

## ACTUALIZACIÓN

# Actualización de las pruebas de imagen utilizadas en la localización de patología paratiroidea



A. Adarve Castro<sup>a,b</sup>, D. Domínguez Pinos<sup>a,b,\*</sup>, V. Soria Utrilla<sup>c</sup>,  
J.A. O'Farrell del Campo<sup>b</sup>, F. Sendra Portero<sup>a</sup> y M.J. Ruiz-Gómez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>c</sup> Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Recibido el 6 de marzo de 2023; aceptado el 28 de abril de 2023

Disponible en Internet el 8 de agosto de 2023

## PALABRAS CLAVE

Hiperparatiroidismo  
primario;  
Diagnóstico por  
imagen;  
SPECT/TC  
<sup>99m</sup>Tc-sestamibi;  
Dcografía;  
RM;  
PET/TC <sup>18</sup>F-colina

**Resumen** La localización preoperatoria de la patología paratiroidea, por lo general un adenoma paratiroideo, puede ser difícil en algunos casos debido a las variantes anatómicas que presentan estas glándulas. El objetivo de esta revisión es analizar las diferentes técnicas de diagnóstico por imagen utilizadas en la localización preoperatoria de la patología paratiroidea (gammagrafía, ecografía, TC, RM y PET).

Existe una gran variabilidad entre las diferentes pruebas para la localización preoperatoria de esta patología. La importancia de conocer las diferentes opciones de diagnóstico radica en la necesidad de elegir la técnica más adecuada en cada ocasión y para cada paciente para un manejo adecuado del hiperparatiroidismo primario (HPTP) con criterio quirúrgico.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SERAM.

## KEYWORDS

Primary  
hyperparathyroidism;  
Diagnostic imaging;  
<sup>99m</sup>Tc-sestamibi  
SPECT/CT;  
Ultrasound;  
MRI;  
<sup>18</sup>F-choline PET/CT

## Update in imaging tests used for the localization of parathyroid pathology

**Abstract** Preoperative localization of parathyroid pathology, generally a parathyroid adenoma, can be difficult in some cases due to the anatomical variants that these glands present. The objective of this review is to analyse the different imaging techniques used for preoperative localization of parathyroid pathology (scintigraphy, ultrasound, CT, MRI and PET).

There is great variability between the different tests for the preoperative localization of parathyroid pathology. The importance of knowing the different diagnostic options lies in the need to choose the most suitable test at each moment and for each patient for an adequate management of primary hyperparathyroidism (PHP) with surgical criteria.

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SERAM.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ddominguezp@uma.es](mailto:ddominguezp@uma.es) (D. Domínguez Pinos).

## Introducción

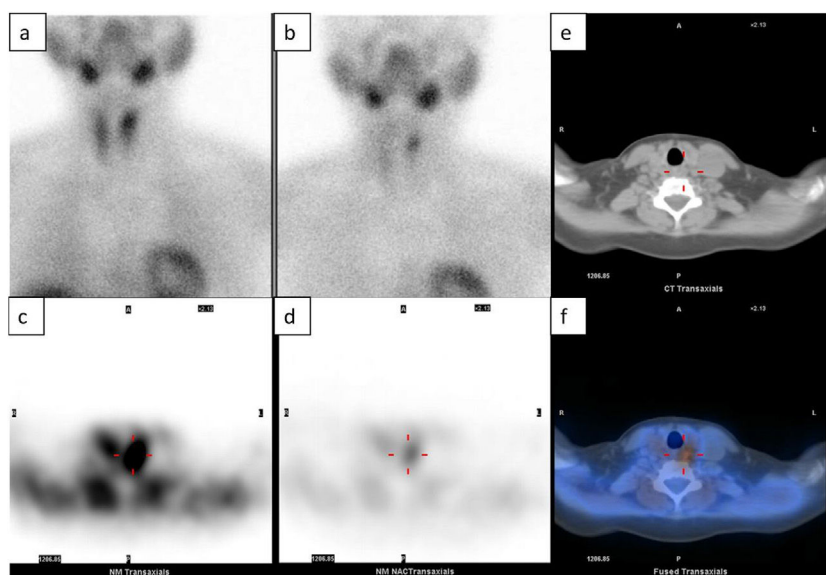
Las glándulas paratiroides son pequeñas estructuras ovaladas ubicadas en pares a cada lado de la parte posterior de la glándula tiroides, pesan menos de 50 mg cada una y miden unos  $6 \times 3\text{--}4\text{ mm}$  de diámetro (craneocaudal  $\times$  transversal)<sup>1</sup>. Dichas glándulas están formadas por 3 tipos de células: un 50-60% de células principales (que contienen pocas mitocondrias y secretan hormona paratiroidea [PTH], un 30-40% de células claras [que se convierten en células principales con la edad, contienen mucho glucógeno citoplasmático y cuya función real se desconoce] y menos de un 5% de células oxífilas [ricas en mitocondrias y cuya función también se desconoce])<sup>2</sup>.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es el tercer trastorno endocrino más frecuente después de la diabetes y la enfermedad tiroidea, y es la causa más común de hipercalcemia, resultado de la secreción excesiva de PTH. Afecta al 0,3-1% de la población, siendo más frecuente en mujeres con una proporción de 3:1 respecto a los varones, con una incidencia máxima en las décadas cuarta y quinta de la vida<sup>1,3-5</sup>.

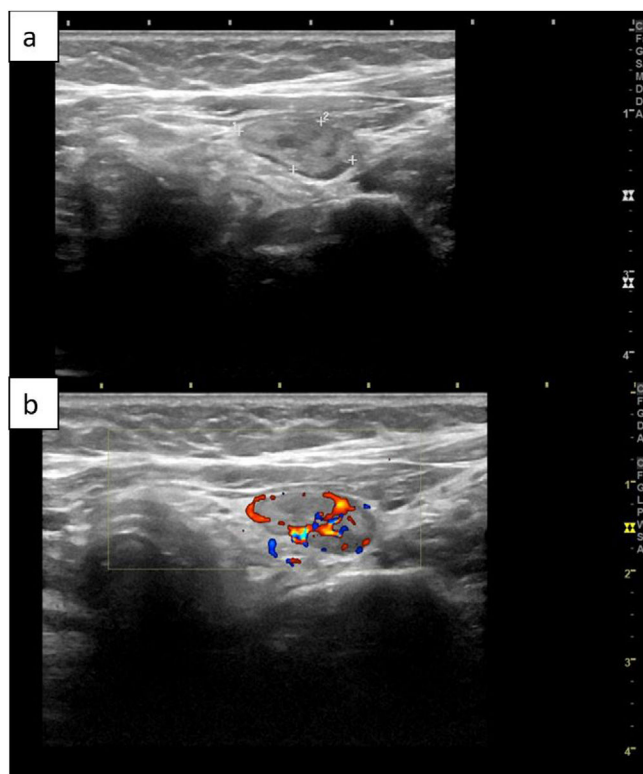
En la actualidad, la presentación más frecuente es asintomática. En los casos de HPTP sintomático, los órganos más afectados son los huesos, debido a la disminución de la densidad mineral ósea y sus consiguientes fracturas; seguidos de los riñones, debido al daño causado por la nefrolitiasis. Hay otros síntomas menos frecuentes, entre los que se encuentran problemas gastrointestinales (pancreatitis, úlcera péptica, estreñimiento, náuseas, vómitos o reflujo gastroesofágico), cardiovasculares (hipertensión, calcificaciones de las válvulas cardíacas y del miocardio, hipertrofia del ventrículo izquierdo y acortamiento del intervalo QT, lo que favorece arritmias y un incremento de la mortalidad por infarto agudo de miocardio e ictus) y afecciones neuropsiquiátricas (confusión, depresión, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, irritabilidad o disminución de la concentración)<sup>1,6</sup>.

