

El rendimiento diagnóstico del ^{99m}Tc -sestamibi cambia según la localización y el tipo de hiperparatiroidismo. Análisis multivariante

R. Gamón^a, J. Escrig^a, J.L. Salvador^a, E. Marcote^b, A. Lara^c y J. De Lera^d

^aServicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General de Castellón. ^bServicio de Cirugía General. Hospital Comarcal de Vinaroz. ^cServicio de Medicina Nuclear. Hospital Provincial de Castellón. ^dServicio de Medicina Interna. Hospital General de Castellón. España.

Resumen

Objetivos. Analizar el rendimiento diagnóstico preoperatorio del ^{99m}Tc -sestamibi en el hiperparatiroidismo teniendo en cuenta diversos factores que pueden influir en el resultado, con la finalidad de determinar si es fiable la exploración quirúrgica selectiva en el tratamiento de esta enfermedad basada en los hallazgos obtenidos en la prueba.

Material y método. Se estudian mediante regresión logística los resultados en 92 glándulas de 22 pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario. Se calcula la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos introduciendo como variables independientes el tipo de hiperparatiroidismo, la localización de las glándulas afectadas, los valores de calcemia y de parathormona y la enfermedad tiroidea concomitante.

Resultados. Hubo diferencias acusadas en magnitud y estadísticamente, según el tipo de hiperparatiroidismo y la localización superior, inferior o ectópica de las glándulas patológicas. Otras variables no demostraron ninguna influencia significativa. Para los adenomas, los índices diagnósticos fueron suficientemente elevados: sensibilidad del 71-94%, especificidad del 90-97%. Para las hiperplasias secundarias la sensibilidad fue muy baja (8-37%), pero con especificidades del 100%.

Conclusiones. En el caso de adenomas paratiroides, el sestamibi puede ofrecer suficiente seguridad diagnóstica como para poder justificar una exploración cervical selectiva sobre la base de los hallazgos que proporciona. En el hiperparatiroidismo secundario la prueba es poco fiable.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo. ^{99m}Tc -sestamibi. Rendimiento diagnóstico. Análisis multivariante.

THE DIAGNOSTIC YIELD OF ^{99m}Tc SESTAMIBI CHANGES ACCORDING TO LOCALIZATION AND TYPE OF HYPERPARATHYROIDISM. MULTIVARIATE ANALYSIS

Introduction. The aim of this study was to analyze the preoperative diagnostic yield of ^{99m}Tc Sestamibi in hyperparathyroidism. The influence of several factors on the results was assessed to determine whether selective surgical exploration based on the findings of the test is reliable in the treatment of this disease.

Material and methods. Logistic regression was used to study the results in 92 glands from 22 patients with primary or secondary hyperparathyroidism. Sensitivity, specificity and predictive values were calculated by introducing hyperparathyroidism, the localization of affected glands, calcemia and parathormone levels, and concomitant thyroid disease as independent variables.

Results. Marked and statistically significant differences were found according to the type of hyperparathyroidism and whether the localization of affected glands was superior, inferior or ectopic. Other variables showed no significant influence. For adenomas, the diagnostic indices were sufficiently high: sensitivity was 71-94% and specificity was 90-97%. For secondary hyperplasias sensitivity was very low (8-37%) but specificity was 100%.

Conclusions. In the case of parathyroid adenomas, ^{99m}Tc Sestamibi offers sufficient diagnostic accuracy to justify selective cervical exploration based on its results. In secondary hyperparathyroidism, the test is insufficiently reliable.

Key words: Hyperparathyroidism. ^{99m}Tc Sestamibi. Diagnostic yield. Multivariate analysis.

Correspondencia: Dra. R.L. Gamón Giner.
Avda. Ferrandis Salvador, 308, III, 8.º G. 12560 Benicàssim.
Castellón.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2001.

Introducción

En el momento actual, una de las controversias en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo (HPT) gira alrededor de establecer la necesidad o no de solicitar un

medio diagnóstico de localización de las glándulas paratiroides en el preoperatorio de cada paciente. La duda surge porque todavía no se ha definido como realmente fiable ninguno de los utilizados hasta ahora como la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la ecografía y, por otra parte, existen buenas expectativas con los resultados publicados obtenidos por las técnicas con radionúclidos.

La exploración quirúrgica de la celda tiroidea tras una cervicotomía amplia en manos de cirujanos expertos¹⁻³ tiene una exactitud del 90-95% para la detección de las glándulas patológicas, sin olvidar que el 20% de adenomas paratiroides son ectópicos y que en el 80-85% de los hiperparatiroidismos están causados por adenomas únicos⁴.

