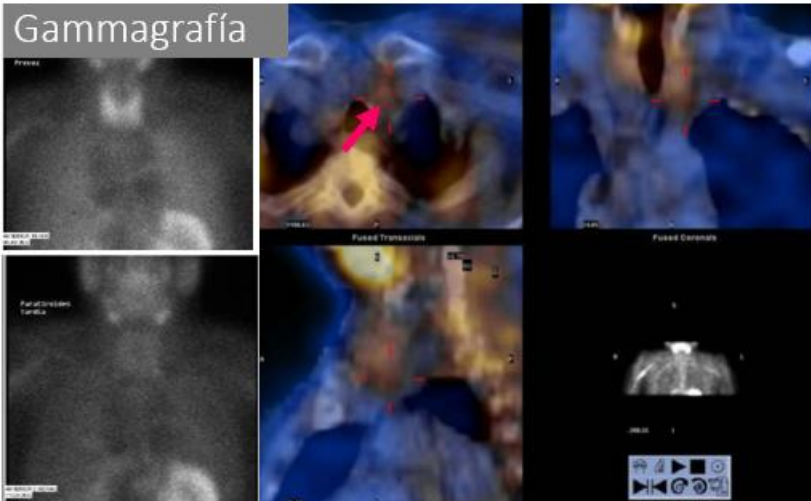
No localiza



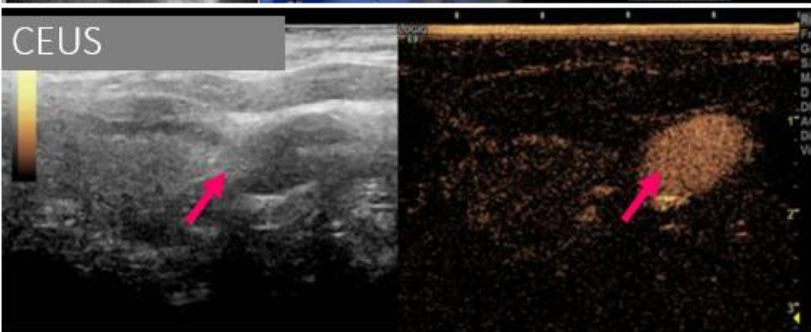
Ecografía



Gammagrafía

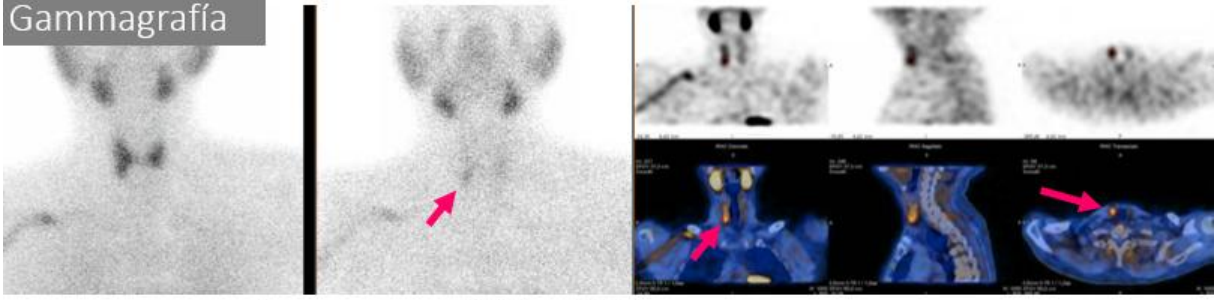


CEUS

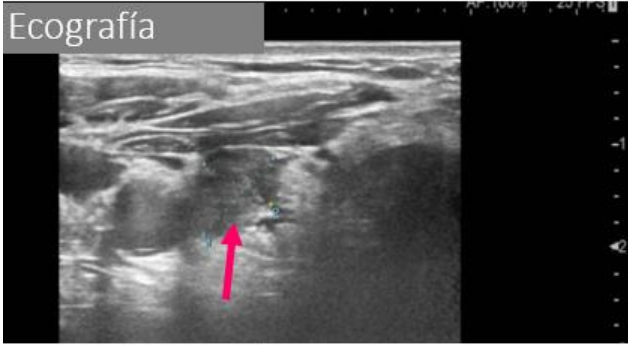


Caso 28.

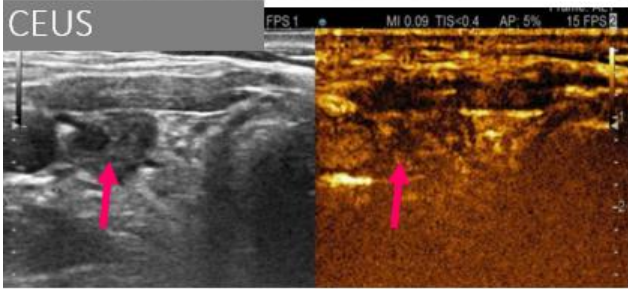
Gammagrafía



Ecografía

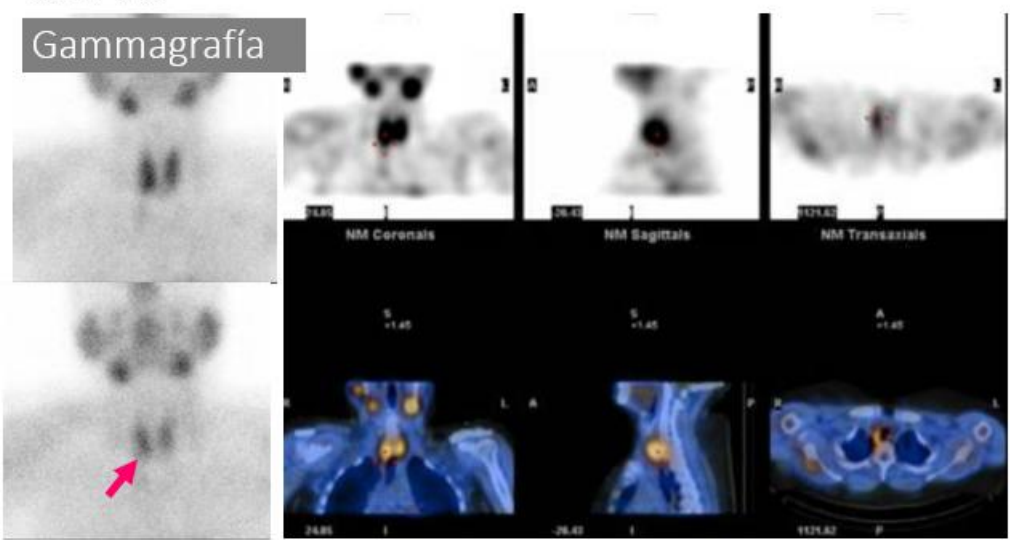


CEUS



Caso 29.

Gammagrafía



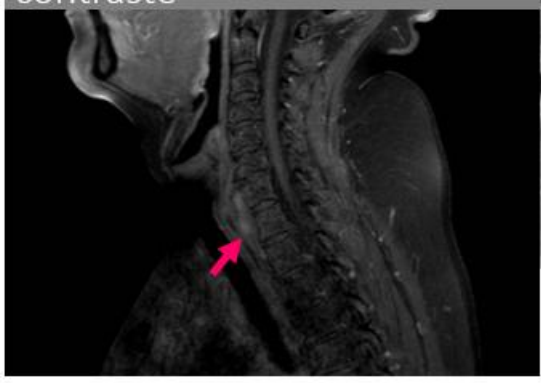
Ecografía

No localiza

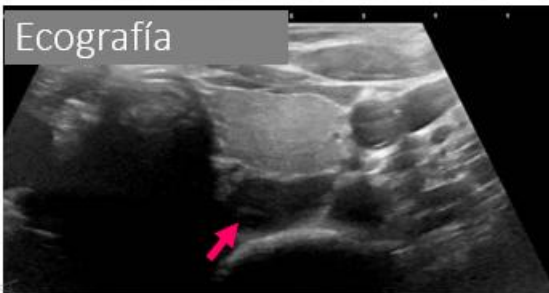


RM Sagital T1 sg con contraste

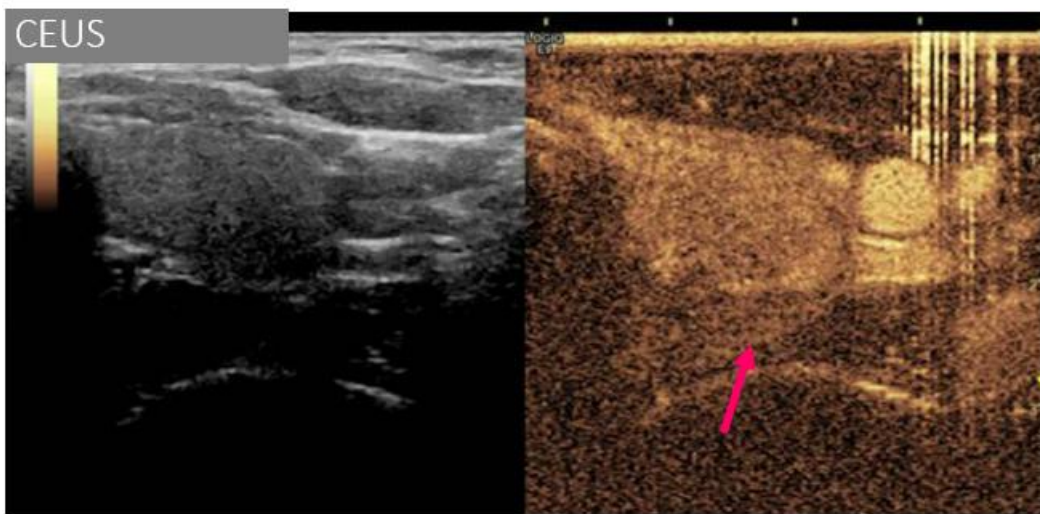
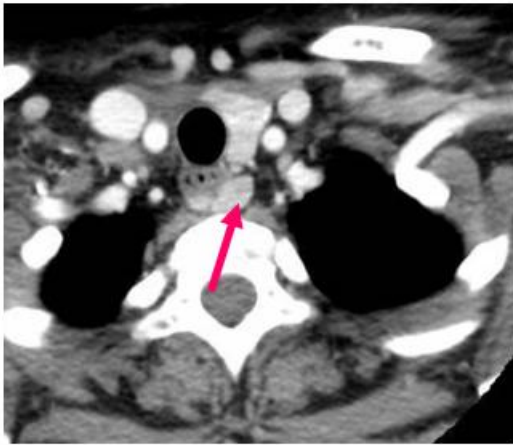
Axial T1 sg con contraste