En cuanto a su etiología, hasta el 85-90% de los casos de HPTP se deben a la presencia de un adenoma paratiroideo solitario, el 5-10% a una hiperplasia de la glándula y  $< 1\%$  a un carcinoma paratiroideo<sup>1</sup>.

El diagnóstico del HPTP se realiza mediante una historia clínica adecuada junto con una medición del calcio corregido por albúmina y la PTH en suero, y el único tratamiento eficaz es la cirugía. Tradicionalmente, la cirugía consistía en una exploración bilateral del cuello y la escisión de las glándulas afectadas<sup>4</sup>, pero el hecho de que la mayoría de los casos de HPTP se deben a la afectación de una sola glándula, junto con la mejora de la monitorización intraoperatoria de la PTH y la localización preoperatoria mediante estudios de imagen han favorecido el desarrollo de la paratiroidectomía mínimamente invasiva<sup>2,7</sup>. Esta última modalidad tiene tasas de curación similares a la exploración quirúrgica bilateral, con tasas similares de recurrencia, persistencia y reintervención. Sin embargo, al minimizar la disección tisular, acelera el tiempo de recuperación, reduce el dolor postoperatorio y disminuye las cicatrices (lo que lleva a mejores resultados estéticos), además de tener un coste menor y menos complicaciones. Asimismo, 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<sup>8-11</sup>. El éxito de la cirugía mínimamente invasiva depende indudablemente de la experiencia del cirujano<sup>1</sup>, pero también de una localización prequirúrgica precisa de la glándula paratiroides afectada, determinando no solo la lateralización sino también el cuadrante específico<sup>12</sup>. 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; en especial, las inferiores, debido a su migración embriológica más prolongada<sup>8</sup>. De hecho, aproximadamente el 16% de los casos tienen una o más paratiroides hiperfuncionantes en una localización ectópica<sup>3</sup> (figs. 1-6).



**Figura 1** Adenoma paratiroideo inferior izquierdo observado en la gammagrafía: a) Gammagrafía  $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI en fase precoz, b) gammagrafía planar en fase tardía, c) SPECT en fase precoz, d) SPECT en fase tardía, e) TC y f) SPECT-TC.



**Figura 2** Adenoma paratiroides inferior izquierdo observado mediante ecografía. Ecografía en modo B (a) y Doppler (b), en la que puede verse un ejemplo típico de adenoma paratiroides como una masa bien definida, hipoeoica e hipervascular en modo Doppler.

Este artículo tiene 2 objetivos principales: actualizar el estado del papel que desempeñan las diferentes técnicas de imagen en la localización preoperatoria de la patología paratiroides, y exponer las diferentes ventajas, inconvenientes y causas de falsos positivos y negativos de las diferentes técnicas.

## Resumen de las diferentes técnicas de imagen

Las pruebas de imagen utilizadas para la localización preoperatoria de la patología paratiroides que se incluyen 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). Cada una de ellas se analiza en detalle a continuación. La sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica de las diferentes pruebas se describen en la [tabla 1](#).

### Gammagrafía

En 1989, Coakley et al. descubrieron fortuitamente que el  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (sesta-metoxiisobutylisonitrilo) utilizado para las pruebas de perfusión miocárdica era captado de forma predominante por las glándulas paratiroides anómalas<sup>13</sup>. El sestamibi es un catión lipofílico que atraviesa pasivamente las membranas celulares y queda atrapado

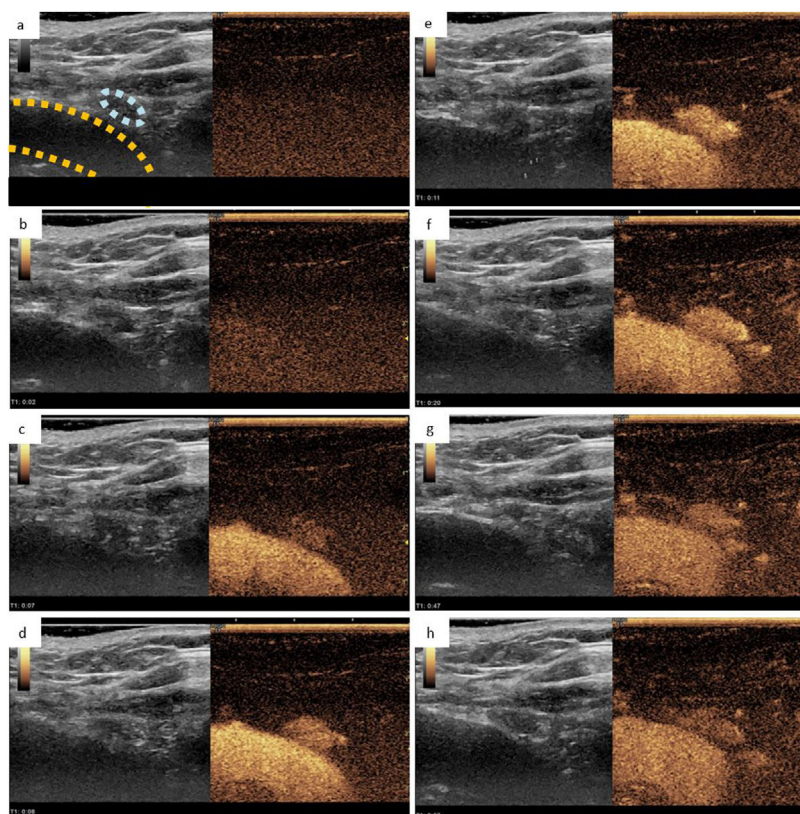
en las mitocondrias debido al potencial transmembrana negativo. El mecanismo exacto de su captación por las glándulas paratiroides no está del todo claro. Se cree que se debe a una combinación de factores, como el aumento del flujo sanguíneo y la mayor presencia de células oxifílicas, ricas en mitocondrias, por parte de las glándulas paratiroides hiperfuncionantes<sup>14,15</sup>. De este modo, el  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi es captado tanto por la glándula tiroides como por la paratiroides, aunque existe una diferencia de lavado entre ambas, de modo que la imagen típica del adenoma paratiroides consiste en una hipercaptación focal en la fase inicial (5-20 min tras su administración, según los distintos protocolos), con un lavado lento en la fase tardía (a los 120-180 min). Esta técnica de doble fase es el enfoque clásico más utilizado<sup>13-15</sup>.