La ventaja de utilizar métodos de localización de la glándula o glándulas anormales⁵ es la de dirigir al cirujano al lado afectado con seguridad para disminuir la amplia exploración quirúrgica con su posible morbilidad, disminuir el tiempo operatorio y detectar las glándulas ectópicas anormales que contribuye a disminuir el porcentaje de fallos en la cirugía. Además, la cirugía actual tiende a ser cada vez más selectiva y mínimamente invasiva, está en boga la extirpación de adenomas paratiroides con anestesia local o incluso se pretende introducir la cirugía endoscópica, por lo que cada vez más se está demandando una prueba diagnóstica de localización fiable.

En 1989, Coakley fue el primero en utilizar el ^{99m}Tc -sestamibi para la localización de adenomas paratiroides⁶; desde entonces, es objeto de evaluación en series de casos, tanto en su forma inicial como asociándolo con los resultados de una prueba de ^{123}I -tetrofosmina o con el SPECT para mejorar el rendimiento conjunto de todas estas pruebas⁷.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar el ^{99m}Tc -sestamibi para la localización de las glándulas paratiroides patológicas en el preoperatorio de los hiperparatiroidismos, no sólo de forma global sino también, y como novedad en este tipo de investigación, en las diferentes circunstancias que pueden modificar el rendimiento de la prueba.

Material y método

Desde 1996 hasta noviembre de 1998 se operaron 22 pacientes (92 glándulas) con el diagnóstico de HPT en la provincia de Castellón (19 en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General y 3 en el Hospital Comarcal de Vinaroz). Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron tener un HPT primario con cifras elevadas de calcio y paratormona (PTH), y en el caso de los hiperparatiroidismos secundarios tener síntomas intratables con medidas conservadoras, y la realización preoperatoria de una gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con contraindicaciones para intervención quirúrgica.

El método de trabajo usado en el Hospital Provincial de Castellón por el Servicio de Medicina Nuclear con el que trabajamos habitualmente fue el de emplear ^{99m}Tc -sestamibi con técnica de "doble fase" en asociación con una gammagrafía tiroidea convencional como técnica sistemática. Para la gammagrafía tiroidea se utilizó una dosis intravenosa de 5 mCi de pertecnato de ^{99m}Tc tecnecio, obteniéndose a los 20-30 minutos una imagen estática tiroidea de 3 minutos de duración, zoom 2 y resolución de la matriz 128 x 128 píxeles. La gammagrafía paratiroidea se obtuvo tras la administración intravenosa de 20 mCi de sestamibi ^{99m}Tc tecnecio (2 metoxi-isobutil-isonitrilo) (Cardiolite. Dupont Pharma), consta de dos fases:

Fase tiroidea o precoz. A los 5 min de la administración de ^{99m}Tc -sestamibi, obteniéndose una imagen estática de cuello y tórax, en proyección anterior, con el paciente en decúbito supino e hiperextensión cervical, de 10 min de duración, zoom 2 y matriz 256 x 256 píxeles.

Fase paratiroidea o fase tardía. A las 2 y 3 horas de la administración de ^{99m}Tc -sestamibi, obteniéndose imágenes estáticas de las mismas características que las de la fase precoz.

Se empleó un equipo Starcam 4000 de General Electric, provisto de una gammacámara digital 4000 C y colimador de baja energía y propósitos generales. La persistencia de acumulaciones de trazador en la fase precoz que se incrementa o persiste en las tardías se interpretó como tejido paratiroideo hiperfuncionante.

En todos los casos se realizó una incisión cervical amplia de Kocher. Después de la exploración de las cuatro glándulas en los casos de adenoma único se extirpó sólo la glándula patológica, en los casos de HPT secundario se extirparon las cuatro glándulas y el tejido tiroideo, con implantación autóloga en el grupo muscular supinador del brazo (criopreservando también parte de tejido paratiroideo extirpado). De todas las glándulas extirpadas se realizó confirmación histológica peroperatoria.

Se ha realizado el análisis de la localización por parte de sestamibi, considerando cada glándula independientemente y se han estudiado los factores que pueden influir para la localización de las mismas. Para ello, se utiliza un análisis de regresión logística con el fin de calcular la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la prueba diagnóstica, añadiendo como variables independientes aquellos factores que pueden influir en el resultado, a saber, el tipo de HPT y la localización anatómica (superior, inferior, ectópica) de las glándulas, los valores de calcio, PTH y enfermedad tiroidea concomitante. Se toma como patrón de referencia diagnóstica el resultado final de la exploración quirúrgica y su corroboración anatomopatológica.