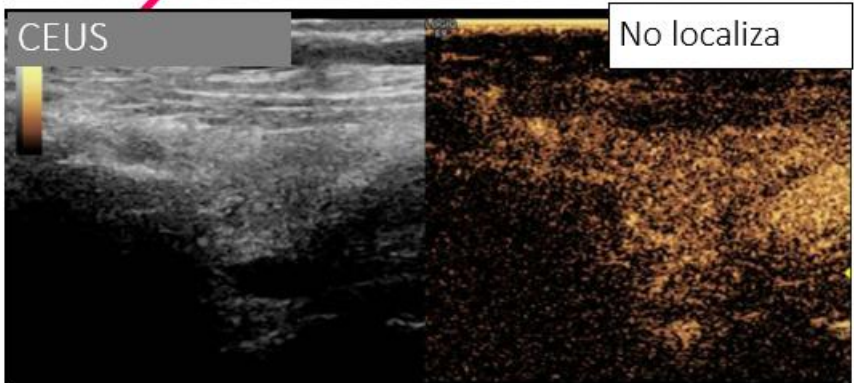
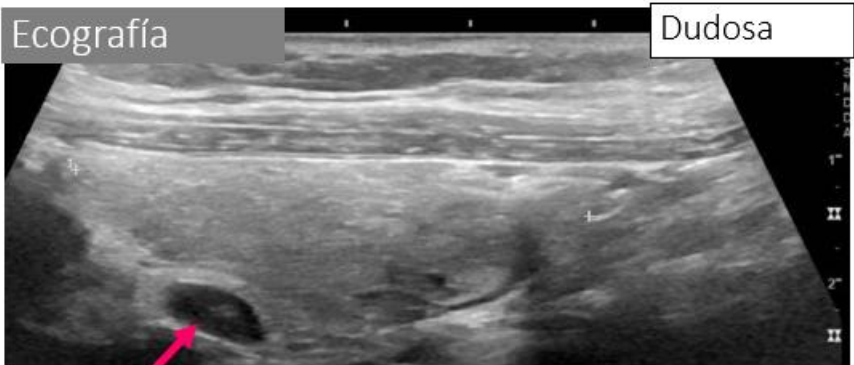
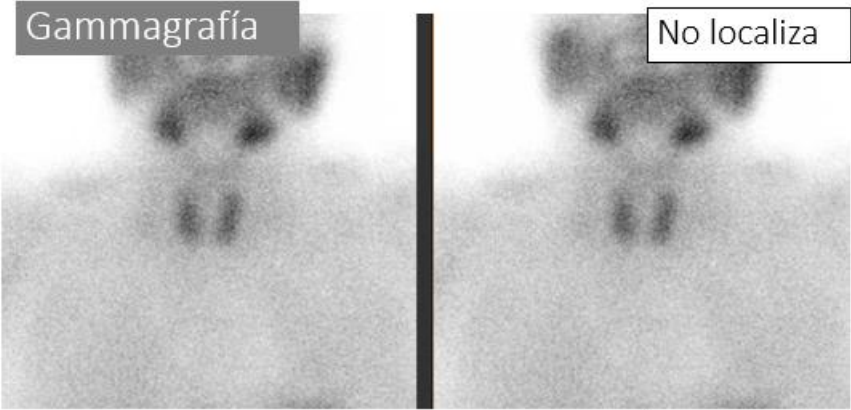
Ecografía



## Caso 29. Continuación



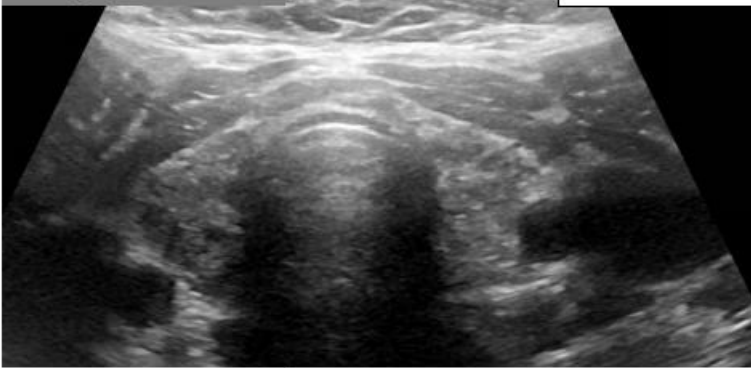
Caso 30.



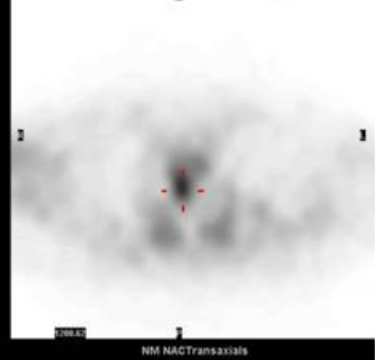
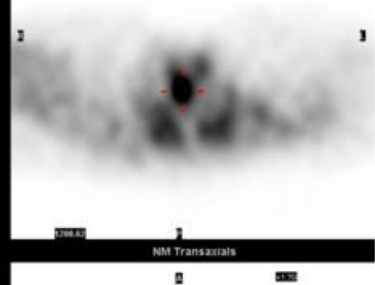
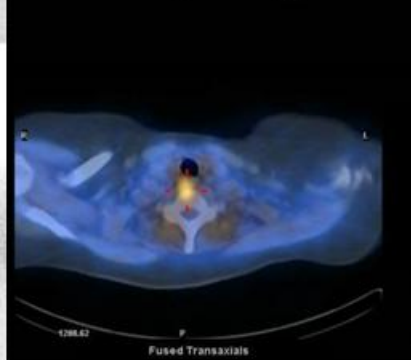
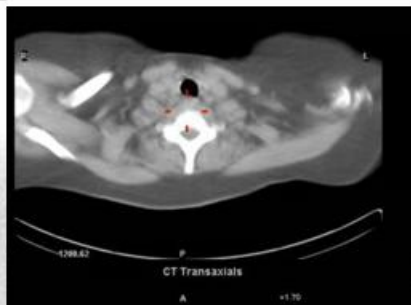
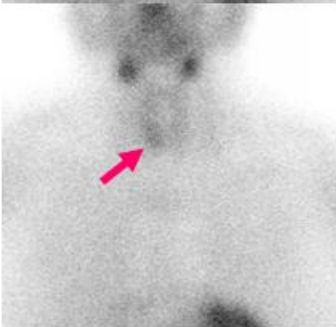
Caso 31.

Ecografía

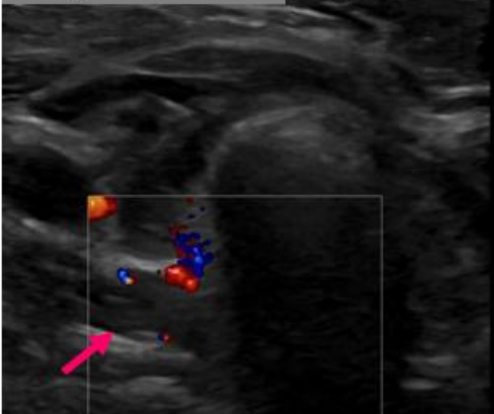
No localiza



Gammagrafía



Ecografía

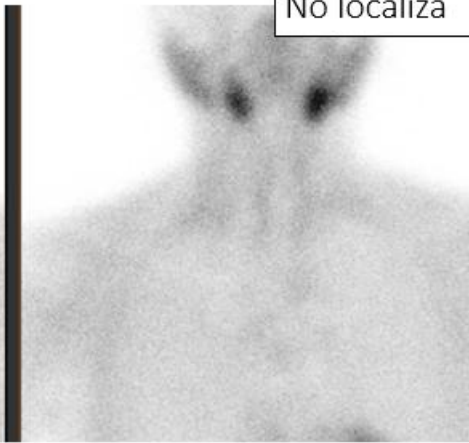


Caso 32.

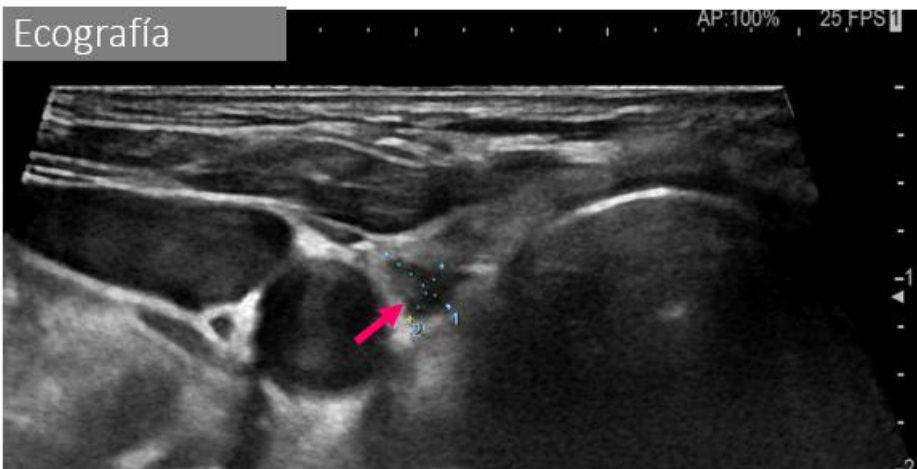
Gammagrafía



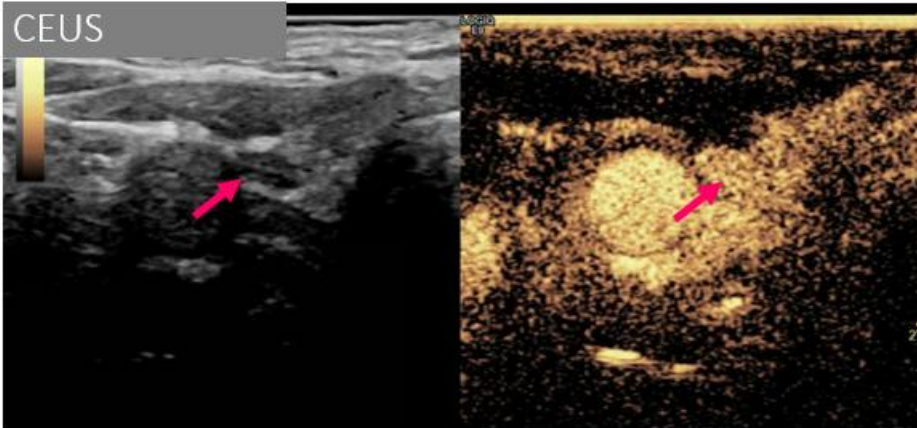
No localiza



Ecografía

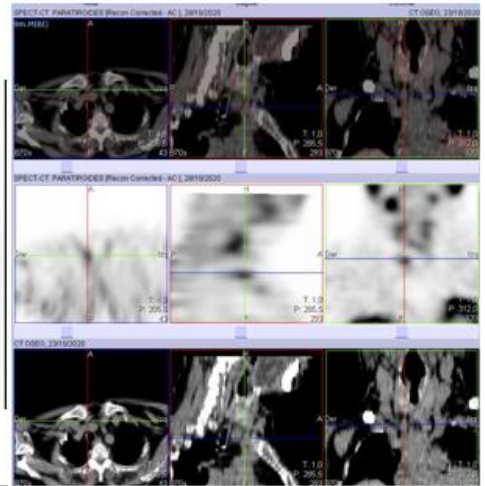
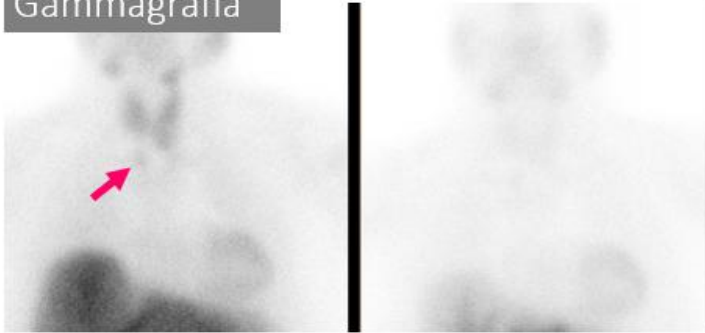


CEUS

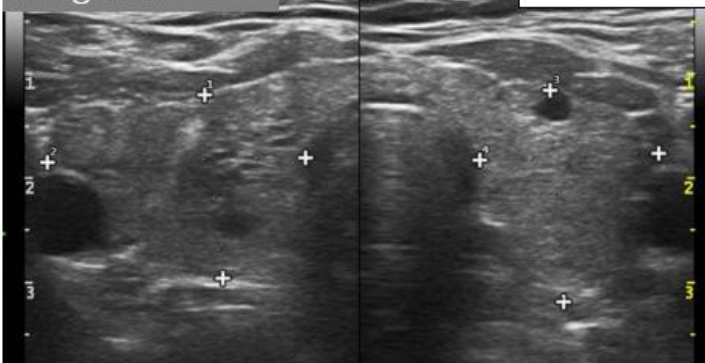


Caso 33.