Existen múltiples estudios publicados sobre la gammagrafía planar utilizada en este contexto, que describen una sensibilidad del 49,1-91%, una especificidad del 33,3-98% y una precisión del 64-76,7% para la detección del adenoma paratiroides<sup>1,8,16-21</sup>. Por su parte, la SPECT (siglas en inglés de la tomografía computarizada por emisión de fotón único) permite la detección volumétrica tridimensional, lo que mejora la sensibilidad del  $^{99m}\text{Tc}$ -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%<sup>22,23</sup>. Asimismo, la SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi en combinación con la tomografía computarizada (TC) mejora la detección de adenomas paratiroides, pues alcanza una sensibilidad del 48,3-96%, una especificidad del 86-100% y una precisión del 67,7-83%<sup>7,22-28</sup> ([tabla 1](#)). Además, esta combinación con TC también permite una localización anatómica precisa previa de la cirugía de adenomas ectópicos retrotraqueales o mediastínicos, lo que facilita una planificación quirúrgica adecuada<sup>16</sup>.

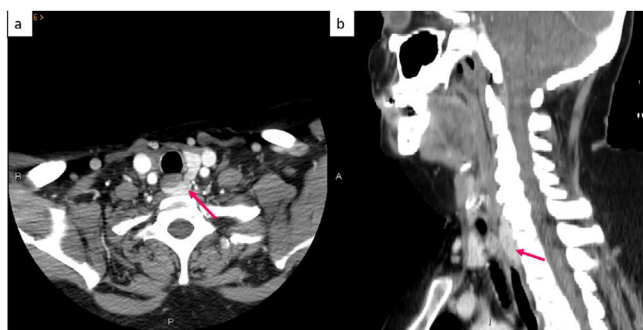
No existe consenso respecto a la dosis de  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi que debe administrarse; según los distintos estudios, varía entre 10 mCi (370 MBq)<sup>17</sup> y 25 mCi (925 MBq)<sup>7,9</sup>.

Algunos autores afirman que las imágenes en fase retardada no mejoran la precisión diagnóstica, ya que la actividad paratiroides residual en las imágenes retardadas ya está presente en las imágenes en fase temprana, solo oscurecida por la actividad tiroidea de fondo, y que, por lo tanto, la interpretación cuantitativa en las exploraciones iniciales es suficiente para el diagnóstico<sup>18</sup>.

Entre las ventajas de esta técnica se encuentran que es fácil de realizar, está ampliamente disponible, tiene un bajo coste, permite detectar lesiones ectópicas con mayor facilidad y proporciona información funcional en relación con el HPTP<sup>29,30</sup>. Entre sus desventajas, destacan la escasa delimitación anatómica y una menor resolución espacial<sup>31</sup> ([tabla 2](#)). Además, el patrón típico de captación y lavado del  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi se produce en el 70-75% de los casos. En algunos pacientes, el lavado del adenoma paratiroides y de la glándula tiroides se produce al mismo tiempo, lo que se denomina «lavado rápido». Se cree que está relacionado con factores como el número de células ricas en mitocondrias o el grado de angiogénesis<sup>32</sup>. Por este motivo, existen las modalidades de doble isótopo, de forma que este segundo isótopo sea captado solo por el tiroides y la sustracción de imágenes permita diagnosticar la lesión paratiroides. Ese segundo isótopo utilizado puede ser  $^{123}\text{I}$ <sup>32-34</sup> o  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -pertechnetato<sup>17,35,36</sup>. Los estudios describen



**Figura 3** Adenoma paratiroideo inferior derecho observado mediante ecografía con contraste: a) Ecografía en modo B que muestra una lesión hipoeoica de 5 mm (rodeada en azul claro) adyacente al tronco braquiocefálico derecho (rodeado en amarillo), junto con una imagen que muestra un índice mecánico inferior, y que permite la visualización del medio de contraste, ambas obtenidas antes de su administración. b-h) Representación del estudio dinámico a los 2, 7, 8, 11, 20, 47 y 57 s, 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 que sugieren un adenoma paratiroideo.



**Figura 4** TC con contraste obtenida 35 s después de la administración de contraste IV: a) corte axial, b) corte sagital, que presenta un adenoma paratiroideo retrotraqueal.

diferentes rangos de sensibilidad, especificidad y precisión de localización (tabla 1).

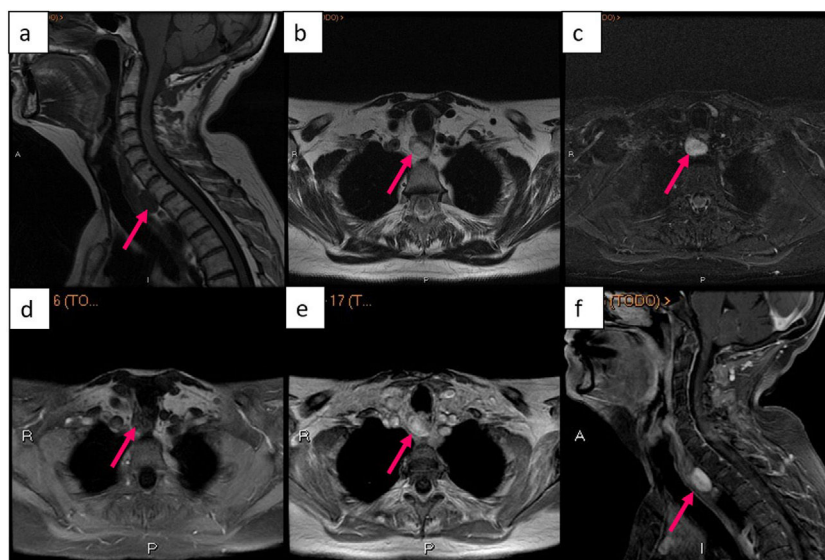
Otras causas de falsos negativos en los estudios gammagráficos son el pequeño tamaño de los adenomas, la presencia de glándulas ectópicas, una enfermedad multiglandular, adenomas del lado derecho o de localización superior, o la toma de AINE<sup>28,32,38-40</sup>. Además, la glicoproteína P es una lipoproteína de la membrana plasmática multiresistente a los fármacos y se cree que, del mismo

modo que su sobreexpresión aumenta la liberación de fármacos quimioterapéuticos de las células cancerosas, también expulsa el sestamibi de las células oxífilas, provocando falsos negativos en los estudios gammagráficos<sup>35,41</sup>.

