

## ORIGINAL

## Seguridad y rendimiento diagnóstico de la medición de PTH en el lavado del aspirado de lesiones sospechosas de adenomas de paratiroides



Florentino Carral<sup>a,\*</sup>, Ana Isabel Jiménez<sup>a</sup>, Mariana Tomé<sup>a</sup>, Javier Alvarez<sup>b</sup>, Ana Díez<sup>b</sup>, Concepción García<sup>a</sup>, Vicente Vega<sup>b</sup> y Carmen Ayala<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

Recibido el 24 de abril de 2020; aceptado el 22 de julio de 2020

Disponible en Internet el 7 de enero de 2021

### PALABRAS CLAVE

Hiperparatiroidismo primario;  
Adenoma paratiroideo;  
Punción aspiración con aguja fina;  
Hormona paratiroidea

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la seguridad y el rendimiento diagnóstico de la medición de PTH en el lavado del aspirado (PTHa) de posibles adenomas de paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

**Metodología:** Estudio observacional retrospectivo en 47 pacientes (74% mujeres; edad media:  $57,7 \pm 11,2$  años) atendidos en consultas de endocrinología por hiperparatiroidismo primario (calcemia:  $11,6 \pm 1,6$  mg/dl y PTH plasmática:  $276 \pm 477$  pg/ml), a los cuales se les realiza PAAF para medir la PTHa. Se analiza la seguridad de la técnica y se calculan la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo en los pacientes intervenidos.

**Resultados:** Se punzaron 47 lesiones (diámetro medio:  $1,8 \pm 2,6$  cm) por: ausencia de lesiones en la gammagrafía (26 pacientes), discordancia entre gammagrafía y ecografía (6 pacientes), sospecha de adenomas intratiroideos (4 pacientes), positividad gammagráfica en más de una localización (4 pacientes), lesiones ectópicas (3 pacientes), enfermedad persistente (2 pacientes) y adenomas atípicos (2 pacientes). El nivel promedio de PTHa fue de  $2.853 \pm 3.957$  pg/ml, considerándose positivo (PTHa  $\geq 100$  pg/ml) el 68% de los casos. No hubo complicaciones durante ni tras la punción. Se intervinieron 37 pacientes, curándose el 95%, y no se ha detectado ningún caso de paratiromatosis. La PTHa  $> 100$  pg/ml presenta una sensibilidad del 93,7%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 71,4%.

**Conclusión:** En pacientes con hiperparatiroidismo primario la medición de PTHa es una técnica diagnóstica sencilla, segura y con una elevada sensibilidad y especificidad que permite diferenciar entre adenomas paratiroideos y otras lesiones cervicales.

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [florencarral@hotmail.com](mailto:florencarral@hotmail.com) (F. Carral).

**KEYWORDS**

Primary hyperparathyroidism;  
Parathyroid adenomas;  
Fine-needle aspirate;  
Parathyroid hormone

## Safety and diagnostic performance of parathyroid hormone assay in fine-needle aspirate in suspicious parathyroid adenomas

**Abstract**

**Objective:** To evaluate the safety and diagnostic performance of parathyroid hormone assay in fine-needle aspirate (PTH-FNA) in patients with primary hyperparathyroidism and suspicious parathyroid adenomas.

**Methodology:** A retrospective observational study was performed in 47 patients ( $57.7 \pm 11.2$  years of average age, 74% women) attending an endocrinology clinic for primary hyperparathyroidism (average calcemia:  $11.6 \pm 1.6$  mg/dl and PTH:  $276 \pm 477$  pg/ml) in which PTH-FNA was made. Sensibility, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated in all surgical patients.

**Results:** Forty-seven lesions were punctured (mean adenoma maximum diameter:  $1.8 \pm 2.6$  cm): negative image in the sestamibi scan (26 patients); the discordance between ultrasonography and the sestamibi scan (6 patients); possible intrathyroidal adenomas (4 patients); a positive sestamibi scan in 2 or more localizations (4 patients); ectopic adenoma (3 patients); persistent primary hyperparathyroidism (2 patients) and atypical adenomas (2 patients). Mean PTH-FNA was  $2,853 \pm 3,957$  pg/ml and 68% were considered positive (PTH-FNA  $\geq 100$  pg/ml). No complications were detected during or after the puncture. Thirty-seven patients were operated on, 95% were cured and no parathyromatosis cases were detected. PTH-FNA  $\geq 100$  pg/ml as a diagnostic test had a sensitivity of 93.7%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 71.4%.

**Conclusion:** PTH-FNA is an easy and safe diagnostic test and has a high sensitivity and specificity for differentiating between parathyroid adenomas and other cervical masses in patients with primary hyperparathyroidism.

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno endocrinológico frecuente, caracterizado por una secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH), procedente de una o más glándulas paratiroides. Actualmente la forma de presentación más habitual (80%) es la asintomática, con hipercalcemia leve o intermitente y ausencia de síntomas y signos clásicos como litiasis, nefrocalcinosis u osteítis fibrosa quística. El diagnóstico bioquímico del HPTP es generalmente sencillo y se establece mediante la detección de hipercalcemia (de magnitud variable) y concentraciones elevadas o inapropiadamente normales de PTH, asociándose con frecuencia a hipofosfatemia, hipercalcemia y aumento moderado de marcadores de remodelado óseo<sup>1-3</sup>.