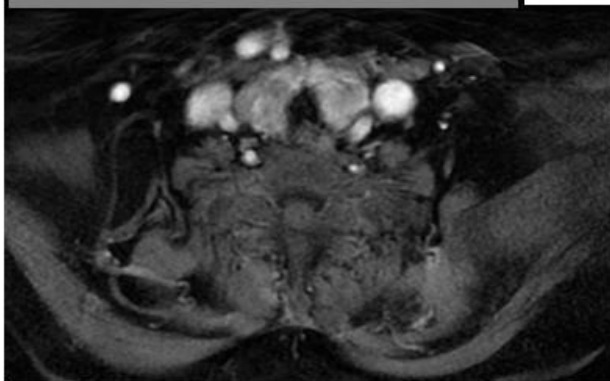
Gammagrafía



Ecografía

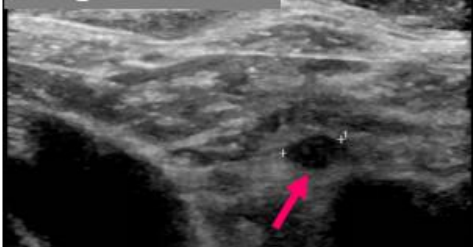


RM Axial T1 sg con contraste



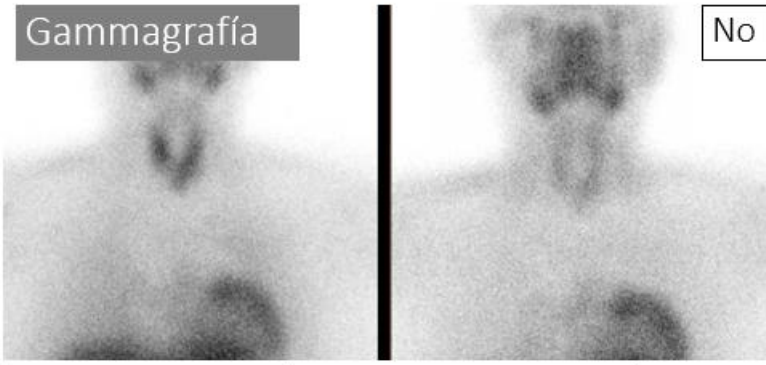
No localiza

Ecografía



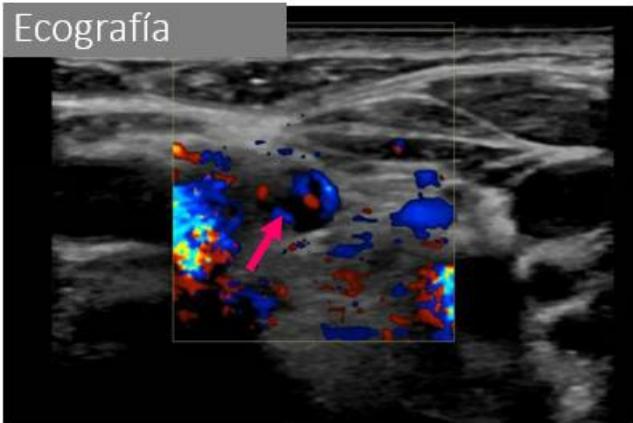
Caso 34.

Gammagrafía

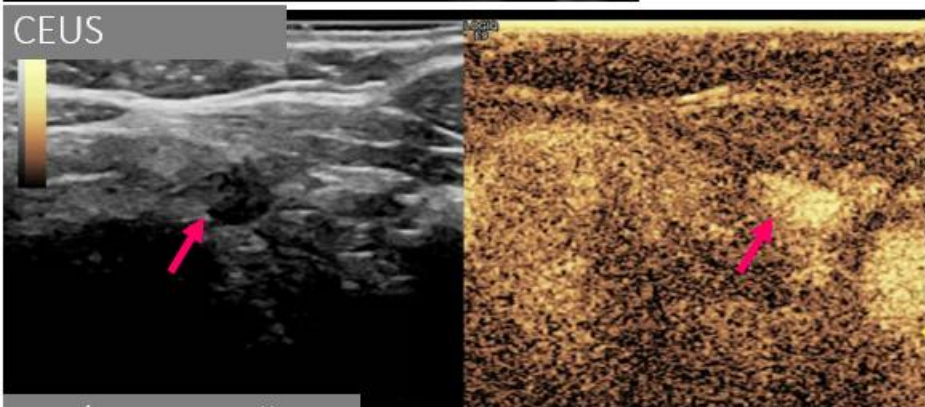


No localiza

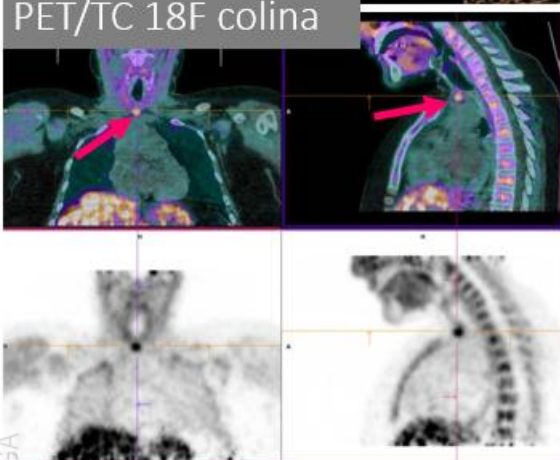
Ecografía



CEUS

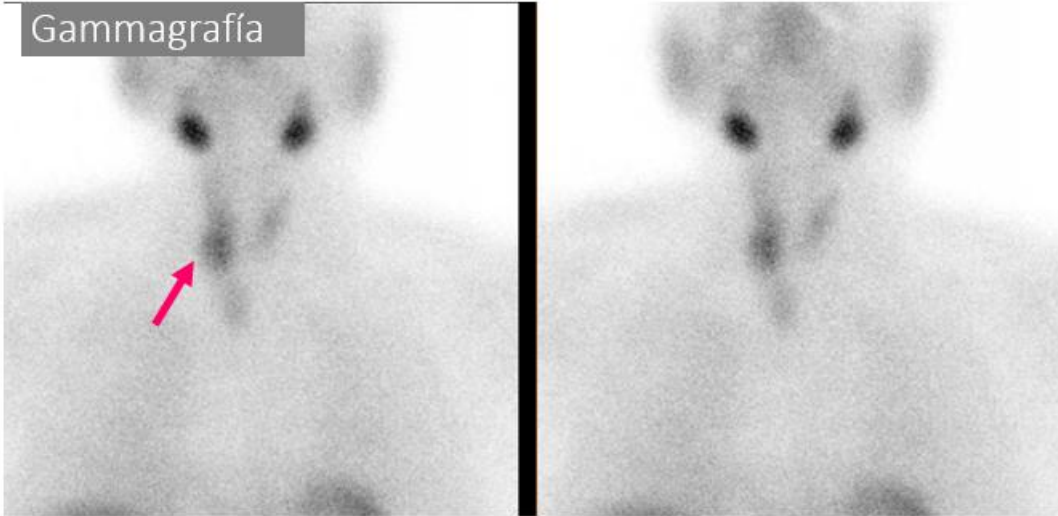


PET/TC 18F colina

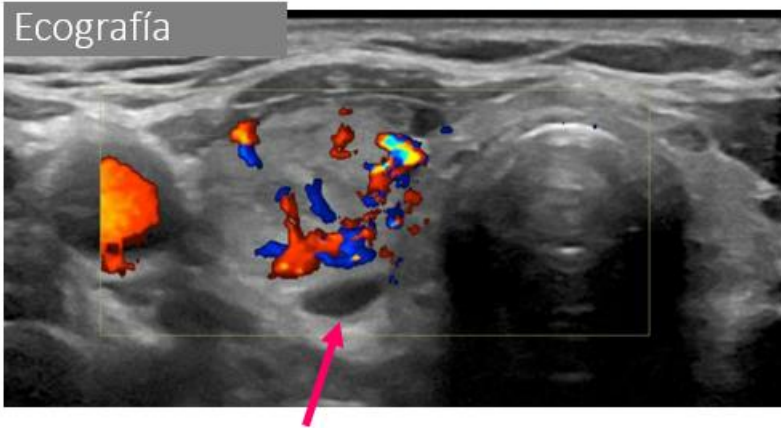


Caso 35.

Gammagrafía

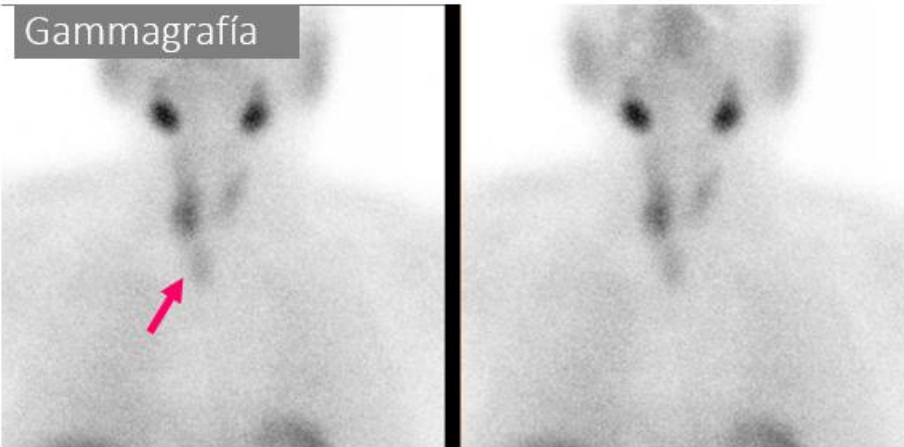


Ecografía

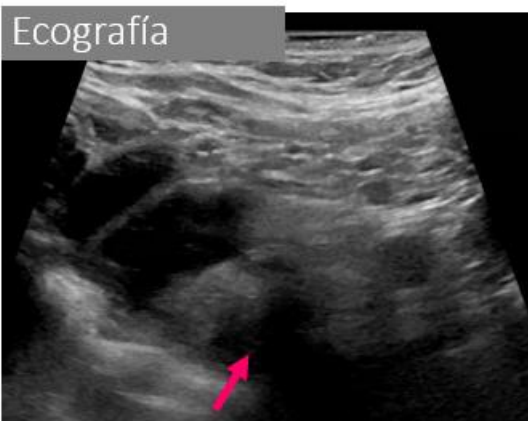


Caso 36.