Resultados

La media de edad de los enfermos es de $53,8 \pm 20,2$ años, con una distribución entre sexos de 17 mujeres (77,3%) y 5 varones (22,7%). Los servicios de procedencia de los pacientes fueron: nefrología (27,3%), medicina interna (31,8%) y el resto por reumatología, urología y endocrinología. El HPT se diagnosticó con una cifra media de calcio de $11,61 \pm 3,6$ mg/dl, con una cifra media de fósforo de $3,62 \pm 1,1$ mg/dl y una cifra media de PTH de $534,73 \pm 188,8$ pg/ml. La sintomatología presentada por los pacientes fue, por orden de frecuencia: prurito (27,3%), elevación aislada de cifras de calcio (22,7%), dolor óseo (18,2%), nefrolitiasis (9,1%) y el resto de pacientes presentaron asociados algunos de estos síntomas. En 16 casos se trataba de HPT primario y en 6 casos de HPT secundario. Se halló una enfermedad tiroidea asociada en 3 casos.

Treinta y siete glándulas (40%), del total de 92, fueron patológicas con confirmación histológica. Con el diagnóstico de adenoma se obtuvieron 17 glándulas, 13 inferiores (14%), 2 glándulas superiores (2%) y 2 glándulas ectópicas (2%). Las restantes glándulas se informaron con la histología de hiperplasia, en 8 ocasiones fueron superiores (9%), en 9 inferiores (10%) y en 3 ectópicas (3%).

La exactitud diagnóstica del ^{99m}Tc -sestamibi para la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante de forma preoperatoria en nuestro estudio es del 90%. En el análisis multivariante se encontraron diferencias importantes y significativas o casi significativas en cuanto a la histología ($p < 0,01$), y en cuanto a la localización en el plano superior o en el inferior ($p = 0,06$). Los demás factores (calcemia preoperatoria, valor de PTH preoperatorio)

TABLA 1. Resultados del análisis multivariante

Histología	Localización	Sensibilidad	Especificidad	VP positivo	VP negativo
Adenoma	Inferior	90	90	84	97
Adenoma	Superior	71	97	72	98
Adenoma	Ectópica	94	—	100	—
Hiperplasia	Inferior	25	100	99	12
Hiperplasia	Superior	8	100	99	12
Hiperplasia	Ectópica	37	—	100	—

VP: valor predictivo. Las cifras indican porcentajes.

ria y existencia de patología tiroidea) no resultaron influyentes de forma significativa ($p > 0,05$). Los resultados de sensibilidad, especificidad y valores predictivos según cada tipo histológico y localización para las glándulas patológicas figuran en la tabla 1.

En el análisis global no multivariante para los hiperparatiroidismos primarios (todos adenomas en nuestro estudio) obtuvimos una sensibilidad del 88% (estimación poblacional del 66-98%), y una especificidad del 94% (85-99%). El valor predictivo positivo fue del 84% y el valor predictivo negativo del 96%, ambos para una prevalencia de adenomas del 25%.

Discusión

Practicar exploraciones localizadoras de glándulas paratiroides, antes de un primer acto quirúrgico, es algo descartado en el momento presente, por un grupo importante de cirujanos expertos en esta patología. Sin embargo, existe un consenso pleno sobre la necesidad de buscar tejido paratiroideo hiperfuncionante, en pacientes que deben someterse a una segunda intervención por persistencia o recidiva de la enfermedad⁸.

En la actualidad, confirmado el diagnóstico bioquímico del HPT, la controversia surge en el uso de métodos localizadores, al haberse demostrado que el cirujano con experiencia en esta cirugía consigue en más del 92% de los casos, con la exploración quirúrgica inicial, identificar y eliminar las glándulas afectadas. Con ello, parece hacerse buena la sentencia de que la mejor técnica de localización paratiroidea es localizar a un cirujano experto. Frente a esta postura de abstención del empleo previo de métodos localizadores antes de la intervención, existen otros autores que defienden la realización de estudios preoperatorios, porque con ellos se mejoran los resultados quirúrgicos, se aumenta el porcentaje de curaciones, se disminuyen las complicaciones operatorias y se ahorra tiempo de quirófano^{9,10}.

A pesar de estas posturas dispares, la aparición de las nuevas tecnologías aplicables a la localización de glándulas paratiroides abre periódicamente el debate sobre el que no ha cesado de aparecer en publicaciones en los últimos años, que pretende evaluar la utilidad de las técnicas de imagen^{8,10}. Por tanto, cualquier técnica tendrá que tener una elevada sensibilidad y especificidad, ya que deberá ser enfrentada a los éxitos superiores al 90% que el cirujano obtiene con la cervicotomía.