Si bien las técnicas de imagen no deben utilizarse para excluir o confirmar el diagnóstico de HPTP ni para establecer la indicación de tratamiento quirúrgico, en la actualidad la mayoría de las Guías de Práctica Clínica recomiendan su realización antes de la cirugía<sup>4-6</sup>, con los objetivos de posibilitar la paratiroidectomía mínimamente invasiva y facilitar la detección de nódulos tiroideos, los cuales son detectados en el 15-60% de los pacientes con HPTP<sup>7-9</sup>. En la actualidad, las técnicas de localización de referencia son la gammagrafía paratiroidea con Tc99 sestamibi (gammagrafía 99mTc-MIBI) (asociada o no a SPECT), con una sensibilidad diagnóstica en torno al 80%, y la ecografía cervical, con una sensibilidad muy variable que oscila entre el 55 y el 88%, dependiendo de la experiencia del examinador, el tamaño del adenoma, la

frecuencia de lesiones ectópicas, la coexistencia de bocio multinodular y la presencia de ganglios linfáticos u otras lesiones cervicales que pudieran confundirse con adenomas paratiroides<sup>1,9,10</sup>, siendo la combinación de ambas técnicas la estrategia que mejores resultados ofrece<sup>6,9-11</sup>. Sin embargo, la gammagrafía 99mTc-MIBI puede arrojar resultados falsos positivos (FP) en presencia de nódulos tiroideos y falsos negativos (FN) en casos de adenomas paratiroides de pequeño tamaño, presencia de necrosis en el adenoma o coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune<sup>4,6,9,12</sup>. En este sentido, en un reciente estudio realizado en nuestro medio el 26% de los pacientes estudiados en consultas de endocrinología por HPTP no muestran lesiones en la gammagrafía 99mTc-MIBI<sup>9</sup>.

En pacientes con estudios de imagen discordantes o con gammagrafía 99mTc-MIBI negativa y con ecografía de localización paratiroidea positiva, diversos autores han propuesto realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF) para la medición de PTH en el lavado del aspirado (PTHa), ya que se trata de una técnica diagnóstica sencilla, segura, barata y altamente específica para confirmar prequirúrgicamente la localización de adenomas paratiroides, distinguiendo entre lesiones paratiroides y otro tipo de lesiones<sup>6,13-21</sup>. Sin embargo, la información disponible en la actualidad sobre la seguridad y eficacia diagnóstica de esta técnica está basada en un limitado número de estudios con escasos pacientes, realizados todos ellos fuera de España<sup>13-23</sup>. Por este motivo, el objetivo principal del estudio ha sido evaluar la seguridad y el rendimiento diagnóstico

de la medición de PTHa en nuestra serie de pacientes con HPTP.

## Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se evalúan las pruebas diagnósticas realizadas a 195 pacientes con criterios bioquímicos de HPTP atendidos en consulta de endocrinología entre enero de 2013 y enero de 2020, seleccionándose los casos en los cuales se realizó PAAF para la medición de PTHa por presentar lesiones sospechosas de adenomas de paratiroides. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Cádiz y no se ha requerido obtener consentimiento informado para acceder a la información de la investigación, si bien todos los pacientes firmaron los correspondientes consentimientos informados antes de realizar la PAAF o de someterse a cirugía paratiroidea.

## Evaluación analítica y de estudios de imagen

En todos los pacientes se determinaron los niveles de calcio, fósforo, proteínas totales, urea, creatinina, PTH, 25-OH-vitamina D y calciuria. La concentración de calcio sérico fue ajustada por el nivel de proteínas plasmáticas. Los niveles de PTH en plasma y en el PTHa fueron medidos mediante análisis inmunológico in vitro por electroquimioluminiscencia en un analizador automático Elecsys® E170 (Roche Diagnostics) (niveles de referencia plasmáticos: 15-65 pg/ml).

En los casos de HPTP confirmado se realizó, en consultas de endocrinología, una ecografía cervical de localización utilizando los ecógrafos Sonosite MicroMaxx® e Hitachi Aloka® F37 con transductores de 10-18 MHz, con la intención de localizar lesiones indicativas de adenomas de paratiroides. Estas lesiones suelen presentarse como nódulos ovalados, poligonales o triangulares, bien definidos e hipoeoicos, situados posteriormente al polo superior o inferior de ambos lóbulos tiroideos<sup>9-10</sup>. En caso de no encontrarse en estas localizaciones, la exploración ecográfica se amplió al resto del cuello hasta el mediastino superior (áreas IV, VI y VII). Independientemente del resultado de la ecografía, en aquellos pacientes candidatos a paratiroidectomía se solicitó una gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-MIBI (asociada o no a SPECT), la cual fue realizada mediante administración de 15 mCi intravenosa de <sup>99m</sup>Tc-MIBI para la obtención de imágenes precoz (15 min) y tardía (2-3 h) de cuello y tórax.