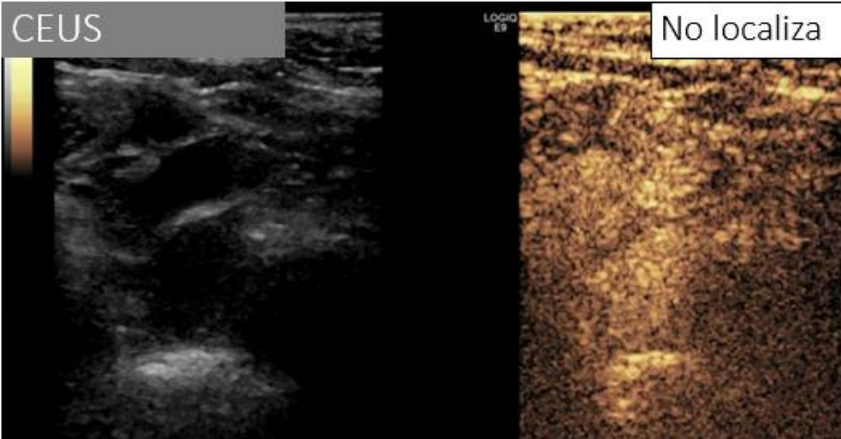
Gammagrafía



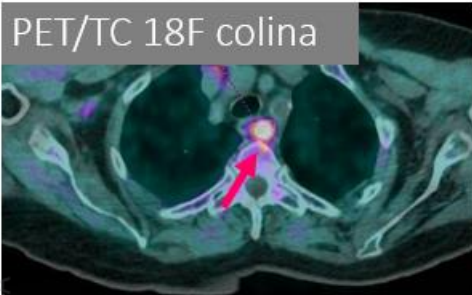
Ecografía



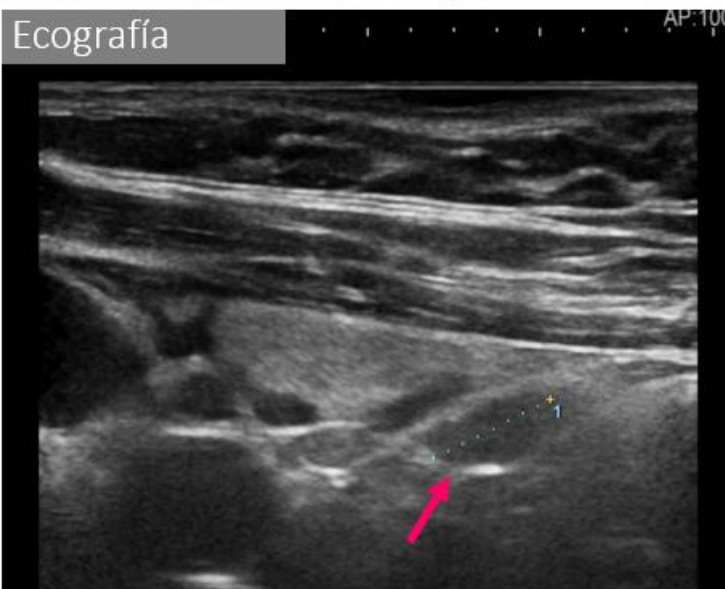
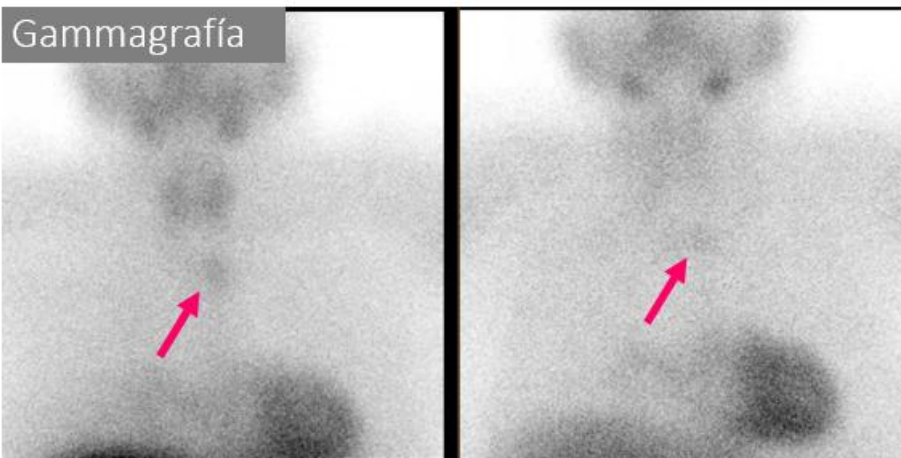
CEUS



PET/TC 18F colina

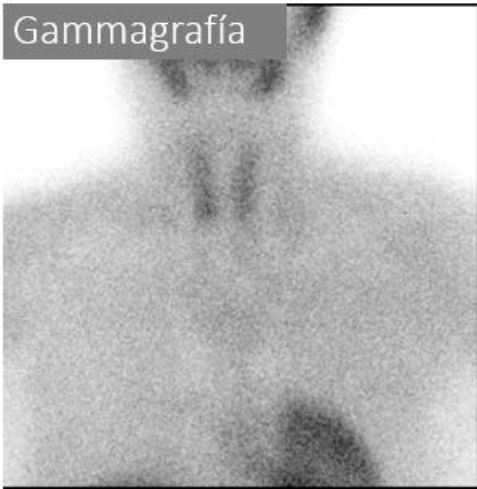


Caso 37.



Caso 38.

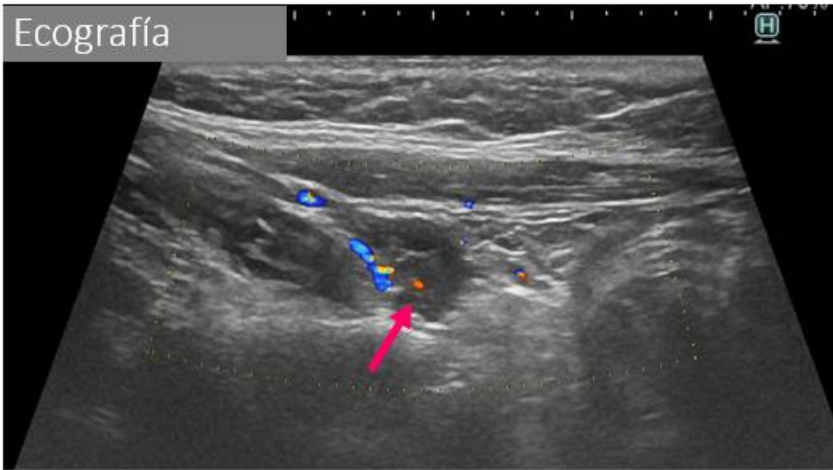
Gammagrafía



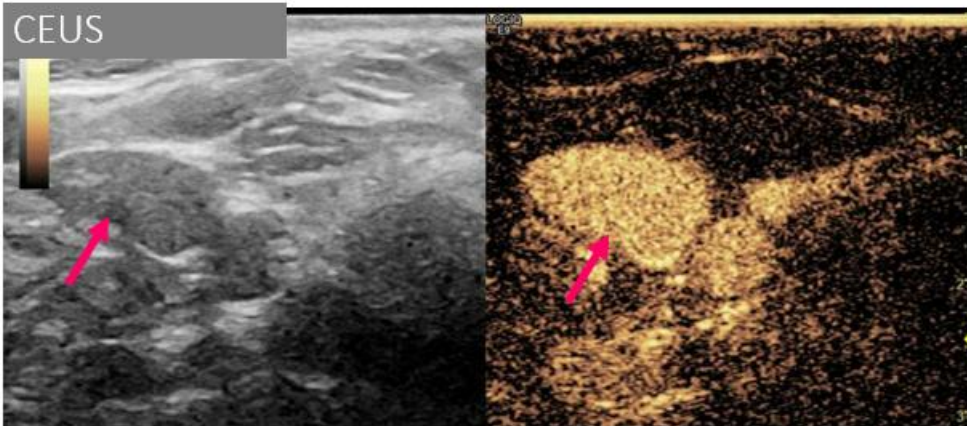
No localiza



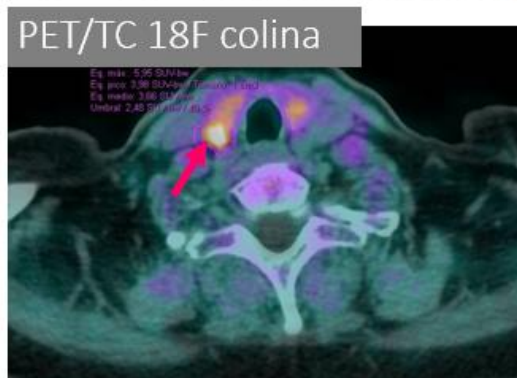
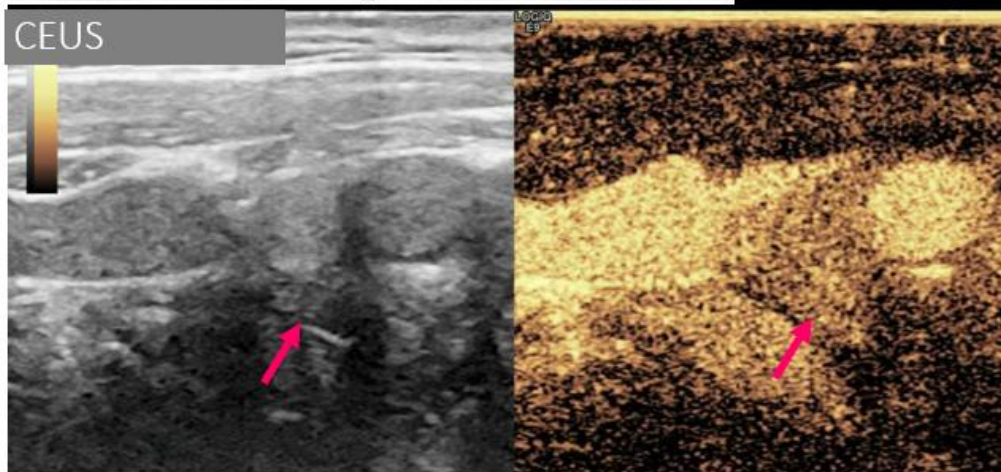
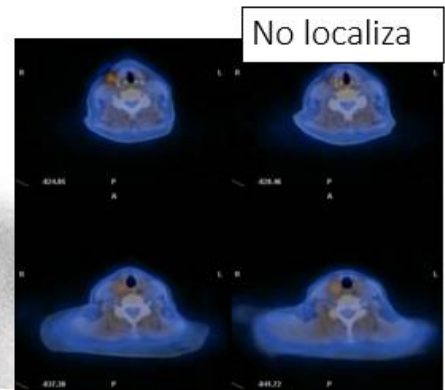
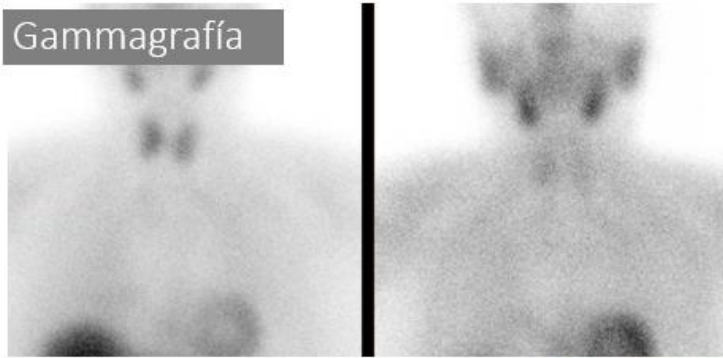
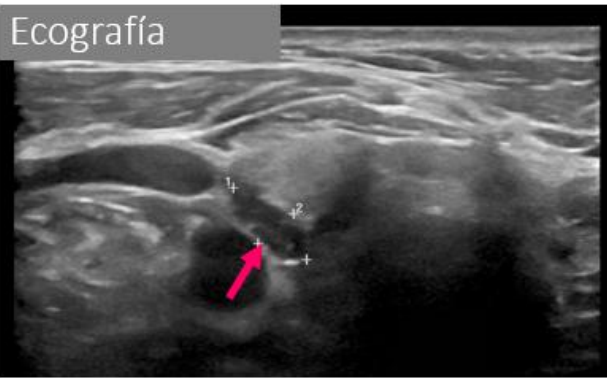
Ecografía