Una técnica relativamente reciente, como es la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi es una prueba no invasiva re-

producible y eficaz¹¹. En un estudio de 1994¹² ya se reconoce como ventajas del sestamibi su mejor captación, su menor radiación y la mejora de la detección de lesiones recurrentes. En él se publican los resultados para la cirugía ambulatoria en el HPT primario, localizando la glándula patológica con ^{99m}Tc -sestamibi en el preoperatorio y con monitorización de la PTH intacta (PTHi) durante la intervención. En este estudio las limitaciones del sestamibi, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 95%, son compensadas por la monitorización intraoperatoria de la PTHi, ya que un 50% de reducción de la PTH circulante a los 10 min de la exéresis del adenoma supone un 100% de especificidad para el éxito de la operación. En un estudio retrospectivo realizado en 1996¹³ para la localización con ^{99m}Tc -sestamibi en cirugía directa unilateral se constata la localización del sitio correcto en el 94% de los adenomas únicos con el 100% de identificación, y en el 79% en la enfermedad pluriglandular, con el 84% de identificación, por lo que se considera que la prueba es suficientemente predictiva para evitar la exploración cervical amplia. Según nuestro estudio, con los datos descritos en resultados y en la tabla 1, podemos decir (siempre que no se trate de una hiperplasia) que una glándula no reconocida por el test muy probablemente será normal, y si es positiva la sospecha será bastante alta, de modo que cabría proponer en el caso de los adenomas el abordaje selectivo de la glándula sospechosamente patológica.

En un estudio¹⁴ sobre 63 pacientes que se sometieron a ^{99m}Tc -sestamibi se obtuvo una sensibilidad para la prueba del 82%, con una detección de adenomas del 82% y una localización correcta en el cuadrante del 97%. Sin embargo, para la hiperplasia se obtuvo un 82% de detección por caso y un 31% por glándula. Resultados similares obtuvieron McHenry et al¹⁵, con una sensibilidad del 81% para los adenomas frente a un 37% en las hiperplasias, con diferencias muy significativas ($p < 0,001$). Estos autores recomiendan seguir haciendo exploraciones cervicales completas en los casos de hiperplasias, aunque en los adenomas se empiecen a hacer unilaterales. Estos resultados son concordantes con los nuestros, ya que la diferencia entre adenoma e hiperplasia para ser localizada por la prueba tiene una significación estadística ($p < 0,01$) y una gran magnitud absoluta. En el estudio de Blokiet et al¹⁶ se observa cómo la escintigrafía tiroidea es más útil en los hiperparatiroidismos primarios para la detección por parte del cirujano del adenoma, aunque podría ser menor cuando se trata de una enfermedad pluriglandular debido a que la sensibilidad para hallar una glándula patológica es el producto de las sensibilidades de hallar cada glándula.

Los falsos positivos de la prueba se deben habitualmente a la existencia de una enfermedad tiroidea asociada, como nódulos, adenomas foliculares, carcinoma folicular, nódulos coloides y carcinoma de células de Hurthle^{6,14,15}. Se ha publicado un estudio español con 27 hiperparatiroidismos, de los cuales en 3 casos eran secundarios, y en el que en un 25% coexistía una enfermedad tiroidea⁵. La prueba se realizó con ^{99m}Tc-tetrofosmina, lo que demuestra una mejora diagnóstica respecto al sestamibi sólo en las hiperplasias (100% de detección) y cuando hay una enfermedad asociada (detección de todos los casos menos uno), con una sensibilidad de la prueba del 95% y un valor predictivo positivo del 86%. Son datos concordantes con los ya obtenidos en un estudio comparativo de Fjeld et al¹⁷. Nosotros no hemos demostrado la influencia de la enfermedad tiroidea concomitante ($p > 0,05$), aunque hay que señalar que sólo en 3 casos se daba esta circunstancia.

Otro trabajo¹¹ sobre 26 casos de HPT primario, la sensibilidad del sestamibi resultó de un 87% con una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 92% y una seguridad diagnóstica del 94%, y compara este método con la tomografía axial computarizada y la ecografía, que obtienen peores resultados. En estos resultados no parece influir la localización de las glándulas, los valores de calcio ni de PTH, aunque sí su tamaño y su peso. En nuestro estudio hay una diferencia importante y casi significativa entre la localización de las glándulas en el plano superior o inferior, especialmente en los adenomas, aunque también en el caso de hiperplasias. Probablemente, este fenómeno sea debido a que las glándulas inferiores tienen menos tejido tiroideo a su alrededor que las superiores; también habría sospechar posibles cambios de la vascularización o en el tamaño, si bien estos factores no han sido investigados en nuestro estudio.

