

Concordancia de diferentes pruebas de imagen en la localización de adenomas de paratiroides

Antonio Adarve Castro Castro¹, Virginia Soria Utrilla²,
María del Mar García Gallardo¹, María Dolores
Domínguez Pinos¹

1. Hospital Universitario Virgen de la Victoria
2. Hospital Regional Universitario de Málaga

1. Objetivo.

- Precisar el grado de concordancia de las diferentes pruebas de imagen disponibles para la localización de la patología paratiroidea con respecto a la cirugía en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPP) y criterios quirúrgicos.
- Crear un algoritmo que nos permita discernir el orden en el que se deben realizar estas pruebas en caso de discordancia entre dos pruebas iniciales

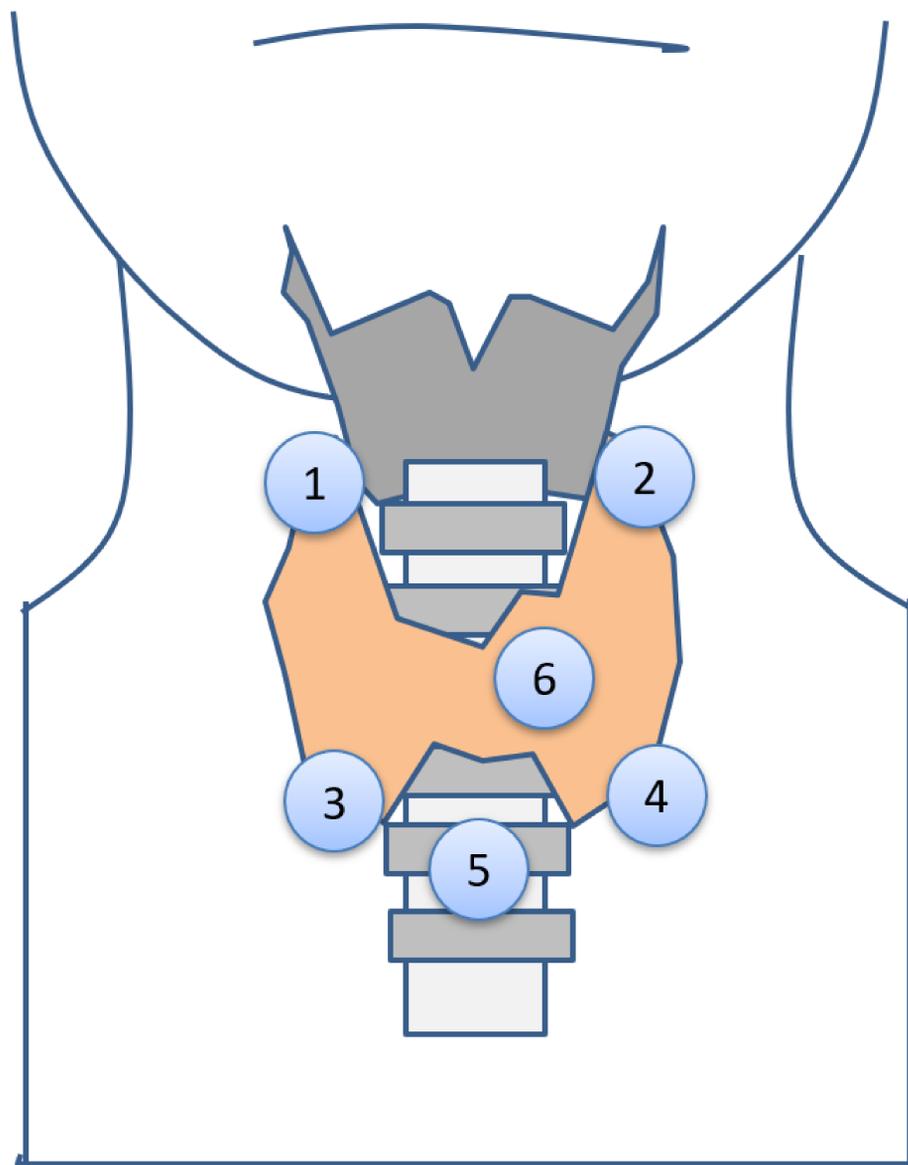
2. Material y Método.

- Estudio descriptivo prospectivo
- Se incluyeron a todos aquellos pacientes diagnosticados de HPP que se enviaron a la sección de ecografía de nuestro servicio de Radiología desde junio de 2019 hasta mayo de 2023.
- Se excluyeron a todos los individuos que no cumplieron con los criterios analíticos de HPP, pacientes menores de edad, mujeres embarazadas o en período de lactancia, y aquellos que no firmaron el consentimiento informado.