CEUS

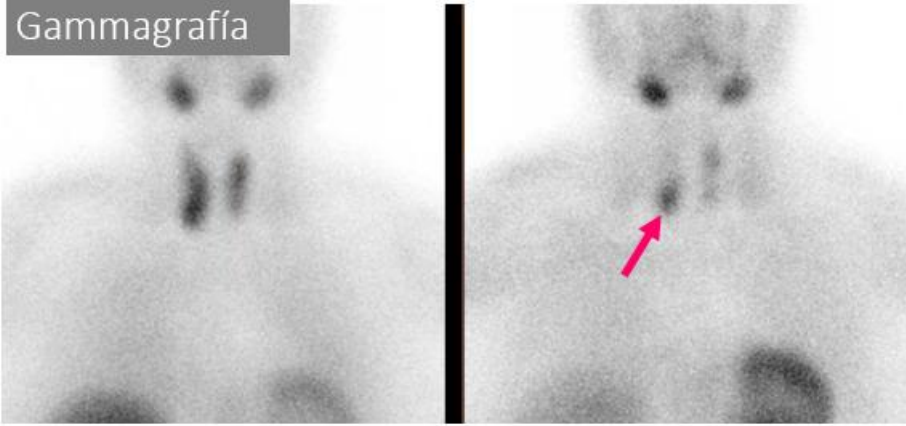


Caso 39.

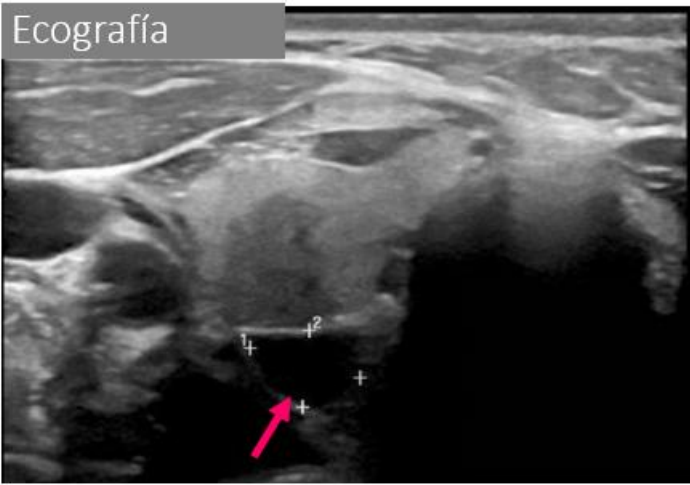


Caso 40.

Gammagrafía

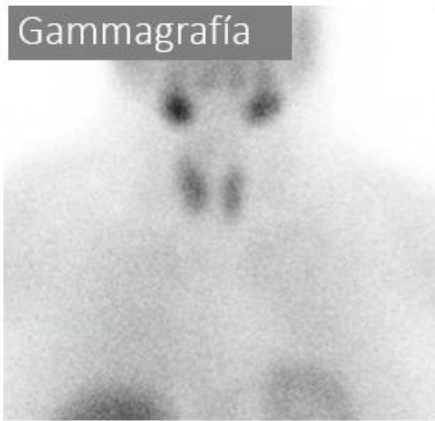


Ecografía

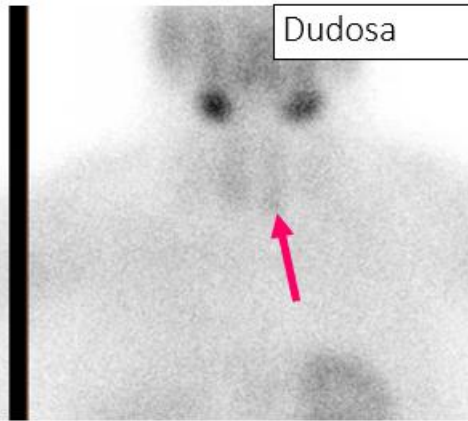


Caso 41.

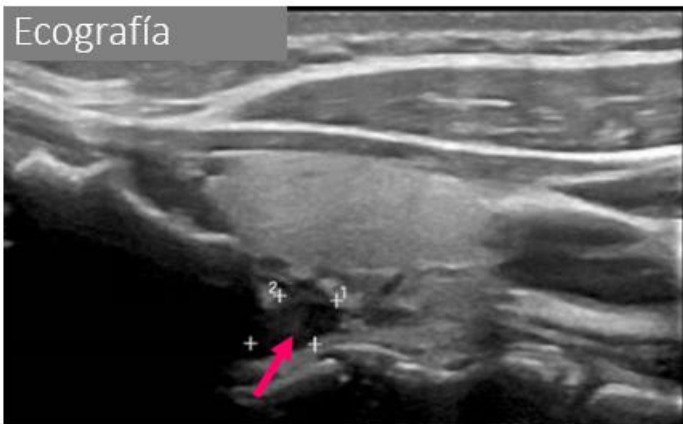
Gammagrafía



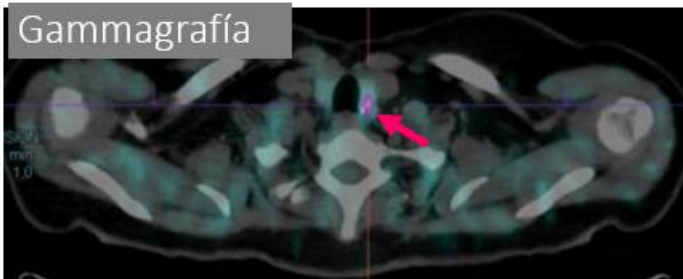
Dudosa



Ecografía



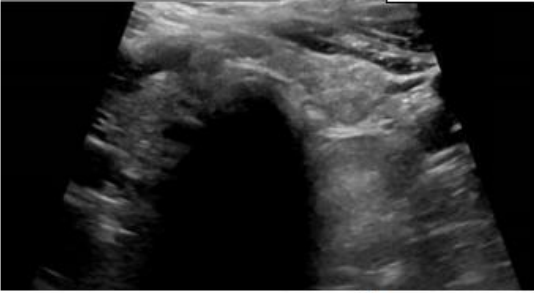
Gammagrafía



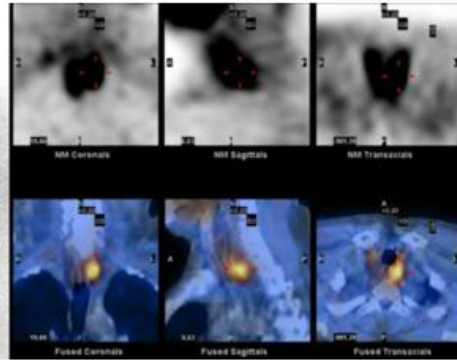
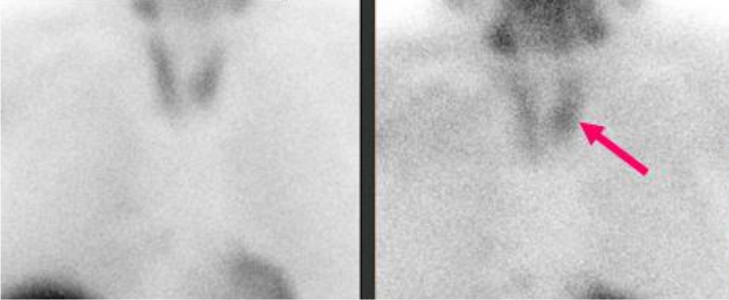
Caso 42.

Ecografía

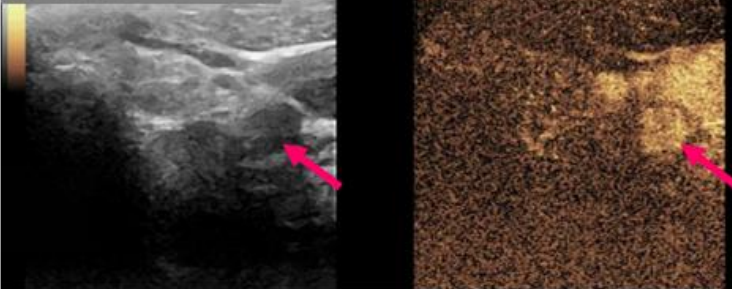
No localiza



Gammagrafía

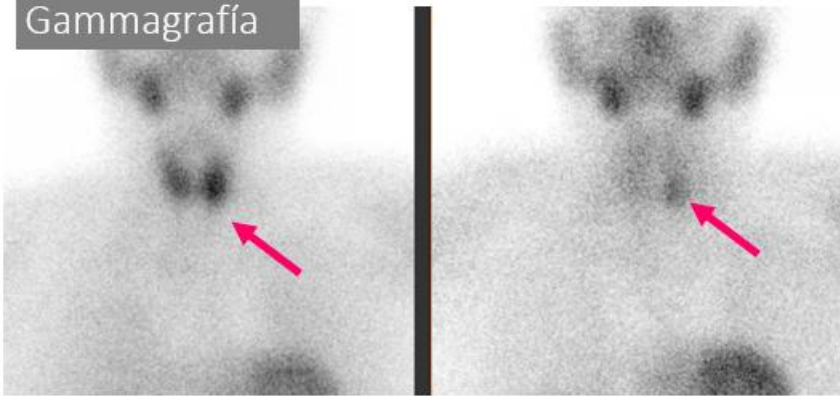


CEUS



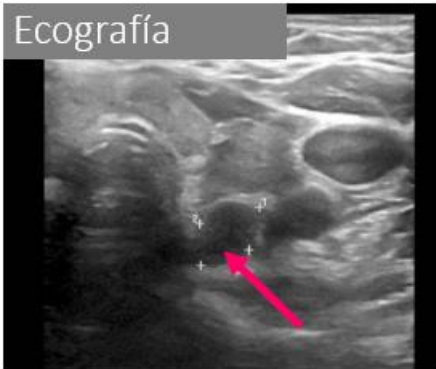
Caso 43.