Con técnicas de localización intraoperatoria, en un trabajo acerca de paratiroidectomía selectiva con mínima incisión, guiado por un captador de radiaciones manual, se logró localizar 12 de los 15 casos, uno de ellos era una enfermedad pluriglandular y los otros dos adenomas estaban en el mediastino posterior¹⁸. Para los adenomas que son ectópicos, el sestamibi ha demostrado en nuestro estudio una buena sensibilidad y un alto valor predictivo positivo, pero la especificidad y el valor predictivo negativo son desconocidos porque, como es lógico, no se pudieron calcular al no detectarse ectopías no patológicas.

A pesar de que hay más falsos negativos que falsos positivos, podemos concluir, a partir de nuestro estudio, que el ^{99m}Tc-sestamibi es una prueba válida en el preoperatorio de los adenomas para su localización y acceso selectivo con una enorme fiabilidad en caso de detección positiva. No se puede decir lo mismo respecto a la hiperplasia en la que no nos queda duda de que se debe seguir explorando con un amplio acceso cervical. Tal vez, la

enfermedad tiroidea influya en los falsos positivos tal como se recoge en la bibliografía, aunque en este estudio no se haya confirmado, pero sí fue influyente la localización según el plano superior-inferior, probablemente debido a la cantidad de tejido tiroideo circundante u otro tipo de factor desconocido.

Bibliografía

1. O'Doherty MJ. Radionuclid Parathyroid Imaging. *J Nucl Med* 1997; 38:840-1.
2. Udelman R. Parathyroid imaging: the myth and the reality. *Radio-logy* 1996;201:317-8.
3. Kaplan EL, Yoshio T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. *Ann Surg* 1992;215:300-17.
4. Proye C, Carnaille B, Quievreux J, Combemale F, Oudar C, Le-compte-Houcke M. Late outcome of 304 consecutive patients with multiple gland enlargement in primary hyperparathyroidism treated by conservative surgery. *World J Surg* 1998;22:526-9.
5. Martín Pérez E, Larrañaga E, Domínguez L, Marazuela M, Serrano PA. Gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-tetrofosmina en el diagnóstico de localización del hiperparatiroidismo. *Cir Esp* 1998;64:302-6.
6. McBiles M, Lambert AT, Cote MG, Kim SY. Sestamibi parathyroid imaging. *Sem Nucl Med* 1995;3:221-34.
7. Carty SE, Worsey J, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise Parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT ^{99m}Tc-sestamibi scanning and intraoperative quik parathormone assay. *Surgery* 1997;121:107-14.
8. Arici C, Chean WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001;129:720-9.
9. Pattou F, Huglo D, Proye C. Radionuclide scanning in parathyroid diseases. *Br J Surg* 1998;85:1605-16.
10. Castellani M, Reschini E, Longari V, Paracchi A, Corbetta S, Marotta G, et al. Role of ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in the diagnosis and surgical decision-making process in primary hyperparathyroid disease. *Clin Nucl Med* 2001;26:139-44.
11. Rodríguez González JM, Ortiz Sebastián S, Hernández A, Claver MA, Soria Cogollos T, Ramírez Romero A, et al. Utilidad y limitaciones del sestamibi^{99m}Tc como diagnóstico de localización en el hiperparatiroidismo. *Cir Esp* 1996;60:400-3.
12. Irvin GL, Sfakianakis G, Yeung L, Deriso GT, Fishman LM, Molinari AS, et al. Ambulatory parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996;131:1074-8.
13. Borley NR, Collins RE, O'Doherty M, Coakley A. Technetium-99m sestamibi parathyroid localization is accurate enough for scan-directed unilateral neck exploration. *Br J Surg* 1996;83:989-91.
14. Martin D, Rosen IB, Ichise M. Evaluation of single isotope technetium 99m-sestamibi in localization efficiency for hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1996;172:633-6.
15. McHenry CR, Lee K, Saadey J, Neumann DR, Esseltyn CB. Parathyroid localization with technetium-99m sestamibi: a prospective evaluation. *J Am Coll Surg* 1996;183:25-30.
16. Bloklet D, Martin P, Schoutens A, Verhas M, Hooghe, Kinnaert P. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of technetium-99m methoxyisobutylisnitrile: comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. *Eur J Nucl Med* 1997;24:46-51.
17. Fjeld JG, Erichsen K, Pfeffer PF, Clausen OP, Rootwelt K. Technetium-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a comparison with sestamibi. *J Nucl Med* 1997;38:831-4.
18. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997;122:998-1003.