## PAAF y medición de PTHa

La indicación de PAAF para la medición de PTHa en pacientes con criterios bioquímicos de HPTP fue establecida en los siguientes casos: 1) gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-MIBI negativa e imagen ecográfica indicativa de adenoma de paratiroides; 2) discordancia de resultados en las pruebas de imagen: gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-MIBI positiva en más de una localización o con localización diferente a la detectada ecográficamente; 3) sospecha de adenoma paratiroideo intratiroideo: imagen ecográfica compatible y gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-MIBI negativa o positiva en el mismo lado de la lesión intratiroidea, pero no visualizada ecográficamente a nivel extratiroideo; 4) adenomas ectópicos: aquellas lesiones ecográficamente

compatibles con adenomas paratiroides separadas de la glándula tiroidea al menos 2 cm y situadas en las áreas IV, VI y VII, y 5) imagen ecográfica de adenoma de paratiroides «atípica»: lesiones con degeneración quística o posibles calcificaciones. La PAAF guiada por ecografía fue realizada por el mismo endocrinólogo en consultas, con el paciente tumbado con el cuello en hiperextensión y usando una aguja de 23 G conectada a una jeringa de 20 ml (sin tubo de enlace ni pistola de aspiración). En un único pase, la aguja se introducía en la imagen sospechosa de lesión paratiroidea realizando movimientos suaves hasta comprobar la existencia de material en el cono de la aguja, aplicando en caso contrario presión negativa hasta su obtención. Este material era diluido en 1 cc de suero salino fisiológico e introducido en un tubo de bioquímica sin heparinizar, siendo remitido inmediatamente al laboratorio para la medición de PTHa. Si bien no existen puntos de corte de normalidad de PTHa estandarizados de lesiones paratiroides<sup>24</sup>, en nuestro estudio se han considerado positivos los niveles de PTHa iguales o superiores a 100 pg/ml.

## Indicación quirúrgica y curación

En todos los casos la indicación de cirugía paratiroidea fue individualizada, incluyéndose como criterios generales: edad < 50 años, calcemia > 1 mg/dl del rango superior de la normalidad, presencia de complicaciones asociadas (litiasis renal, osteoporosis, filtrado glomerular < 60 ml/min) o preferencia del paciente a la intervención. El abordaje quirúrgico paratiroideo fue establecido prequirúrgicamente en función de los resultados de los estudios de imagen, indicándose cirugía focal mínimamente invasiva en caso de adenomas únicos y un abordaje quirúrgico más amplio en caso de indicación de tiroidectomía por la presencia de enfermedad nodular tiroidea asociada. En ningún caso se realizó medición de PTH intraoperatoria. La curación bioquímica fue definida, siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Cirujanos Endocrinos, por la normalización de los niveles de calcio sérico corregido al menos 6 meses tras la paratiroidectomía<sup>6</sup>.

## Efectos secundarios

En todos los casos se han registrado los efectos secundarios asociados a la PAAF (inflamación, infección local o hematomas) y, en los pacientes intervenidos, se han indagado los posibles casos de fibrosis local o de paratiromatosis, definida como la presencia de nódulos de tejido paratiroideo hiperfuncionante diseminados por el cuello o el mediastino que se especula se originan por la siembra de células paratiroides durante la punción o la cirugía, por lo que los pacientes suelen requerir ser reintervenidos<sup>24,25</sup>.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS® versión 12.0 para Windows®. El test de Shapiro-Wilk fue aplicado para conocer si las variables continuas estaban distribuidas normalmente o no. Los resultados de las variables continuas se expresaron como media ± desviación

estándar y las variables cualitativas como números absolutos y porcentajes.

Con respecto a la evaluación de la medición de PTHa como prueba diagnóstica, se consideraron verdaderos positivos las lesiones con PTHa  $\geq 100$  pg/ml, localizada y extirpada por cirugía y confirmada histológicamente, FP las lesiones con PTHa  $\geq 100$  pg/ml, no localizada por cirugía y confirmada histológicamente en otra localización, verdaderos negativos las lesiones con PTHa  $< 100$  pg/ml, no localizada y extirpada en otra localización, confirmada histológicamente, y FN las lesiones con PTHa  $< 100$  pg/ml, localizada y extirpada por cirugía y confirmada histológicamente. El valor predictivo positivo fue calculado mediante la fórmula: verdaderos positivos / (verdaderos positivos + FP), y el valor predictivo negativo mediante la fórmula: verdaderos negativos / (verdaderos negativos + FN). En todas las estimaciones se evaluó el intervalo de confianza del 95%.

## Resultados

En los 8 años de actividad evaluados desde que se realizan ecografías en consultas de endocrinología se han atendido 195 pacientes con criterios bioquímicos de HPTP, realizándose PAAF para medición de PTHa de lesiones sospechosas de origen paratiroideo en 47 pacientes (24% del total). Como puede observarse en la [tabla 1](#), la mayoría eran mujeres (74,5%) de edad media (promedio de edad:  $57,7 \pm 11,2$  años; mediana: 58 años) con calcemia y niveles promedio de PTH plasmática de  $11,6 \pm 1,6$  mg/dl (mediana: 11,2 mg/dl) y  $276 \pm 447$  pg/dl (mediana: 151 pg/ml), respectivamente. Las lesiones punzadas presentaban un diámetro máximo medio de  $1,8 \pm 2,6$  cm (mediana: 1,5 cm) y se distribuían de forma proporcionada entre las 4 glándulas paratiroides, si bien se punzaron 5 lesiones intratiroides y 3 lesiones ectópicas cervicales. El nivel promedio de PTHa fue de  $2.853 \pm 3.957$  pg/ml (mediana: 2.454 pg/ml), considerándose positiva para lesión de origen paratiroideo (PTHa  $\geq 100$  pg/ml) el 68% de los casos (32 pacientes). No hubo ningún caso de inflamación, dolor local o infección tras la punción.