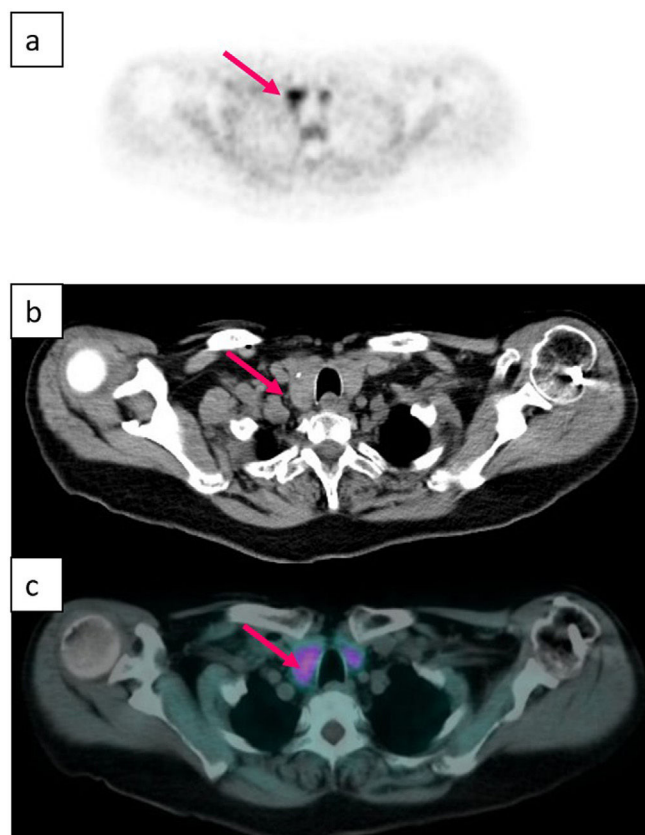
Otro aspecto preocupante es la exposición a radiaciones ionizantes, cuya dosis efectiva se estima en aproximadamente 6 mSv en el caso de técnicas con uso de trazador único<sup>1</sup>, 7,5 mSv si se utiliza doble trazador con sustracción<sup>1</sup> y 7-12,4 mSv si se asocia a la TC de baja dosis<sup>1,7,42</sup> (tabla 2). Dado que una radiografía simple de tórax es de aproximadamente 0,02 mSv, estas modalidades corresponderían a aproximadamente 300, 375 y 400-500 radiografías de tórax, respectivamente<sup>1,23</sup>.

### Ecografía cervical

Las glándulas paratiroides normales no son visibles con esta técnica. Un adenoma paratiroideo se observa generalmente en el modo B como una lesión hipoeoica homogénea y bien definida. En el modo Doppler suelen aparecer como masas hipervasculares<sup>5,43</sup>. Cuando se aprecie una estructura compatible, se debe observar en 2 planos (longitudinal y transversal) para descartar que se trate de una falsa imagen debida, por ejemplo, a la musculatura prevertebral<sup>43</sup>.



**Figura 5** Adenoma paratiroideo retrotraqueal visto mediante 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 de grasa y sin contraste, e) imagen axial de secuencia potenciada en T1 con contraste, f) imagen sagital de secuencia potenciada en T1 con supresión de grasa y contraste.



**Figura 6** Adenoma paratiroideo inferior derecho visto mediante PET/TC  $^{18}\text{F}$ -colina: a) PET  $^{18}\text{F}$ -colina, b) TC sin contraste intravenoso, c) PET/TC  $^{18}\text{F}$ -colina.

De hecho, los ganglios linfáticos aparecen con frecuencia como estructuras redondeadas hipocaptantes y pueden confundirse con adenomas paratiroides. La presencia de un hilio graso central hipervascular en el modo Doppler indica que se trata de un ganglio linfático. Sin embargo, los ganglios linfáticos reactivos, asociados normalmente con una tiroiditis autoinmune, no suelen mostrar un hilio, y pueden inducir a error<sup>43</sup>.

Por otro lado, el carcinoma paratiroideo también debe incluirse en el diagnóstico diferencial a pesar de su baja prevalencia, que se sitúa en torno al 1%. Aunque hay signos que nos pueden hacer sospechar la existencia de un carcinoma, como una glándula paratiroides agrandada y heterogénea con bordes irregulares o con evidencia de invasión de estructuras adyacentes, o bien que la lesión sea más alta que ancha o presente calcificaciones en su interior<sup>43-45</sup>, Huang et al. observaron que no existían diferencias entre el carcinoma paratiroideo y el adenoma en cuanto a ecogenicidad, diámetro máximo, áreas quísticas internas, edad, distribución por sexos o niveles séricos de calcio. No obstante, los niveles elevados de PTH sí se correlacionan con la existencia de carcinoma, de forma que encontrar niveles de PTH superiores a 1.000 pg/ml asociados a calcificaciones intralesionales tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 100% para un tumor maligno<sup>45</sup>.

Las ventajas de esta técnica son su alta disponibilidad, la ausencia de radiación ionizante y su bajo coste<sup>1,30,45</sup>. Además, permite identificar patología tiroidea concomitante<sup>1,30,46,47</sup> y, en caso de duda, una punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía permite descartar la existencia de células tiroideas malignas mediante citología<sup>48</sup> (tabla 2). Asimismo, se puede realizar un lavado de la PAAF con 0,5-1 cc de solución salina al 0,9% para cuantificar los niveles de PTH, de forma que, si los

**Tabla 1** Sensibilidad, especificidad y precisión de diferentes pruebas de imagen utilizadas para la localización de patología paratiroidea