- Para evaluar la ubicación anatómica de la patología paratiroidea encontrada en cada prueba y en la cirugía, se clasificó la localización de la lesión en:

Fig. 1. Representación esquemática de localización de paratiroides:

- 1) superior derecha,
- 2) superior izquierda,
- 3) inferior derecha,
- 4) inferior izquierda,
- 5) mediastino superior
- 6) intratiroidea.



- Hemos clasificado las pruebas de localización en (+) si informaban de posible patología paratiroidea en alguna localización y (-) si no se evidenciaba patología paratiroidea.

- Pruebas realizadas
 - A todos los pacientes:
 - Ecografía en modo B y modo Doppler con sonda lineal de alta frecuencia
 - Gammagrafía SPECT/TC con Tc99m-sestamibi
 - En caso de que estas pruebas fuesen discordantes o no concluyentes, se completó la localización anatómica con diferentes pruebas de imagen alternativas a petición del médico peticionario:
 - Ecografía con contraste (CEUS), tras administración de 2,4 ml de contraste ecográfico SonoVue® iv
 - TC con contraste iv en función del peso del paciente en equipo de 64 detectores.
 - RM con contraste iv. de 1,5T de campo
 - PET/TC 18F-colina y adquisición de imágenes a nivel cervical a los 6 y 69 minutos de la administración de 231,63 MBq de 18F-colina por vía intravenosa.
- Estudio estadístico
 - Estadística descriptiva con medias \pm DE o n (%)
 - Estadística inferencial:
 - La asociación entre variables se evaluó mediante pruebas de chi-cuadrado y U de Mann-Whitney.
 - se calculó la sensibilidad, el valor predictivo positivo (VPP) y la precisión (ACC)
 - concordancia mediante el índice Kappa de Cohen

3. Resultados.

- Se reclutaron 218 pacientes diagnosticados de HPP, de los cuales se operaron 93.
- Grupo A: incluyó a aquellos pacientes que tenían una ubicación concordante entre la gammagrafía ^{99}Tc -sestaMIBI, la ecografía y la ubicación quirúrgica
- Grupo B: incluyó pacientes que tenían una ubicación discordante entre la gammagrafía y la ecografía