En la [tabla 2](#) se expone un resumen de las características clínicas, analíticas, de pruebas de imagen y resultados tras la intervención de los pacientes estudiados. El principal criterio de indicación de PAAF para la medición de PTHa fue la ausencia de lesiones en la gammagrafía  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (26 pacientes; 52% del total) con resultados claramente positivos (PTHa promedio:  $2.703 \pm 4.673$  pg/ml) en 17 de ellos (65%). Catorce pacientes (30% del total) fueron punzados por discordancia en la localización entre la gammagrafía y la ecografía (6 casos), por sospecha ecográfica de adenomas intratiroides (4 casos) o por positividad gammagráfica en más de una localización (4 casos), con positividad en la PTHa en 8 pacientes (57%). Finalmente, 7 pacientes (15% del total) con concordancia entre la imagen gammagráfica y la ecográfica fueron punzados: 3 lesiones ectópicas, 2 pacientes con enfermedad persistente tras cirugía previa y 2 casos con adenomas paratiroides ecográficamente atípicos, con positividad en la PTHa en todos los casos.

Se intervinieron mediante paratiroidectomía 37 pacientes; un paciente falleció durante el seguimiento, 5 pacientes se encuentran pendientes de intervención y 4 pacientes

fueron descartados para la cirugía. En los 30 pacientes con PTHa  $\geq 100$  pg/ml la cirugía y la histología confirmaron la presencia de tejido paratiroideo y todos los pacientes se curaron, 3 pacientes con PTHa  $< 100$  pg/ml se intervinieron y se extirparon adenomas en localizaciones diferentes a la punzada y se curaron, 4 pacientes con PTHa  $< 100$  pg/ml se intervinieron extirpándose la lesión puncionada: 2 se curaron y 2 persisten con criterios bioquímicos de HPTP. En la [tabla 3](#) se expone el rendimiento de la medición de PTHa como técnica diagnóstica en los 37 pacientes intervenidos, objetivándose una elevada sensibilidad (93,7%) y especificidad (100%). No se ha informado de ningún caso de fibrosis local o inflamación que dificultara la extirpación quirúrgica, y tras un seguimiento promedio de  $1,7 \pm 1,5$  años (0,3-4,9 años) no se ha detectado ningún caso de paratiromatosis.

## Discusión

La PAAF para la medición de PTHa de lesiones sospechosas de origen paratiroideo es un método de diagnóstico de localización de tejido paratiroideo descrito por primera vez en 1983<sup>25</sup>, con una elevada especificidad para distinguir entre glándulas paratiroides y otros tejidos<sup>13-23</sup> y con ausencia de FP cuando se consideran niveles de PTHa  $\geq 100$  pg/ml<sup>14,19</sup> o simplemente niveles de PTHa superiores a los niveles plasmáticos<sup>17,18,20-22</sup>. Sin embargo, esta prueba presenta las limitaciones de la ausencia de estandarización de la técnica (pases y dilución), de la prueba diagnóstica (PTHa o cociente PTHa / PTH plasmática) y de los puntos de corte para considerar como positivo un resultado<sup>23,24</sup>. En primer lugar, si bien no existe unanimidad, la mayoría de los autores recomiendan una o 2 punciones y diluciones de la muestra con 1 cc de suero fisiológico, y al respecto de la prueba diagnóstica, no parecen existir diferencias en el rendimiento diagnóstico cuando se utiliza la medición de PTHa o el cociente PTHa / PTHp<sup>23,24</sup>. Sin embargo, las mayores discrepancias surgen en los puntos de corte a utilizar, los cuales oscilan entre 20 y 103 pg/ml<sup>23,24</sup> para la medición de PTHa y entre  $\geq 1$  y  $\geq 2$  para el cociente PTHa / PTHp<sup>23,24</sup>. En nuestra experiencia, en la mayoría de los casos los niveles de PTHa fueron francamente elevados (superiores a 1.000 pg/ml) y generaron pocas dudas. Sin embargo, un caso considerado negativo con PTHa de 46 pg/ml se curó tras la extirpación de la glándula punzada, lo que plantea la posibilidad de reducir en nuestra población el punto de corte de positividad de PTHa, tal como recomiendan algunos autores<sup>13,26</sup>. Por otro lado, en esta técnica es necesario tener en cuenta que un valor elevado de tiroglobulina en el aspirado no excluye la posible naturaleza de tejido paratiroideo en el nódulo punzado, y que la rentabilidad diagnóstica de la citología oscila entre el 17 y el 53%<sup>17,19,21</sup>, ya que por un lado se documenta un elevado número de punciones no diagnósticas y, por otro, la citomorfología de las proliferaciones paratiroides es muy difícil de diferenciar de las proliferaciones tiroideas, y aunque la inmunohistoquímica podría ser útil, esto no siempre es posible por lo inadecuado del material<sup>17</sup>.