Gammagrafía



Localiza inferior izquierda

Ecografía

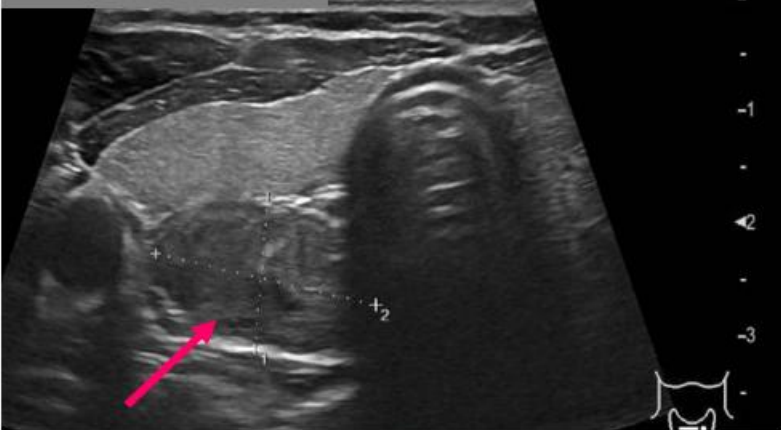


Localiza superior izquierda

Finalmente fue superior izquierda

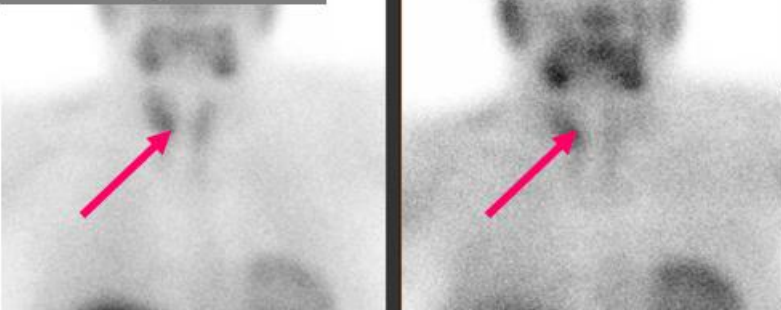
Caso 44.

Ecografía



Localiza superior derecha

Gammagrafía

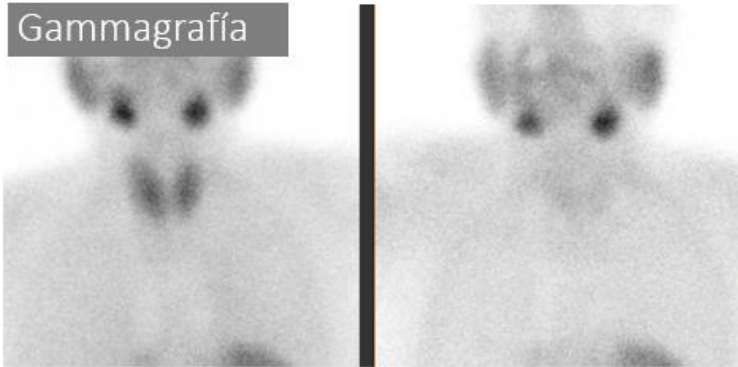


Localiza inferior derecha

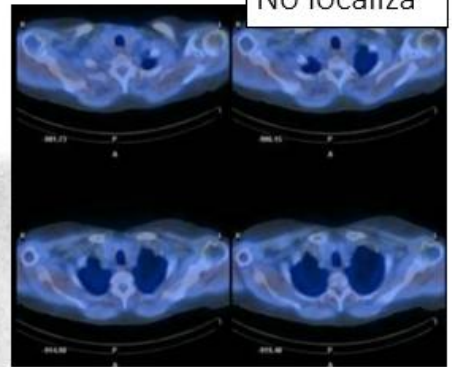
Finalmente fue carcinoma inferior derecho

Caso 45.

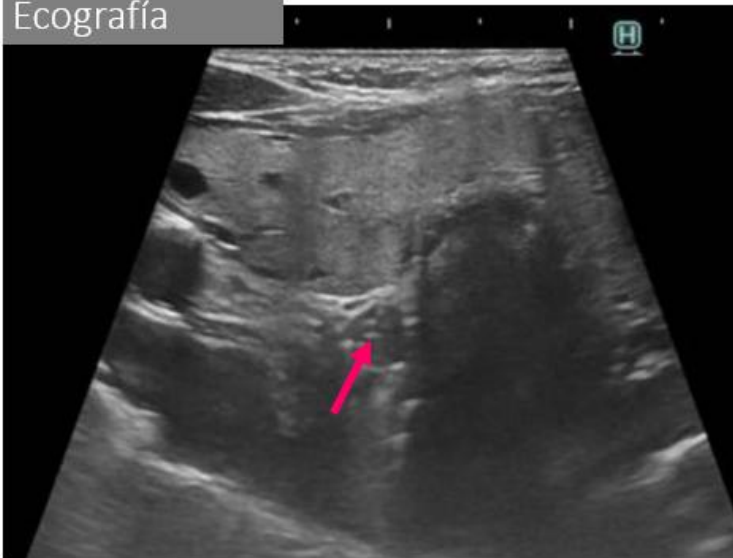
Gammagrafía



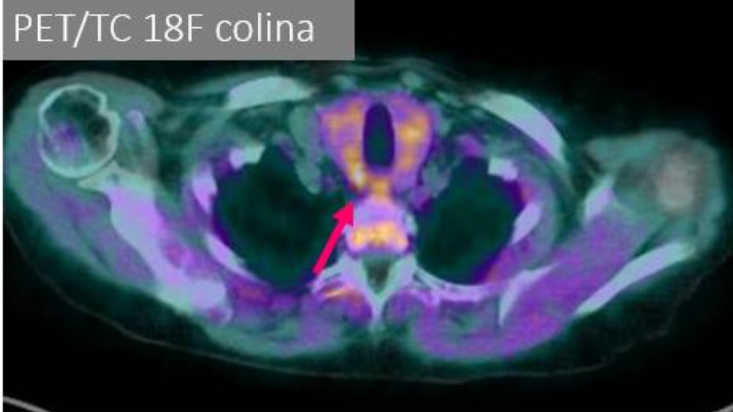
No localiza



Ecografía



PET/TC 18F colina



Caso 46.

Ecografía



Localiza superior izquierda

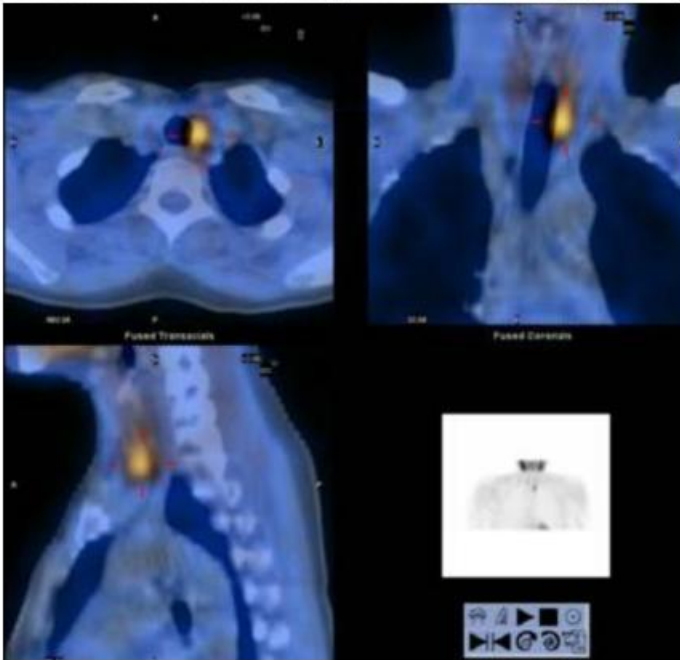
Gammagrafía



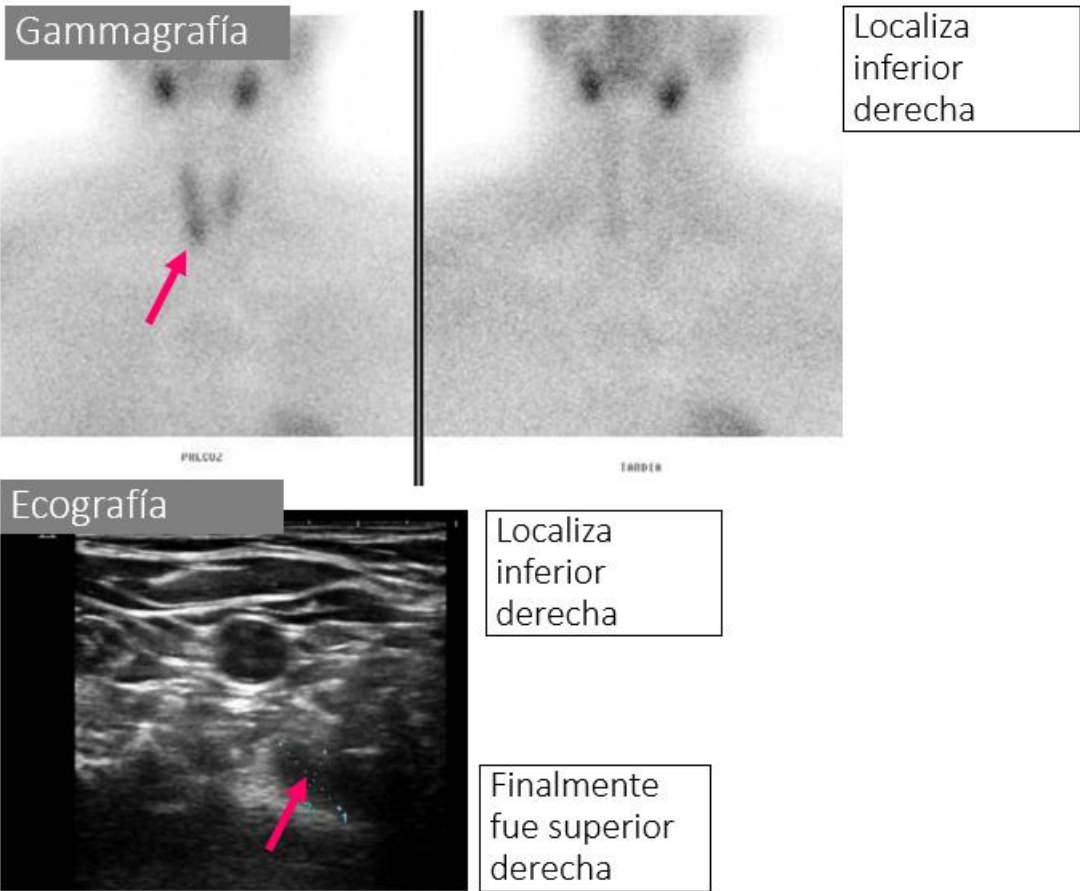
Localiza inferior izquierda



Finalmente fue inferior izquierda



Caso 47.