| Descripción de la técnica empleada                                                                                                                      | Sensibilidad                                                                                              | Especificidad                                            | Precisión                           | Referencia                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Gammagrafía</i>                                                                                                                                      |                                                                                                           |                                                          |                                     |                                   |
| Gammagrafía planar con <sup>99m</sup> 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%                | 1,8,16–21                         |
| Gammagrafía planar con <sup>99m</sup> Tc-sestamibi (doble marcador con sustracción)                                                                     | 41%, 70-94%, 76%, 88,9%                                                                                   | 100%, 21%, 72,2%, 100%                                   | 66%, 85,6%                          | 17,25,30,32                       |
| SPECT <sup>99m</sup> Tc-sestamibi                                                                                                                       | 80%, 91%                                                                                                  | 93%                                                      | 77%                                 | 22,23                             |
| SPECT/TC <sup>99m</sup> Tc-sestamibi                                                                                                                    | 48,3-76%, 56%, 61%, 77,8%, 83%, 89,6%, 96%                                                                | 86%, 92,5%, 93,7-95,6%, 96%, 100%                        | 71%, 67,7%, 83%                     | 7,22–28                           |
| SPECT/TC <sup>99m</sup> Tc-sestamibi (doble marcador con sustracción)                                                                                   | 74,5%, 89,2%, 93,1%                                                                                       | 22,2%, 66,7%, 95,8%                                      | 81,3%, 85,6%, 87,2%                 | 30,35,37                          |
| <i>Ecografía</i>                                                                                                                                        |                                                                                                           |                                                          |                                     |                                   |
| 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%, 81%, 91% | 28,5%, 38,9%, 44,4%, 57%, 75%, 86%, 91%, 91,8-92,6%, 99% | 32%, 39%, 65%, 66%, 68%, 81,1%, 82% | 1,8,11,18–21,24,26,27,30,37,45,52 |
| Ecografía convencional + gammagrafía planar con <sup>99m</sup> Tc-sestamibi bifásico                                                                    |                                                                                                           | 71%, 99%                                                 | 80%                                 | 1,8                               |
| Ecografía convencional + SPECT/TC <sup>99m</sup> Tc-sestamibi doble marcador                                                                            | 73%, 77,8%, 97,5%                                                                                         | 55,6%, 83%, 93,9%                                        | 76%, 83,3%, 95,2%                   | 24,30,37                          |
| Ecografía con contraste                                                                                                                                 | 66,7%, 100%                                                                                               | ND                                                       | ND                                  | 26,59                             |
| SPECT/TC <sup>99m</sup> Tc-sestamibi + ecografía con contraste                                                                                          | 82,7%                                                                                                     | ND                                                       | ND                                  | 26                                |
| Detección de PTH mediante lavado de PAAF guiada por ecografía                                                                                           | 94%, 95,9%                                                                                                | 91-100%                                                  | 96%                                 | 49,50                             |
| <i>TC</i>                                                                                                                                               |                                                                                                           |                                                          |                                     |                                   |
| TC4D (4 fases)                                                                                                                                          | 55-88%, 86,6%, 87,8%, 89,7%                                                                               | 50%, 94%                                                 | 86%, 87%, 86%, 87,1%                | 7,12,19,52,62,63                  |
| TC4D (4 fases) + SPECT/TC <sup>99m</sup> Tc-sestamibi                                                                                                   | ND                                                                                                        | ND                                                       | 93,5%                               | 7                                 |
| 3 fases                                                                                                                                                 | 72,9%, 74%, 75%, 76,9%, 82,3%                                                                             | 40%, 85,6%                                               | 54,5%                               | 20,21,27,42,51                    |
| 3 fases (sin contraste y fase arterial con energía dual, fase venosa en modo simple)                                                                    | 96,7%                                                                                                     | 66,6%                                                    | 95,2%                               | 62                                |
| <i>RM</i>                                                                                                                                               |                                                                                                           |                                                          |                                     |                                   |
| RM de 1,5 T                                                                                                                                             | 96,7%                                                                                                     | 66,6%                                                    | 95,2%                               | 62                                |
| RM de 3 T                                                                                                                                               | 91-92%                                                                                                    | 95%                                                      | 70%                                 | 63,65                             |
| <i>PET</i>                                                                                                                                              |                                                                                                           |                                                          |                                     |                                   |
| PET/TC <sup>18</sup> F-colina                                                                                                                           | 81%, 82%, 90,5%, 92%, 95,8%                                                                               | 12,5%, 86%, 99,7%                                        | 56,8%, 84%                          | 21,24,25,51,69–72                 |
| PET/TC <sup>18</sup> F-colina + TC en 3 fases                                                                                                           | 100%                                                                                                      | ND                                                       | 72,7%                               | 51                                |
| PET/TC <sup>18</sup> F-colina/RM: T2 coronal y axial, STIR coronal y TC axial con y sin contraste (33); T1, T2 y STIR postcontraste axial y sagital (9) | 90%, 96,2%                                                                                                | ND                                                       | ND                                  | 9,34                              |
| PET/TC C11-metionina                                                                                                                                    | 75%                                                                                                       | 50%                                                      | 71%                                 | 74                                |

ND: no disponible; RM: resonancia magnética; SPECT/TC: tomografía computarizada por emisión de fotón único; STIR: *Short I Inversion Recovery*; TC: tomografía computarizada.

**Tabla 2** Ventajas e inconvenientes de las técnicas de diagnóstico utilizadas

| Técnica     | Ventaja                                                                                                                                                                                                | Inconveniente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Referencia                        |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Gammagrafía | Detecta lesiones ectópicas con más facilidad.<br>Alta disponibilidad, bajo coste y proporciona información funcional del HPTP.                                                                         | Menor resolución espacial.<br><i>Radiación:</i><br>Gammagrafía planar: 6 mSv.<br>Gammagrafía planar con doble marcador: 7,5 mSv.<br>SPECT/TC <sup>99m</sup> Tc-sestamibi: 7-12,4, 7,5 y 8-9 mSv.                                                                                                                                                                                                                                         | 1,7,29,30,42,52                   |
| Ecografía   | Alta disponibilidad.<br>Bajo coste.<br>Sin radiación.<br>Fácil de realizar.<br>Proporciona detalles anatómicos locales.<br>Ofrece información sobre la glándula tiroides.<br>Permite una posible PAAF. | Menor sensibilidad para localizar paratiroides ectópicas, especialmente en el mediastino superior y en el surco traqueoesofágico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,30,45-48,51                     |
| TC          | Ofrece información anatómica precisa.<br>Ofrece información funcional con estudios dinámicos.<br>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 la tos durante la obtención de imágenes.<br><i>Radiación:</i> 8-28, 10-27, 10,4, 15,9-20,2, 17,9 y 18 mSv<br>No se puede usar en pacientes con alergia al contraste y función renal alterada.<br>Se necesita más tiempo para interpretar las imágenes. | 1,7,11,12,20,21,30,42,52,60,62,63 |
| RM          | Sin radiación                                                                                                                                                                                          | Artefactos de movimiento debidos a movimientos respiratorios, esofágicos y cardiacos.<br>Se tarda mucho en adquirir las imágenes.<br>Alto coste.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 62,63                             |
| PET         | Buena resolución espacial<br>Adquisición relativamente rápida                                                                                                                                          | Menor resolución espacial y temporal.<br>Alto coste<br><i>Radiación:</i><br>9,5 mSv con TC<br>2,5 mSv con RM, 3,8 mSv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9,22,34,67,72                     |

HPTP: hiperparatiroidismo primario; PAAF: biopsia con aspiración de aguja fina; PET: tomografía de emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT/TC: tomografía computarizada por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada.

niveles de PTH en el lavado son al menos el doble de los niveles de PTH de una muestra de sangre obtenida simultáneamente, podemos concluir la presencia de una lesión paratiroidea con una sensibilidad del 94-95,9%, una especificidad del 91-100% y una precisión del 96%<sup>49,50</sup> (tabla 1).

Entre los inconvenientes destacan la dificultad para evaluar las glándulas paratiroides en el mediastino superior o en la región retrotraqueal, la menor sensibilidad para detectar glándulas hiperplásicas, así como las dificultades derivadas de la condición del paciente (p. ej., que tenga un cuello obeso o una hipercefosis cervical)<sup>1,5,30,44,51</sup> (tabla 2).