En nuestra serie, la sensibilidad de la medición de PTHa es del 93,7% (IC 95%: 77,7-98,6), en consonancia con otros estudios que comunican una sensibilidad entre el 83 y el 100%<sup>15-21</sup>. En este sentido, una reciente revisión sistemática y metaanálisis de 9 estudios clínicos que incluyen 222

**Tabla 1** Características clínicas, bioquímicas y de estudios de imagen de los pacientes con hiperparatiroidismo sometidos a PAAF para medición de PTHa (n = 47)

Característica	Media $\pm$ DE/n (%)	Rango
Edad (años)	57,7 $\pm$ 11,2	36-76
Mujeres	35 (74)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,1 $\pm$ 6,4	21,5-45,7
Calcio sérico (mg/dl)	11,6 $\pm$ 1,6	9,6-17,9
Fósforo sérico (mg/dl)	2,6 $\pm$ 0,6	1,7-3,6
PTH sérica (pg/ml)	276 $\pm$ 477	88-3.162
PTH en lavado de aspirado (pg/ml)	2.841 $\pm$ 6.886	0,3-17.710
Resultados positivos (> 100 pg/ml)	31 (66)	
Gammagrafía positiva	21 (45)	
Ecografía positiva	47 (100)	
Localización de los adenomas punzados		
Superior derecho	8 (17)	
Inferior derecho	11 (23)	
Superior izquierdo	9 (19)	
Inferior izquierdo	11 (23)	
Intratiroideo	5 (11)	
Ectópico cervical	3 (7)	
Diámetro máximo del adenoma (cm)	1,8 $\pm$ 2,6	0,9-5,0

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAAF: punción aspiración con aguja fina; PTH: hormona paratiroidea; PTHa: hormona paratiroidea en lavado de aspirado de punción aspiración con aguja fina.

lesiones punzadas para medición de PTHa ha comunicado una sensibilidad combinada del 95% (IC 95%: 91-98%), con un valor predictivo positivo del 97% (IC 95%: 93-100), sin informar complicaciones mayores asociadas al procedimiento<sup>23</sup>. No obstante, el rendimiento de esta técnica depende directamente del número de FN ocasionado por fallos técnicos (como no llegar a punzar la lesión), por el aspirado de áreas quísticas de adenomas paratiroides o por considerar como negativos casos con PTHa entre 40 y 100 pg/ml<sup>15,23,26</sup>, siendo por tanto dependiente tanto de la pericia del explorador como de los criterios de selección de pacientes, reduciéndose la sensibilidad en el caso de exploradores poco experimentados o de protocolos que amplíen los criterios de indicación de PAAF a todos los pacientes con posibles adenomas paratiroides detectados ecográficamente.

La principal limitación de esta técnica es su dependencia en la identificación ecográfica de lesiones sospechosas de adenomas de paratiroides. De esta forma, recientes revisiones sistemáticas informan de que la sensibilidad y el valor predictivo positivo para la detección ecográfica de adenomas paratiroides oscila entre el 70 y el 88%<sup>27,28</sup>, siendo del 85 y el 95%, respectivamente, en la serie comunicada recientemente por nuestro grupo de trabajo<sup>9</sup>. Especialmente interesantes son los casos con gammagrafía 99mTc-MIBI de localización negativa, cuya prevalencia oscila entre el 10 y el 38% de los pacientes con criterios bioquímicos de HPTP, en los cuales se identifica mediante ecografía la presencia de lesiones sospechosas de adenomas de paratiroides en el 51-77% de los casos<sup>9,29,30</sup>. Estos pacientes serían potenciales candidatos a PAAF para medición de PTHa con el objetivo de distinguir estas lesiones de nódulos tiroideos, adenopatías u otras lesiones cervicales<sup>12,21</sup>. En estos casos una posible limitación consiste en la dificultad de punción de algunas lesiones difícilmente accesibles por su localización o pequeño tamaño<sup>9,15,20-23</sup>. Así, en nuestra serie, se han

punzado el 52% (26 de 50 casos) de los pacientes con HPTP gammagráficamente negativos<sup>9</sup>, no realizándose el procedimiento por dificultad técnica en 13 pacientes (26%) y por negatividad ecográfica en 11 pacientes (22%).

Con respecto a la seguridad, en nuestra serie no hemos observado complicaciones asociadas a la punción durante el procedimiento, el acto quirúrgico o el seguimiento. La ausencia de efectos adversos locales también ha sido comunicada en la amplia mayoría de las series de casos de pacientes sometidos a PAAF para medición de PTHa<sup>13,23</sup>, y tan solo Bancos et al., en la Clínica Mayo<sup>21</sup>, informan de que 3 de 74 pacientes presentaban alteraciones inflamatorias o hematomas en el lecho quirúrgico que obligaron a que la técnica quirúrgica mínimamente invasiva fuera modificada a una técnica estándar, con la consiguiente prolongación del tiempo quirúrgico. Los autores plantean que las complicaciones asociadas a esta técnica podrían estar en relación con la experiencia del explorador, el calibre de la aguja utilizada y el número de punciones<sup>21</sup>, por lo que parece razonable proponer un único pase con aguja fina (23-25 G), tal y como realizamos en nuestros pacientes. Por último, los casos de paratiromatosis asociados a esta técnica son excepcionales<sup>31-34</sup>, si bien no disponemos de estudios con un suficiente número de pacientes seguidos durante un tiempo prolongado que permitan establecer conclusiones al respecto.