## Anexo 5. Comité de ética para estudio radiómico de osteoporosis.



Consejería de Salud y Consumo

### CERTIFICADO ACUERDO COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D/Dña. MARIA GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ, secretario/a del CEIm Provincial de Málaga, CEIm acreditado y constituido conforme a los requisitos recogidos en el Decreto 8/2020, de 30 de enero, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica en Andalucía (BOJA núm. 24, de 5/2/2020),

**CERTIFICA:**

que dicho comité, en su sesión número 6, celebrada el día 27/06/2024, con la asistencia de los miembros recogidos en el anexo II, ha ponderado los aspectos metodológicos, éticos y legales y el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del proyecto de investigación cuyos datos identificativos son referidos a continuación, conforme a lo dispuesto en los artículos 12, de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (BOE núm. 159, de 4/7/2007), y/o 60, del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE núm. 177, de 25/7/2015), y/o en la disposición adicional decimoséptima de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (BOE núm. 294, de 6/12/2018), y acordado la emisión de su **INFORME FAVORABLE**, con las consideraciones recogidas en el anexo I, según consta todo reflejado en el acta de la sesión. Y para que conste y surta los efectos oportunos, expide el presente certificado, con la indicación de hacerlo con anterioridad a la aprobación de la correspondiente acta.

Código de la comunicación/solicitud: SICEIA-2024-001104

Tipo de comunicación/solicitud: Inicio de investigación en Andalucía

Título de la investigación: Análisis de texturas en imagen de TC para diagnosticar osteoporosis

Código del estudio: OSTEÓMICA

Promotor:

CRO:

Investigador coordinador o principal: ANTONIO ADARVE CASTRO

Versión y fecha de protocolo: de

Versión y fecha de la adenda al protocolo: de

Versión y fecha del consentimiento informado: de

Versión y fecha de la lista de investigadores: de

Código seguro de verificación: bj3xuSICEIA1GgDfBL5Tiluz83mnr Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <a href="https://ws050.junta.deandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.junta.deandalucia.es/verificarFirma/</a>			
PÁGINA	1 / 3	FIRMADO POR	MARIA GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ
FECHA FIRMA	09/10/2024	ORGANISMO:	CONSEJERÍA DE SALUD Y CONSUMO
ID FIRMA	bj3xuSICEIA1GgDfBL5Tiluz83mnr		
FECHA REGISTRO ARIES	09/10/2024 13:02	CODIGO DE REGISTRO	2024999010742145
 bj3xuSICEIA1GgDfBL5Tiluz83mnr			





## Anexo I

Consideraciones:

Código seguro de verificación:bj3xuSICEIA1GgD#BL5Tiluz83mnr Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>			
PÁGINA	2 / 3	FIRMADO POR	MARIA GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ
FECHA FIRMA	09/10/2024	ORGANISMO:	CONSEJERÍA DE SALUD Y CONSUMO
ID FIRMA	bj3xuSICEIA1GgD#BL5Tiluz83mnr		
FECHA REGISTRO ARIES	09/10/2024 13.02	CODIGO DE REGISTRO	2024999010742145
 bj3xuSICEIA1GgD#BL5Tiluz83mnr			





## Anexo II

Relación de asistentes:

Presidente: D/Dña. MANUEL ENRIQUE HERRERA GUTIERREZ

Vicepresidente: D/Dña. JUDITH ADRIANA SANABRIA CABRERA

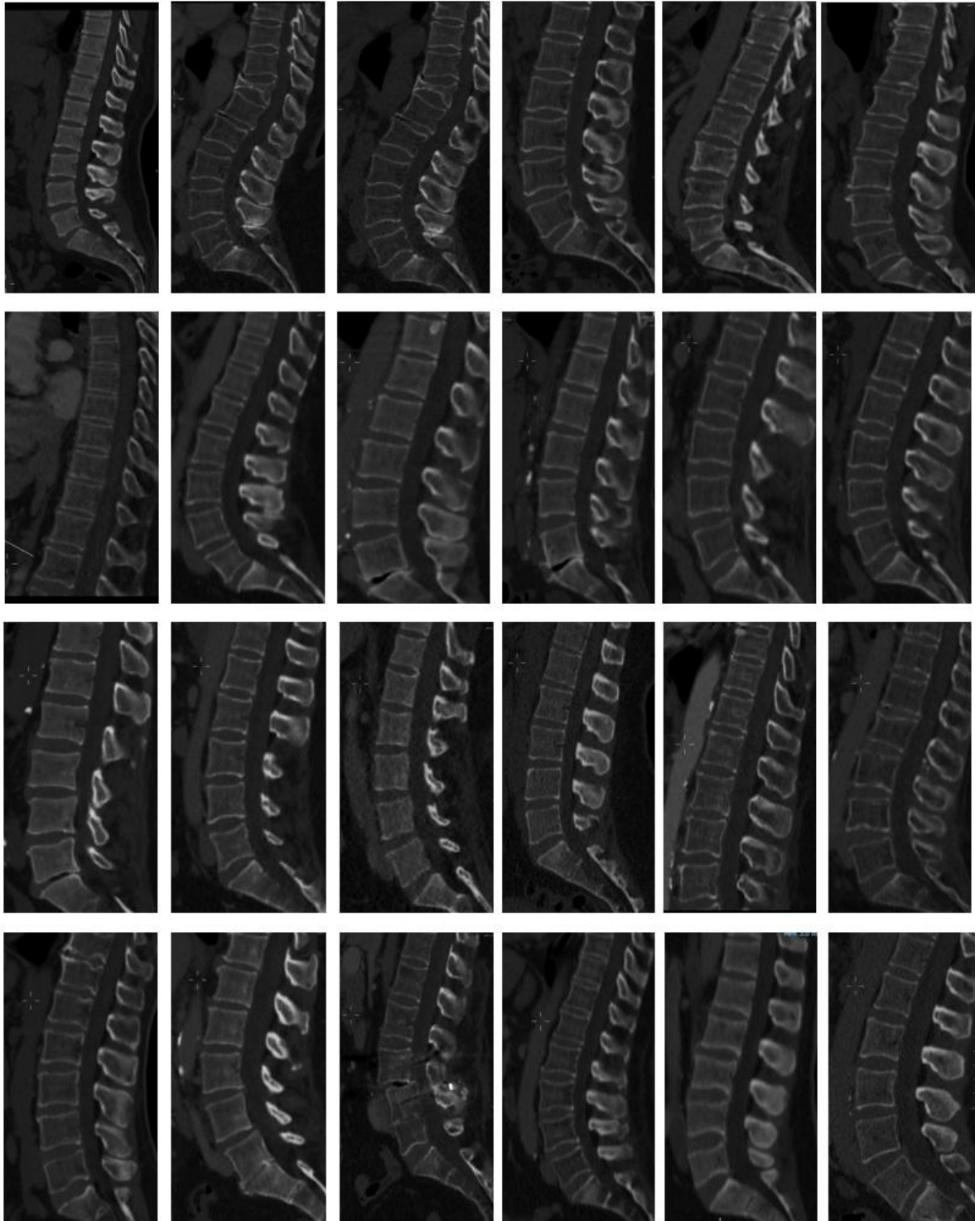
Secretario/a: D/Dña. MARIA GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ

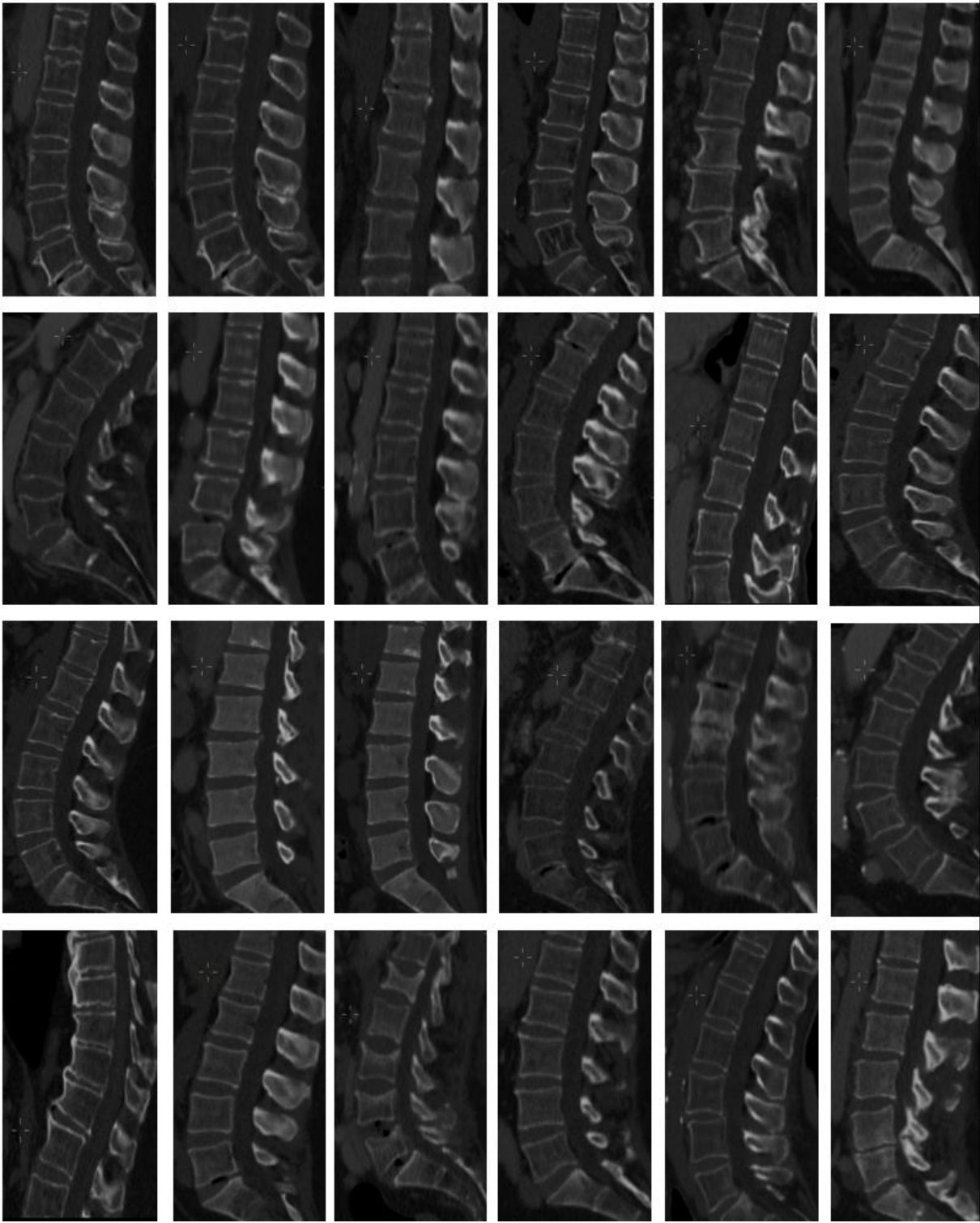
Vocales:

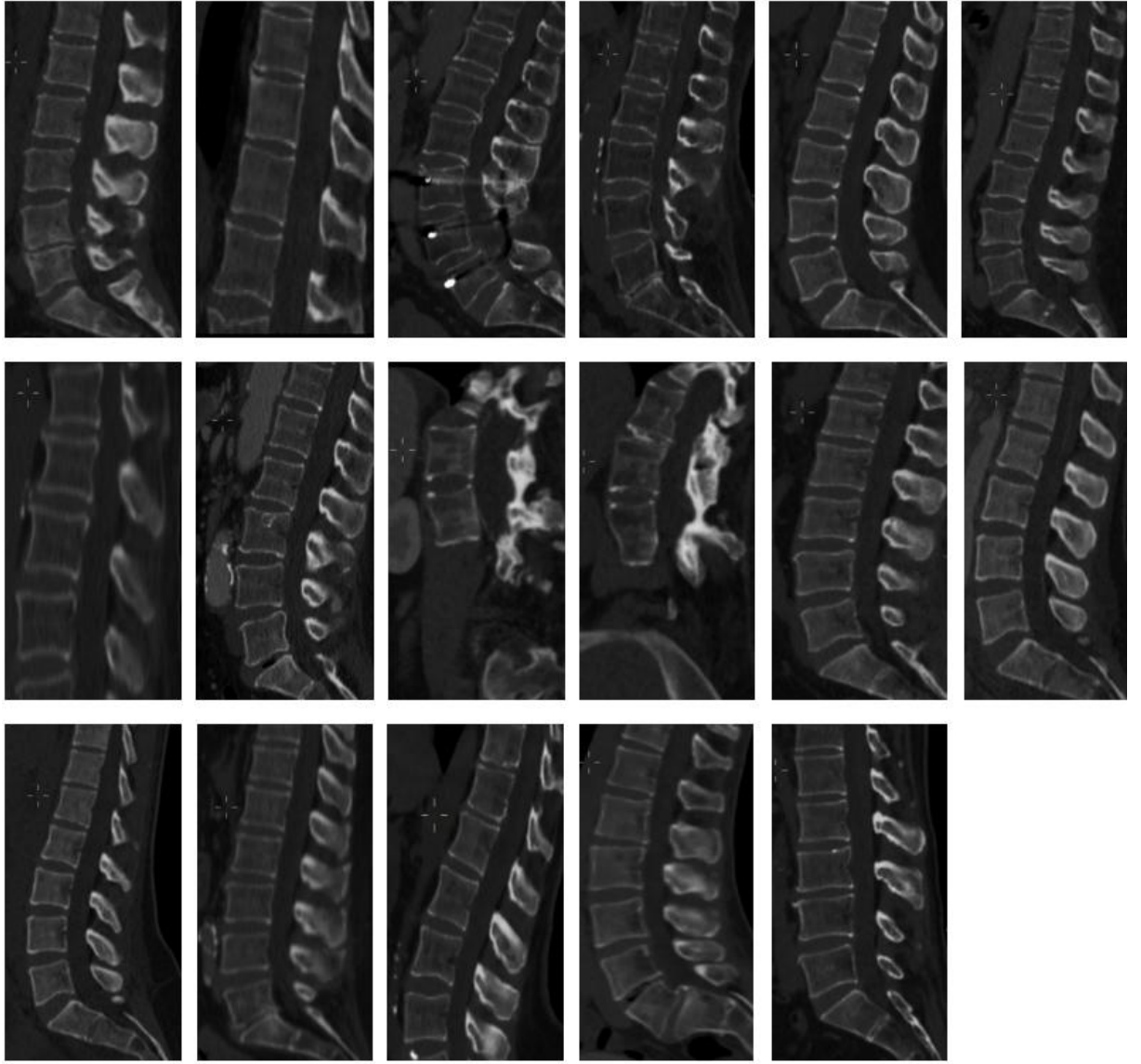
D/Dña. ANA MARIA ALONSO TORRES  
D/Dña. ANDRES FONTALBA NAVAS  
D/Dña. CAROLINA LOPEZ ALVAREZ  
D/Dña. CRISTOBALINA MAYORGA MAYORGA  
D/Dña. FRANCISCO ANTONIO NIETO VEGA  
D/Dña. IBON EGUILUZ GRACIA  
D/Dña. Isabel María Comejo Pareja  
D/Dña. JOSE LEIVA FERNANDEZ  
D/Dña. JOSE CARLOS BENITEZ MONTAÑEZ  
D/Dña. JUAN CARLOS DEL RÍO VALENCIA  
D/Dña. MARIA DOLORES LOPEZ CARMONA  
D/Dña. MARIA VICTORIA DE LA TORRE PRADOS  
D/Dña. MARTA BLASCO ALONSO  
D/Dña. MIGUEL ANGEL CONESA MUÑOZ  
D/Dña. NIEVES BEL PEÑA  
D/Dña. LAURA CANO GARCIA  
D/Dña. JOSE LUIS GUERRERO ORRIACH  
D/Dña. RAFAEL ESTEBAN CARVIA PONSAILLE  
D/Dña. JUAN GUILLERMO QUESADA GARCIA

Código seguro de verificación:bj3xuSICEIA1GgD#BL5Tiluz83mnr Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>			
PÁGINA	3 / 3	FIRMADO POR	MARIA GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ
FECHA FIRMA	09/10/2024	ORGANISMO:	CONSEJERÍA DE SALUD Y CONSUMO
ID FIRMA	bj3xuSICEIA1GgD#BL5Tiluz83mnr		
FECHA REGISTRO ARIES	09/10/2024 13:02	CODIGO DE REGISTRO	2024999010742145
 bj3xuSICEIA1GgD#BL5Tiluz83mnr			

## Anexo 6. Compendio de imágenes del Capítulo 3.







## Anexo 7. Producción científica

### 1. Artículos publicados en revistas científicas.

- **Actualización de las pruebas de imagen utilizadas en la localización de patología paratiroidea**  
A. Adarve Castro, D. Domínguez Pinos, V. Soria Utrilla, J.A. O'Farrell del Campo, F. Sendra Portero y M.J. Ruiz-Gómez  
<https://doi.org/10.1016/j.rx.2023.04.011>  
Factor de impacto: 1.1. Q3 en categoría "Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging", 153/204  
28 Abril 2023 | Radiología
- **Advanced Radiomic Prediction of Osteoporosis in Primary Hyperparathyroidism: A Machine Learning-Based Analysis of CT Images**  
A. Adarve Castro, V. Soria Utrilla, J.M. Castro-García, D. Domínguez Pinos, F. Sendra Portero, M.J. Ruiz-Gómez y J. Algarra García  
<https://doi.org/10.1007/s11547-025-02004-z>  
Factor de impacto: 9.7. Q1, Decil 1, en categoría "Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging", 5/204  
14 Marzo 2025 | Radiología Medica

### 2. Capítulos de libro.

- **LOCALIZACIÓN DE ADENOMA DE PARATIROIDES POR ECOGRAFÍA CON CONTRASTE.**  
Adarve Castro, A; Soria Utrilla, V; García Gallardo, MDM; Palma González, C; Ramos Antón, B; Salas Coronado, I; Ruiz Salas, R; Domínguez Pinos, MD.  
Reunión de Casos Clínicos "CARLOS SANTOS", editado por Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN). Antequera. ISBN: 978-84-09-36842-6

### 3. Comunicaciones a congresos.

- **Ponencia "Localización de adenoma de paratiroides por ecografía con contraste" en la Reunión de Casos Clínicos "Carlos Santos"**  
26 Junio 2021 | Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN)
- **Comunicación oral "Adenomas de paratiroides difíciles de localizar ¿qué algoritmo seguir?"**  
Antonio Adarve Castro, María del Mar García Gallardo, Irene Serrano Bergillos, Esther Vázquez Mancilla, Dolores Domínguez Pinos. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.  
Mayo 2022 | 36 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).
- **Poster "Adenomas de paratiroides difíciles de localizar ¿qué algoritmo seguir?"**  
Antonio Adarve Castro, María del Mar García Gallardo, Irene Serrano Bergillos, Esther Vázquez Mancilla, Dolores Domínguez Pinos. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ISBN - 978-84-09-39677-1  
Mayo 2022 | 36 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).

- **Comunicación oral -- UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE (CEUS) EN LA LOCALIZACIÓN DE ADENOMAS DE PARATIROIDES.**  
Antonio Adarve Castro, Dolores Domínguez Pinos, Virginia Soria Utrilla, Francisco Sendra Portero y Miguel J. Ruiz-Gómez  
14-16 Febrero 2023 | Universidad de Murcia y Asociación de Profesores Universitarios de Radiología y medicina Física (APURF)
  
- **Comunicación oral -- UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE (CEUS) EN LA LOCALIZACIÓN DE ADENOMAS DE PARATIROIDES.**  
Antonio Adarve Castro, María de Mar García Gallardo, Dolores Domínguez Pinos,  
9-10 Marzo 2023 | Sociedad Española de UltraSonidos (SEUS).
  
- **Comunicación electrónica "Concordancia de diferentes pruebas de imagen en la localización de adenomas de paratiroides?" premiado con CERTIFICADO DE MÉRITO**  
Antonio Adarve Castro, Virginia Soria Utrilla, María del Mar García Gallardo, Dolores Domínguez Pinos. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.  
Mayo 2024 | 37 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).
  
- **Comunicación ORAL "Concordancia de diferentes pruebas de imagen en la localización de adenomas de paratiroides?"**  
Antonio Adarve Castro, Virginia Soria Utrilla, María del Mar García Gallardo, Dolores Domínguez Pinos. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.  
Mayo 2024 | 37 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).
  
- **Póster "EL PAPEL DE LA IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DEL ADENOMA DE PARATIROIDES"**  
Almudena Pérez Lara, Ignacio Medina Muñoz, Antonio Adarve Castro, María Dolores Domínguez Pinos, Francisco Javier Ruiz García, Carolina Jimenez Mazure, Eva Briceño García. Hospital Regional de Málaga y Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).  
Mayo 2024 | 37 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).
  
- **Póster " Predicción de la osteoporosis basada en el aprendizaje automático tras análisis de texturas de TC en pacientes con hiperparatiroidismo primario"**  
Antonio Adarve Castro, J.M. Castro-García, Virginia Soria Utrilla, Pablo Salvatierra Sánchez. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga) y Hospital de Alicante.  
Mayo 2024 | 37 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).
  
- **Póster "Revisión de las pruebas de imagen utilizadas para la localización de adenomas de paratiroides"**  
Antonio Adarve Castro, Virginia Soria Utrilla, Lucía Bermá Gascón, Leire Romero López. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).  
Mayo 2024 | 37 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).