Existe mucha variabilidad en la literatura respecto a la sensibilidad diagnóstica de la ecografía, que oscila entre el

29 y el 91,7%, con la especificidad entre el 28,5-99% y la precisión entre el 32-82%<sup>1,8,11,18-21,24,26,27,30,37,45,52</sup>. Claramente, el factor más importante en la variabilidad de la sensibilidad de esta prueba es la experiencia del personal que la realiza<sup>1,43</sup> (tabla 1).

Otra modalidad asociada a esta técnica es la ecografía con contraste (EC), también llamada CEUS por sus siglas en inglés. El contraste ecográfico está compuesto de microburbujas de hexafluoruro de azufre, un gas inerte, recubiertas de fosfolípidos<sup>53,54</sup>. 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,

que se traduce en una señal ecográfica hiperecoica que debe ser interpretada por el ecografista<sup>55</sup>. Es un contraste extremadamente seguro, con una baja incidencia de efectos adversos; no provoca efectos cardiotóxicos, hepatotóxicos ni nefrotóxicos<sup>56–58</sup>.

Entre sus inconvenientes destaca que hay que colocar una vía intravenosa para su administración, lo que requiere 2 personas, una para realizar la ecografía y otra para inyectar el contraste. Otra desventaja es que no permite evaluar más de una o 2 lesiones concretas, aunque este hecho puede corregirse administrando dosis posteriores de contraste<sup>53,58</sup>. Se ha utilizado principalmente para la caracterización de lesiones focales hepáticas<sup>31,54</sup>, mientras que su uso para la localización de paratiroides aún no figura en la ficha técnica. Sin embargo, algunos artículos señalan que puede ser una técnica prometedora y rentable para localizar patología paratiroidea con una sensibilidad diagnóstica superior a la ecografía, y que puede ayudar a diferenciar adenomas paratiroides de ganglios linfáticos y lesiones tiroideas en función del patrón de captación del contraste. Los hallazgos apuntan a una lesión paratiroidea si observamos una hipervascularización arterial temprana en los primeros 30 s desde la periferia hacia el centro, seguida de un lavado central en la fase tardía hasta los 120 s. En caso de que la lesión sospechosa muestre un realce centrípeto progresivo en la fase tardía, nos indicará que estamos ante tejido tiroideo o una adenopatía<sup>26,59</sup>. Parra Ramírez et al. informaron de una sensibilidad diagnóstica de la EC del 66,7% y, en combinación con la SPECT/TC <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, del 82,7%<sup>26</sup>, mientras que Platz et al. hallaron una sensibilidad diagnóstica de la EC del 100%<sup>59</sup> (tabla 1).

### Tomografía computarizada

Otra técnica que se ha investigado en los últimos años es el uso de la TC multifásica, descrita inicialmente con 4 fases (de ahí el nombre TC4D). Se inicia con 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. Después, se obtienen imágenes desde el ángulo de la mandíbula hasta la carina en la fase arterial a los 15-25 s, en la fase venosa temprana a los 55-65 s y en la fase venosa tardía o fase retardada a los 85-100 s<sup>7,12,60</sup>.

En la fase arterial, las lesiones paratiroides presentan un realce significativo que alcanza las 138-180 UH. Se ha descrito que la absorción máxima se produce entre 25 y 60 s después de la inyección. Este hecho permite diferenciar estas lesiones de los ganglios linfáticos, que muestran un realce progresivamente creciente tras la inyección de contraste, llegando al máximo en fases tardías. Asimismo, las características de captación también permiten diferenciar las lesiones paratiroides de los nódulos tiroideos que, aunque también muestran un realce intenso en la fase arterial, podrían presentar una alta atenuación en la fase sin contraste debido a su alto contenido en yodo. De esta forma, los adenomas paratiroides pueden diagnosticarse con una sensibilidad que varía entre el 55 y el 89,7%, una especificidad del 50-94% y una precisión diagnóstica del 86-87,1% según diferentes estudios<sup>7,12,19,52,61,62</sup> (tabla 1).

El principal inconveniente de la TC es la elevada cantidad de radiación que recibe el paciente, siendo la dosis

media efectiva por TC multifásica de 10-28 mSv según diferentes autores<sup>7,11,12,21,42,52,60,62</sup> (tabla 2). Esta preocupación ha llevado a la realización de estudios en 3 o incluso 2 fases, con una precisión diagnóstica equivalente pero con menos radiación<sup>20,21,27,42,51,60</sup>. También se han llegado a utilizar tecnologías de TC más recientes, como la energía dual que, al usar diferentes kilovoltajes, es capaz de reducir la radiación a 3-5 mSv (inferior a una SPECT/TC <sup>99m</sup>Tc-sestamibi)<sup>11</sup> (tabla 1). Moosvi et al. afirman que, a pesar de que el riesgo global de desarrollar una neoplasia puede aumentar (la radiación media absorbida por persona en el Reino Unido es de 2,7 mSv/año), este riesgo se vería compensado por el beneficio que aportaría un examen con mayor precisión de localización preoperatoria y la consiguiente cirugía mínimamente invasiva<sup>60</sup>.

Entre otros inconvenientes se encuentran las contraindicaciones relacionadas con el uso de contraste yodado en pacientes alérgicos o con afectación renal (recordemos que el HPTP puede afectar a la función renal), y el tiempo necesario para la interpretación de las imágenes<sup>52,63</sup>. Además, su capacidad para detectar adenomas puede verse limitada por el pequeño tamaño de los adenomas paratiroides, los artefactos por endurecimiento del haz en la parte inferior del cuello debidos a las clavículas y los hombros (que pueden disminuirse si el paciente baja los hombros o se coloca una toalla enrollada entre las escápulas) o los artefactos por movimiento si el paciente traga, habla o tose durante la adquisición de la imagen<sup>52</sup> (tabla 2).

La TC se considera superior a la ecografía y la gammagrafía, ya que proporciona información anatómica precisa, así como información funcional<sup>20,30,52,60</sup>, y es un estudio rápido de realizar<sup>61</sup> (tabla 2). Por lo tanto, a pesar de que se consideraba de segunda línea para los casos discordantes o no concluyentes<sup>19</sup>, muchos autores creen que podría ser una modalidad de imagen precisa de primera línea<sup>11,12,27,52</sup>.

### Resonancia magnética

Existen pocas publicaciones sobre la utilidad de la RM en la localización preoperatoria de las lesiones del HPTP. En general, la RM se utiliza en pacientes con HPTP persistente o recurrente<sup>61</sup>. 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, lo que restringe la difusión. Los estudios dinámicos mediante secuencias T1 con contraste (tras la inyección de 0,1 mmol/kg de gadolinio a una velocidad de 4 ml/s), muestran una captación precoz del contraste pocos segundos después del inicio del realce carotídeo y con máxima intensidad de señal en la fase venosa precoz, a diferencia de los nódulos tiroideos o los ganglios linfáticos, que tienen un realce en la fase tardía<sup>62–64</sup>.