En conclusión, en nuestro medio la medición de PTHa de PAAF es una técnica diagnóstica sencilla, segura y con una elevada sensibilidad y especificidad que permite diferenciar entre adenomas paratiroides y otras lesiones cervicales (nódulos tiroideos, adenopatías) en pacientes con HPTP bioquímico confirmado. En la actualidad esta técnica diagnóstica no se recomienda de forma generalizada en pacientes con HPT<sup>1,6</sup> y debe evitarse en casos sospechosos de cáncer de paratiroides<sup>35</sup>, estando indicada en

**Tabla 2** Resumen de las características clínicas, hormonales y de estudios de imagen (n = 47)

Caso	E/S	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	PTH (pg/ml)	Gamma	ECO	DM (cm)	PTHa (pg/ml)	PTHa/PTH	Cirugía	Curación
1	64/H	10,0	2,3	191	Negativa	Sup. izq.	1,3	1.023	5,3	Sup. izq.	Sí
2	54/M	11,1	2,4	165	Negativa	Inf. izq.	1,3	2.806	17,0	Inf. izq.	Sí
3	59/M	10,4	3,6	95	Negativa	Inf. der.	1,2	3.000	31,6	Inf. der.	Sí
4	64/M	10,6	3,0	118	Negativa	Sup. der.	0,9	2.664	22,5	Sup. der.	Sí
5	72/H	15,2	2,0	148	Negativa	Sup. izq.	1,8	1.123	7,6	Sup. izq.	Sí
6	65/M	11,3	2,7	88	Negativa	Inf. der.	1,2	0,3	0,0	Pendiente	-
7	51/M	11,0	2,8	112	Negativa	Sup. izq.	0,9	1.438	12,8	Sup. izq.	Sí
8	68/H	11,7	1,7	137	Negativa	Sup. izq.	1,1	5,7	0,0	Pendiente	-
9	60/M	11,4	3,1	103	Negativa	Inf. izq.	1,4	1,2	0,0	Inf. der.	Sí
10	44/M	10,6	2,4	227	Negativa	Sup. der.	1,1	16.207	71,4	Sup. der.	Sí
11	55/M	11,4	2,2	174	Negativa	Inf. izq.	0,9	2.103	12,1	Inf. izq.	Sí
12	67/M	10,3	3,1	156	Negativa	Inf. der.	1,0	3.000	19,2	Inf. der.	Sí
13	40/H	11,3	2,6	129	Negativa	Inf. izq.	1,2	17.720	137,4	Inf. izq.	Sí
14	59/M	11,8	3,0	200	Negativa	Sup. izq.	1,0	554	2,77	Sup. izq.	Sí
15	40/M	11,1	2,9	161	Negativa	Inf. der.	1,9	25	0,15	Inf. der.	Sí
16	73/M	11,1	2,3	248	Negativa	Sup. der.	0,9	1,7	0,0	No cirugía	-
17	73/M	10,2	2,6	125	Negativa	Intratiroideo	2,0	2,2	0,0	No cirugía	-
18	48/M	11,4	2,8	92	Negativa	Inf. izq.	1,7	> 5.000	54,3	Inf. izq.	Sí
19	56/M	11,2	2,5	176	Negativa	Inf. izq.	1,2	> 5.000	28,4	Inf. izq.	Sí
20	48/M	13,4	1,5	336	Negativa	Inf. der.	2,5	46	0,13	Inf. der.	Sí
21	50/M	10,8	3,4	102	Negativa	Inf. izq.	1,2	> 3.000	29,4	Inf. izq.	Sí
22	57/M	14,3	1,7	694	Negativa	Sup. izq.	2,3	165	0,23	Sup. izq.	Sí
23	73/H	11,1	2,3	248	Negativa	Sup. der.	0,9	1,7	0,0	No cirugía	-
24	40/H	11,3	2,6	129	Negativa	Sup. izq.	1,2	> 5.000	38,7	Sup. izq.	Sí
25	48/M	9,6	3,2	120	Negativa	Sup. der.	1,6	3,0	0,0	Sup. der.	No
26	69/M	10,0	3,6	113	Negativa	Sup. der.	1,0	2.769	24,7	Sup. der.	Sí
27	56/H	10,2	2,4	256	Sup. der.	Inf. izq.	1,6	13	0,0	Sup. der.	Sí
28	75/M	11,5	3,0	203	Inf. izq.	Inf. der.	2,4	> 3.000	14,7	Inf. der.	Sí
29	73/H	11,2	2,1	113	Inf. izq.	Inf. der.	2,3	16,8	0,15	Inf. der.	No
30	42/M	11,4	2,5	226	Inf. der.	Sup. der.	2,7	3.118	14,0	Sup. der.	Sí
31	74/H	10,4	2,2	117	Inf. der.	Inf. izq.	-	11,7	0,10	No cirugía	-
32	74/M	12,2	2,0	148	Lóbulo izq.	Inf. izq.	2,5	> 5.000	33,7	Exitus	-
33	60/M	11,7	2,4	120	2 glándulas <sup>a</sup>	Sup. izq.	3,0	1.261	10,5	Sup. izq.	Sí
34	58/H	10,7	2,6	120	2 glándulas <sup>b</sup>	Inf. der.	0,9	3.000	25,0	Pendiente	-
35	46/M	10,8	3,4	99	2 glándulas <sup>b</sup>	Inf. der.	2,1	> 5.000	50,5	Inf. der.	Sí
36	59/M	12,2	2,7	126	2 glándulas <sup>b</sup>	2 glándulas <sup>b</sup>	2,9	3,0	0,0	Pendiente	-
37	39/M	11,6	2,6	102	Sup. Izq.	Intratiroideo	1,4	> 5.000	49,0	Hemi. izq.	Sí
38	65/M	10,9	3,3	83	Lóbulo der.	Intratiroideo	1,6	2,1	0,0	Pendiente	-
39	76/M	17,9	1,7	3.162	Lóbulo der.	Intratiroideo	5,0	4,1	0,0	TT + MM	Sí
40	52/H	15,5	2,6	942	Lóbulo izq.	Intratiroideo	3,8	> 5.000	5,3	Hemi. izq.	Sí
41	43/M	10,6	2,6	188	Ectópica <sup>c</sup>	Ectópica <sup>c</sup>	2,1	3.000	15,9	Ectópica <sup>c</sup>	Sí
42	49/M	12,9	2,5	240	Ectópica <sup>d</sup>	Ectópica <sup>d</sup>	2,0	1.665	6,9	Ectópica <sup>d</sup>	Sí
43	36/M	10,4	3,3	121	Ectópica <sup>e</sup>	Ectópica <sup>e</sup>	0,7	> 3.000	24,8	Ectópica <sup>e</sup>	Sí
44	55/M	14,1	1,8	912	Inf. izq.	Inf. izq.	3,0	719	0,78	Inf. izq.	Sí
45	42/H	12,2	1,7	629	Inf. der.	Inf. der.	2,1	> 5.000	7,9	Inf. der.	Sí
46	58/M	11,9	2,2	151	Sup. izq.	Sup. izq.	2,3	> 5.000	33,1	Sup. izq.	Sí
47	70/M	10,9	2,3	176	Sup. der.	Sup. der.	1,6	> 5.000	28,4	Sup. der.	Sí

der.: derecha; DM: diámetro máximo; E: edad; ECO: ecografía; H: hombre; Hemi.: hemitiroidectomía; Inf.: inferior; izq.: izquierda; M: mujer; MM: masa mediastínica; S: sexo; Sup.: superior; PTH: hormona paratiroidea; PTHa: hormona paratiroidea en lavado de aspirado de PAAF; TT: tiroidectomía total.

<sup>a</sup> Inferior derecha y superior izquierda.

<sup>b</sup> Inferior derecha e inferior izquierda.

<sup>c</sup> Paratraqueal derecho.

<sup>d</sup> Área VII.

<sup>e</sup> Supraclavicular izquierda.

**Tabla 3** Rendimiento diagnóstico de la medición de PTHa en los pacientes intervenidos (n = 37)

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Rendimiento diagnóstico <sup>a</sup> (IC 95%)
PTHa $\geq$ 100 pg/ml	93,7 (77,8-98,6)	100,0 (66,2-98,1)	100,0 (85,8-99,7)	71,4 (30,3-94,9)	94,6 (80,5-99,1)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; PTHa: hormona paratiroidea en el lavado de aspirado de punción aspiración con aguja fina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

<sup>a</sup> Pacientes correctamente diagnosticados..

pacientes con HPTP candidatos a paratiroidectomía que presenten gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-MIBI (y otras técnicas de imagen complementarias) negativas o con hallazgos discordantes respecto de los detectados ecográficamente. No obstante, queda por dilucidar si la combinación de ecografía con la medición de PTHa de lesiones sospechosas de adenomas de paratiroides podría ser utilizada como primera técnica de localización prequirúrgica en el HPTP, relegando la gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-MIBI (con o sin SPECT) exclusivamente a aquellos casos negativos o dudosos, lo cual deberá ser evaluado en futuras investigaciones.

## Financiación

Este estudio ha sido parcialmente financiado por sendas becas de investigación no condicionadas concedidas por Laboratorios Menarini, S. A. y por la Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN).

## Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo no presentan ningún conflicto de intereses en relación con el objetivo ni los resultados del mismo.