La sensibilidad para el diagnóstico del adenoma paratiroideo es similar tanto con 1,5 T (96,7%)<sup>62</sup> como con 3 T (91-92%)<sup>63,65</sup>. Sin embargo, existen mayores diferencias en cuanto a la especificidad, ya que se ha descrito un 66,6%<sup>62</sup> si se utiliza 1,5 T, frente al 95% si se utiliza 3 T<sup>65</sup> (tabla 1). Esto podría deberse al hecho de que Nael et al. llevaron a cabo estudios de perfusión utilizando secuencias TWIST. Hallaron que un umbral de tiempo al pico (TP) de 37 s permitía diferenciar un único adenoma paratiroideo

de la glándula tiroides con una sensibilidad del 86% y que un *wash-in* superior a 5,27 mostraba la mayor especificidad (90%) para diferenciar un único adenoma paratiroideo de la glándula tiroides. Una combinación de TP (umbral de 30s), *wash-in* (umbral de 5,86) y *washout* (umbral de 0,67) mejoró la capacidad diagnóstica, dando como resultado un área bajo la curva de 0,96 con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 95%<sup>65</sup>.

Por último, también se ha descrito el uso de la espectroscopia por RM. En esta técnica, el aumento de los niveles de colina, glicerofosfocolina, fosforilcolina, glucosa, lactato, succinato, glutamina y ascorbato se asocia con los adenomas paratiroides, pero no con la hiperplasia<sup>66</sup>.

Esta técnica ha demostrado una sensibilidad y una especificidad similares a la TC multifásica, pero sin riesgo de radiación<sup>62-64</sup>. No obstante, en las imágenes puede haber artefactos causados por el movimiento respiratorio, la motilidad esofágica o la pulsación cardíaca<sup>62</sup>. Además, la RM es una prueba que requiere un largo tiempo de adquisición, es cara y tiene una menor resolución espacial y temporal<sup>62-64</sup>. Aparte, la anatomía del cuello podría dificultar una supresión de la grasa adecuada. Se recomienda la técnica de Dixon para mejorarla<sup>65</sup>.

Por todo lo anterior, la RM se considera una modalidad de imagen de segunda línea cuando las modalidades de primera línea son negativas o no concluyentes<sup>62-64</sup> (tabla 2).

## Tomografía por emisión de positrones

Recientemente se han descrito adenomas paratiroides hallados incidentalmente mediante PET/TC <sup>18</sup>F-colina durante la evaluación de pacientes con cáncer de próstata. Existen algunos estudios preliminares sobre el uso de la PET/TC <sup>18</sup>F-colina en pacientes con HPTP y sin cáncer de próstata que afirman que esta técnica puede localizar adenomas paratiroides<sup>67</sup>. La colina sirve de precursor para la biosíntesis de los fosfolípidos, por lo que las células con un alto índice de proliferación celular, como las de un adenoma paratiroideo, tienen una mayor demanda de fosfolípidos. Las células absorben la colina y las enzimas colina quinasas la fosforilan, lo que la deja retenida en el interior de las mitocondrias de forma similar al sestamibi en las células oxífilas. La alta captación precoz por los adenomas paratiroides se debe en parte a la alta vascularización y al aumento de la actividad de la proteína quinasa dependiente de fosfolípidos<sup>9,67,68</sup>. Estos datos han suscitado un gran interés en los últimos años y existen numerosas 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%<sup>21,24,25,51,69-72</sup> (tabla 1). Si bien es sabido que, en las imágenes estáticas, los ganglios linfáticos también pueden mostrar captación y provocar falsos positivos, en estudios dinámicos se ha observado que la discriminación entre adenomas y ganglios linfáticos es óptima entre 2 y 5 min después de la inyección del isótopo<sup>68</sup>.

La PET tiene la ventaja de ser mucho más rápida y tener mayor resolución espacial que la SPECT<sup>22,70</sup>. Entre sus inconvenientes se encuentran su elevado coste (3-4 veces superior al de una SPECT/TC con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi<sup>34,72</sup>) y una exposición a la radiación de alrededor de 9,5 mSv, dado que se combina con la TC<sup>9</sup>. Por estos motivos, actualmente se

utiliza como técnica de imagen de segunda línea<sup>34</sup>. La preocupación por su radiación ha llevado a estudiar el uso de PET/RM con <sup>18</sup>F-colina, que alcanza tasas de éxito similares mientras que minimiza la dosis de radiación efectiva a 2,5-3,8 mSv<sup>9,34</sup> (tabla 2).

La PET/TC con <sup>11</sup>C-metionina también se ha investigado con rendimientos diagnósticos similares, con una sensibilidad, especificidad y precisión del 75, del 50 y del 71%, respectivamente. Sin embargo, la corta semivida de la metionina limita su aplicabilidad diaria<sup>5,17,69,71,73,74</sup> (tabla 1).

## Conclusión

En resumen, existe una gran variabilidad entre las diferentes pruebas utilizadas para la localización preoperatoria de patología paratiroidea. La importancia de conocer las diferentes opciones de diagnóstico radica en la necesidad de elegir la técnica más adecuada en cada ocasión y para cada paciente, para un manejo adecuado de pacientes con HPTP con criterio quirúrgico.

Debemos recordar que el manejo multidisciplinar entre cirujanos, endocrinólogos, nefrólogos, radiólogos y médicos nucleares es importante, sobre todo en casos de discrepancia, ya que una adecuada localización determina una cirugía mínimamente invasiva con menos riesgos, menor número de complicaciones y menores costes.

## Financiación

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de organismos de financiación de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses económicos ni relaciones personales que pudieran haber influido en el trabajo presentado en este artículo.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todas las personas que han participado en este estudio por su voluntad de colaborar.

## Bibliografía

1. 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;22:291-308, <http://dx.doi.org/10.1007/s40477-018-0332-3>.
2. Duke WS, Terris DJ. Minimally Invasive Parathyroidectomy. En: Terris DJ, Duke WS, editores. *Thyroid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management*. 2nd ed. New York: Thieme; 2016. p. 219-24.
3. Liddy S, Worsley D, Torreggiani W, Feeney J. Preoperative Imaging in Primary Hyperparathyroidism: Literature Review and Recommendations. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68:47-55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2016.07.004>.

4. Terris DJ, Duke WS. Conventional Parathyroidectomy. En: Terris DJ, Duke WS, editores. *Thyroid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management*. 2nd ed. New York: Thieme; 2016. p. 210–8.
5. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144:929–37, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2018.1671>.
6. Barsony J. Diagnostic and Laboratory Evaluation of Hyperparathyroidism. En: Terris DJ, Duke WS, Pasieka JL, editores. *Parathyroid Surgery. Fundamental and Advanced Concepts*. San Diego: Plural Publishing; 2014. p. 23–36.
7. 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;40:142–9, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5901>.
8. 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;101:97–102, <http://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2018.0158>.
9. 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;284:460–7, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2016160768>.
10. 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;231:257–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2018.05.046>.
11. 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;215:788–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.11.048>.
12. 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;87:791–8, <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13406>.
13. 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;11:25–30.
14. 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;20:35–8.
15. Cañete Sánchez FM, Verdú Rico J, Lizarraga Oltra C. Gammaografía de paratiroides en el diagnóstico de adenoma doble paratiroides. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:341–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2010.03.005>.
16. Wong K, Fig L, Gross M, Dwamena B. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: A meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2015;36:363–75, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5901>.
17. Maccora D, Rizzo V, Fortini D, Mariani M, Giraldo 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;42:889–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-018-0996-8>.
18. Kim D, Rhodes JA, Hashim JA, Rickabaugh L, Brams DM, Pinus 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;62:642–8, <http://dx.doi.org/10.1111/1754-9485.12753>.
19. Eller M, Dave A, Johnson C, Fingeret AL. Accuracy of 4-Dimensional Computed Tomography for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res*. 2021;257:15–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2020.07.055>.
20. Bahl M. Preoperative Parathyroid Imaging: Trends in Utilization and Comparative Accuracy of Sonography Scintigraphy, and 4-Dimensional Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43:264–8, <http://dx.doi.org/10.1097/RCT.0000000000000821>.
21. Amadou C, Bera G, Eziane 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;43:1232–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-019-04910-6>.
22. 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;42:e109–14, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000001447>.
23. 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;163:643–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.064>.
24. 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;44:3761–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-020-05695-9>.
25. 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*. 2020;61:577–83, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.119.229914>.
26. 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*. 2019;38:2565–71, <http://dx.doi.org/10.1002/jum.14949>.
27. 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;25:117–21, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6115-9>.
28. Araz M, Çayır 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;38:117–23, <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0000000000000621>.
29. Ajuria Illarramendi O, Martínez Lorca A, Paredes Rodríguez P, Orduña Díez MP. Medicina Nuclear en la patología de paratiroides. En: García Vicente AM, Martín-Comín J, Soriano Castrejón AM, editores. *Tratado de medicina nuclear en la práctica clínica*. 3 ed. Madrid: Aula Médica; 2019. p. 203–12.
30. 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;217:108–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.06.027>.
31. Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue. *Ultrasonography*. 2018;37:25–35, <http://dx.doi.org/10.14366/usg.17037>.

32. 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.* 2019;30:1051–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-04846-6>.
33. Batool S, Shakeel O, Urooj N, Malik AA, Baig M, Ali AA. Management of parathyroid adenoma: An institutional review. *J Pak Med Assoc.* 2019;69:1205–8.
34. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5190-4>.
35. 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;62:1–5, <http://dx.doi.org/10.14712/18059694.2019.38>.
36. 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 [Article in Spanish]. *Rev Med Chil.* 2017;145:1021–7, <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000801021>.
37. 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;23:148–57, <http://dx.doi.org/10.1967/s002449912104>.
38. 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.* 2021;46:357–62, <http://dx.doi.org/10.1111/coa.13677>.
39. 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 Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2021;40:222–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnie.2021.01.007>.
40. 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;16:35–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.05.048>.
41. 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;32:250–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-018-1239-y>.
42. Binks M, Burrows D, Littlejohn D. A rural perspective on minimally invasive parathyroidectomy: Optimal preoperative imaging and patient outcomes. *ANZ J Surg.* 2019;89:43–7, <http://dx.doi.org/10.1111/ans.14374>.
43. Shindo M. *Parathyroid Ultrasonography*. En: Orloff LA, editor. *Head and Neck Ultrasonography: Essential and Extended Applications*. 2nd Ed. San Diego: Plural Publishing; 2017. p. 137–54.
44. Orloff LA, Goepfert RP. *Ultrasound of the Parathyroid Glands*. En: Terris DJ, Duke WS, Pasieka JL, editores. *Parathyroid Surgery. Fundamental and Advanced Concepts*. San Diego: Plural Publishing; 2014. p. 59–72.
45. 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;76:351–9, <http://dx.doi.org/10.3233/CH-200846>.
46. 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, <http://dx.doi.org/10.1186/s12880-019-0306-8>.
47. 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;88:254–9, <http://dx.doi.org/10.1177/0003134821991991>.
48. 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;96:e9051, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009051>.
49. 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 Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2018;37:205–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.remni.2017.12.006>.
50. Pekkolay Z, Altun Tuzcu Ş. Importance of Parathyroid Hormone Needle Aspiration Washout in Adenoma Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Med Sci Monit.* 2019;25:1694–8, <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.915192>.
51. 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;46:766–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-018-4147-4>.
52. Hoang JK, Sung WK, Bahl M, Phillips CD. How to perform parathyroid 4D CT: tips and traps for technique and interpretation. *Radiology.* 2014;270:15–24, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.13122661>.
53. Fontanilla Echeveste MT. *Nuevas aplicaciones de la ecografía con contraste [tesis doctoral]*. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2012.
54. 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;9:303–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s13244-018-0601-x>.
55. Puig Domingo J, Ripollés González T, Talegón Meléndez A. *Medios de contraste por ecografía*. En: Martí-Bonmatí L, Pallardó Calatayud Y, editores. *Monografía SERAM. Medios de contraste en Radiología*. Madrid: Panamericana; 2008. p. 77–90.
56. 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;4:E2–15, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-123931>.
57. Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-Enhanced Ultrasound: What Is the Evidence and What Are the Obstacles? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:55–60, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.2553>.
58. Erlichman DB, Weiss A, Koenigsberg M, Stein MW. Contrast enhanced ultrasound: A review of radiology applications. *Clin Imaging.* 2020;60:209–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.12.013>.
59. 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;70:423–31, <http://dx.doi.org/10.3233/CH-189307>.
60. 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;99:363–8, <http://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2017.0014>.

61. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: Technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1706–15, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.06.0938>.
62. 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;138:109625, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109625>.
63. 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;41:522–8, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6482>.
64. Rodgers SE, Vu TH, Ray RP, Edeiken-Monroe BS, Perrier ND. *Adjunctive Imaging Modalities: MRI, CT and 4D-CT.* En: Terris DJ, Duke WS, Pasieka JL, editores. *Parathyroid Surgery. Fundamental and Advanced Concepts.* San Diego: Plural Publishing; 2014. p. 85–92.
65. 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;36:2147–52, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4425>.
66. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, Malayeri AA, Jones EC, Chen CC, et al. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:760419, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.760419>.
67. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnana J, Huchet V, Kerrou K, et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/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, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2821>.
68. 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, <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0000000000001217>.
69. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Ima-movic L, Rettenbacher R, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: A prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1762–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-018-3980-9>. Epub 2018 Mar 8.
70. Zajíčková K, Zogala D, Kubinyi J. Parathyroid imaging by (18)F-fluorocholine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive conventional methods: Clinicopathological correlations. *Physiol Res.* 2018;67 Suppl 3:S551–7, <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934029>.
71. 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;45:1772–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-018-4018-z>.
72. 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;21:3, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3911-1>.
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 18 F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1772–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-018-4018-z>.
74. 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;35:469–78, <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-021-01584-w>.