## Bibliografía

- Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391:168–78.
- Muñoz M, García A. Hiperparatiroidismo primario. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:226–32.
- Martínez G, Jódar E, Reyes R, Gómez JM, Muñoz M, Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral y Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: recomendaciones acerca del manejo y seguimiento. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:456.e1–6.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: Review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28:1–19.
- Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, Corbetta S, Faggiano A, Gianotti L, et al. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: Definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:577–93.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151:959–68.
- Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim MJ, Ahn SS, Son EJ, et al. Parathyroid incidentalomas detected on routine ultrasound-directed fine-needle aspiration biopsy in patients referred for thyroid nodules and the role of parathyroid hormone analysis in the samples. *Thyroid*. 2009;19:743–8.
- Kwon JH, Kim EK, Lee HS, Moon HJ, Kwak JY. Neck ultrasonography as preoperative localization of primary hyperparathyroidism with an additional role of detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol*. 2013;82:e17–21.
- Carral F, Ayala MC, Jiménez AI, García C, Robles MI, Vega V. Elevada capacidad de localización ecográfica de adenomas paratiroides en endocrinología (estudio ETIEN 4). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67:272–8.
- Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:577–83.
- Patel CN, Salahudeen HM, Lasdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and <sup>99m</sup>Tc sestamibi SPECT/TC for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol*. 2010;65:278–87.
- Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: Correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg*. 2006;30:697–704.
- Barczynski M, Golkowski F, Konturek A, Buziak-Bereza M, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:106–13.
- Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim MJ, Ahn SS, Son EJ, et al. Parathyroid incidentalomas detected on routine ultrasound-directed fine-needle aspiration biopsy in patients referred for thyroid nodules and the role of parathyroid hormone analysis in samples. *Thyroid*. 2009;19:743–8.
- Stephen AE, Milas M, Garner CN, Wagner KE, Siperstein AE. Use of surgeon-performed office ultrasound and parathyroid fine needle aspiration for complex parathyroid localization. *Surgery*. 2005;138:1143–50.
- Erbil Y, Salmaslioglu A, Kabul E, Issever H, Tunaci M, Adalet I, et al. Use of preoperative parathyroid fine-needle aspiration and parathormone assay in the primary hyperparathyroidism with concomitant thyroid nodules. *Am J Surg*. 2007;193:665–71.
- Owens CL, Rektman N, Sokoll L, Ali SZ. Parathyroid hormone assay in fine-needle aspirate is useful in differentiating inadvertently sampled parathyroid tissue from thyroid lesions. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:227–31.
- Giusti M, Dolcino M, Vera L, Ghiara C, Massaro F, Fazzuoli L, et al. Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10:323–30.

19. Boi F, Lombardo C, Cocco MC, Piga M, Serra A, Lai ML, et al. Thyroid diseases cause mismatch between MIBI scan and neck ultrasound in the diagnosis of hyperfunctioning parathyroids: Usefulness of FNA-PTH assay. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:49–58.
20. Kuzu F, Arpaci D, Cakmak GK, Emre AU, Elri T, Ilikhan SU, et al. Focused parathyroidectomy without intra-operative parathormone monitoring: The value of PTH assay in preoperative ultrasound guided fine needle aspiration washout. *Ann Med Surg (Lond).* 2016;6:64–7.
21. Bancos I, Grant CS, Nadeem S, Stan MN, Reading CC, Sebo TJ, et al. Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout. *Endocr Pract.* 2012;18:441–9.
22. Abdelghani R, Noureldine S, Abbas A, Moroz K, Kandil E. The diagnostic value of parathyroid hormone washout after fine-needle aspiration of suspicious cervical lesions in patients with hyperparathyroidism. *Laryngoscope.* 2013;123:1310–3.
23. Castellana M, Virili C, Palermo A, Giorgino F, Giovanella L, Trimboli P. Primary hyperparathyroidism with surgical indication and negative or equivocal scintigraphy: Safety and reliability of PTH washout. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:245–53.
24. Trimboli P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Giovanella L. Measurement of thyroglobulin, calcitonin, and PTH in FNA washout fluids. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:914–25.
25. Doppman JL, Krudy AG, Marx SJ, Saxe A, Schneider P, Norton JA, et al. Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology.* 1983;148:31–5.
26. Sacks BA, Pallotta JA, Cole A, Hurwitz J. Diagnosis of parathyroid adenomas: Efficacy of measuring parathormone levels in needle aspirates of cervical masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:1223–6.
27. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:577–83.
28. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:359–72.
29. Wachtel H, Bartlett EK, Kelz RR, Cerullo I, Karakousis GC, Fraaker DL. Primary hyperparathyroidism with negative imaging: A significant clinical problem. *Ann Surg.* 2014;260:474–80.
30. Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, Sansano I, Duh QY, Clark OH, et al. Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? *Arch Surg.* 2010;145:578–81.
31. Kendrick ML, Charboneau JW, Curlee KJ, van Heerden JA, Farley DR. Risk of parathyromatosis after fine-needle aspiration. *Am Surg.* 2001;67:290–3, discussion 293–4.
32. Hage MP, Salti I, El-Hajj Fuleihan G. Parathyromatosis: A rare yet problematic etiology of recurrent and persistent hyperparathyroidism. *Metabolism.* 2012;61:762–75.
33. Sharma S, Dey P, Gude G, Saikia UN. Parathyromatosis. A rare occurrence along the endoscopic tract detected on fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2016;44:1125–7.
34. Aksoy-Altinboga A, Akder Sari A, Rezanko T, Hacıyanlı M, Orgen Calli A. Parathyromatosis: Critical diagnosis regarding surgery and pathologic evaluation. *Korean J Pathol.* 2012;46:197–200.
35. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, Zafereo ME, Hartl DM, Silver CE, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102012.