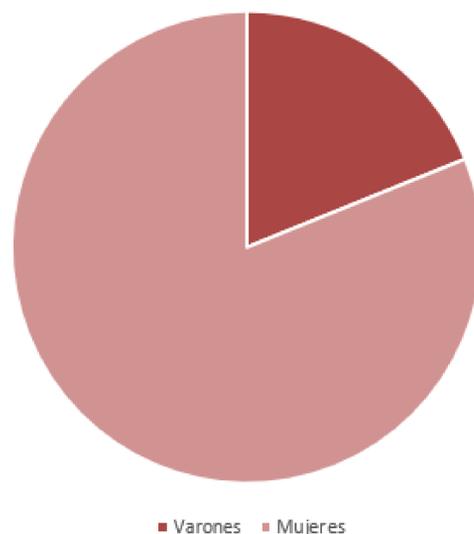
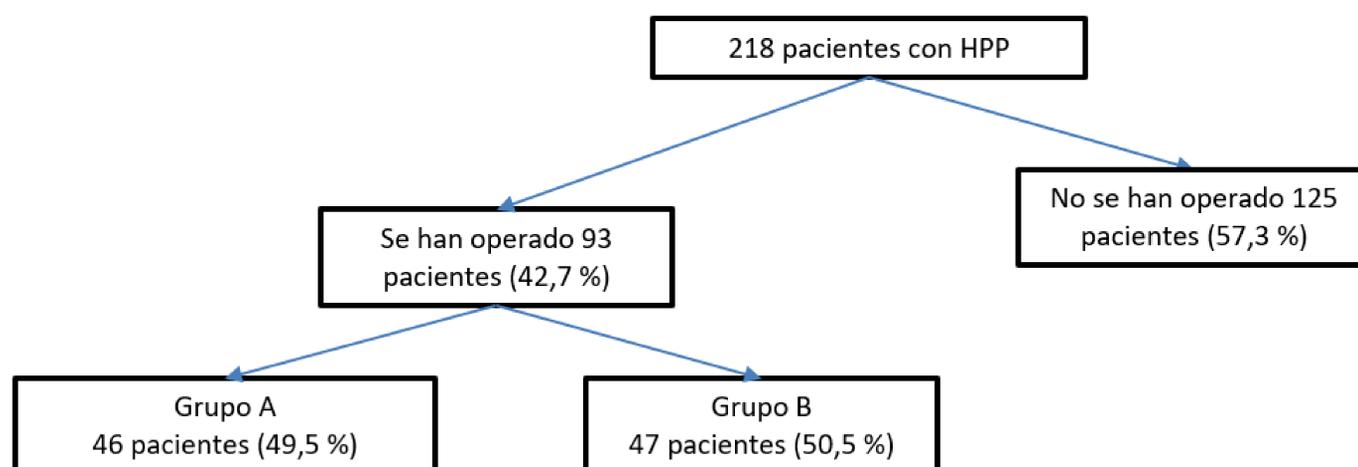
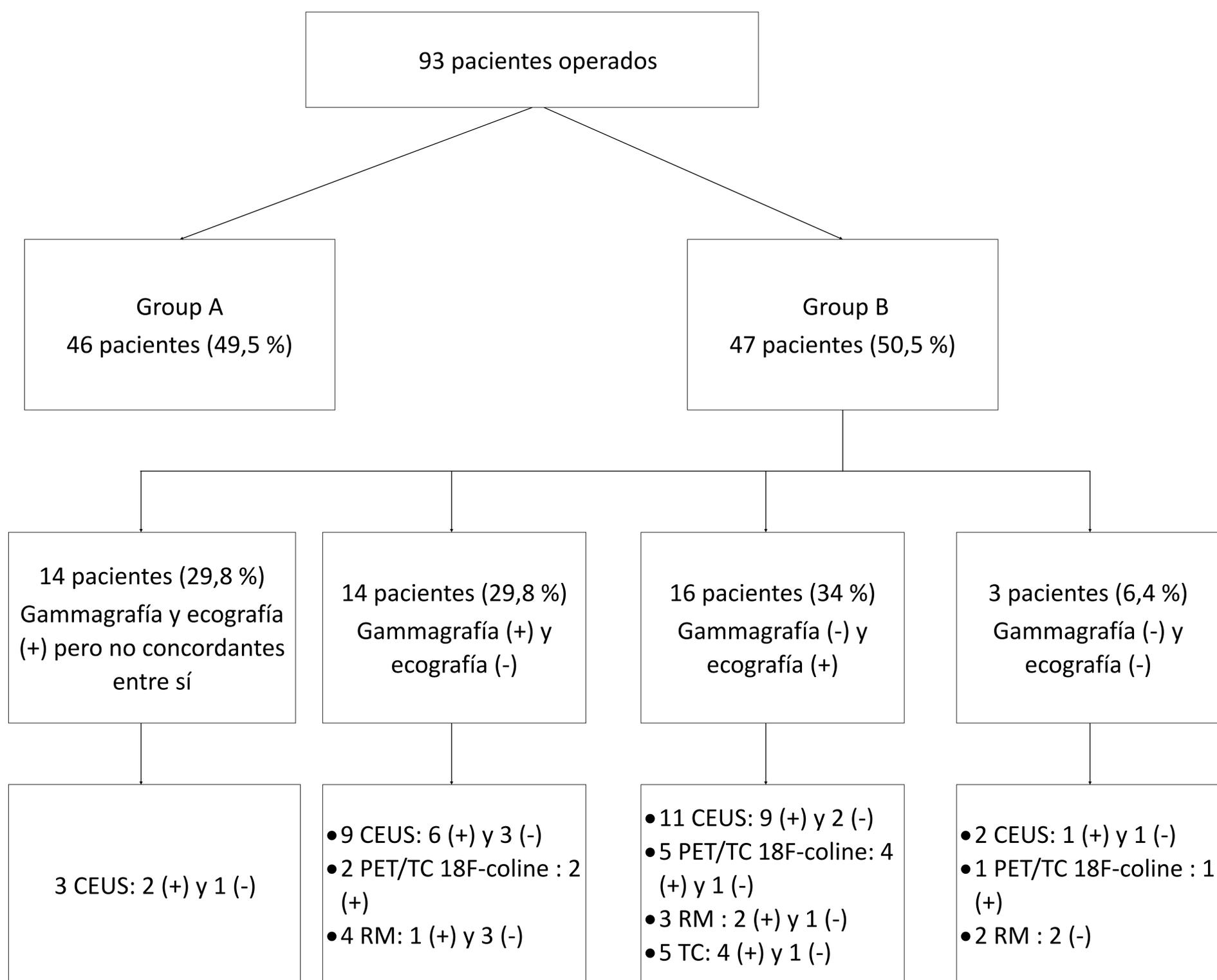


Fig 2. Distribución de pacientes con osteoporosis por género

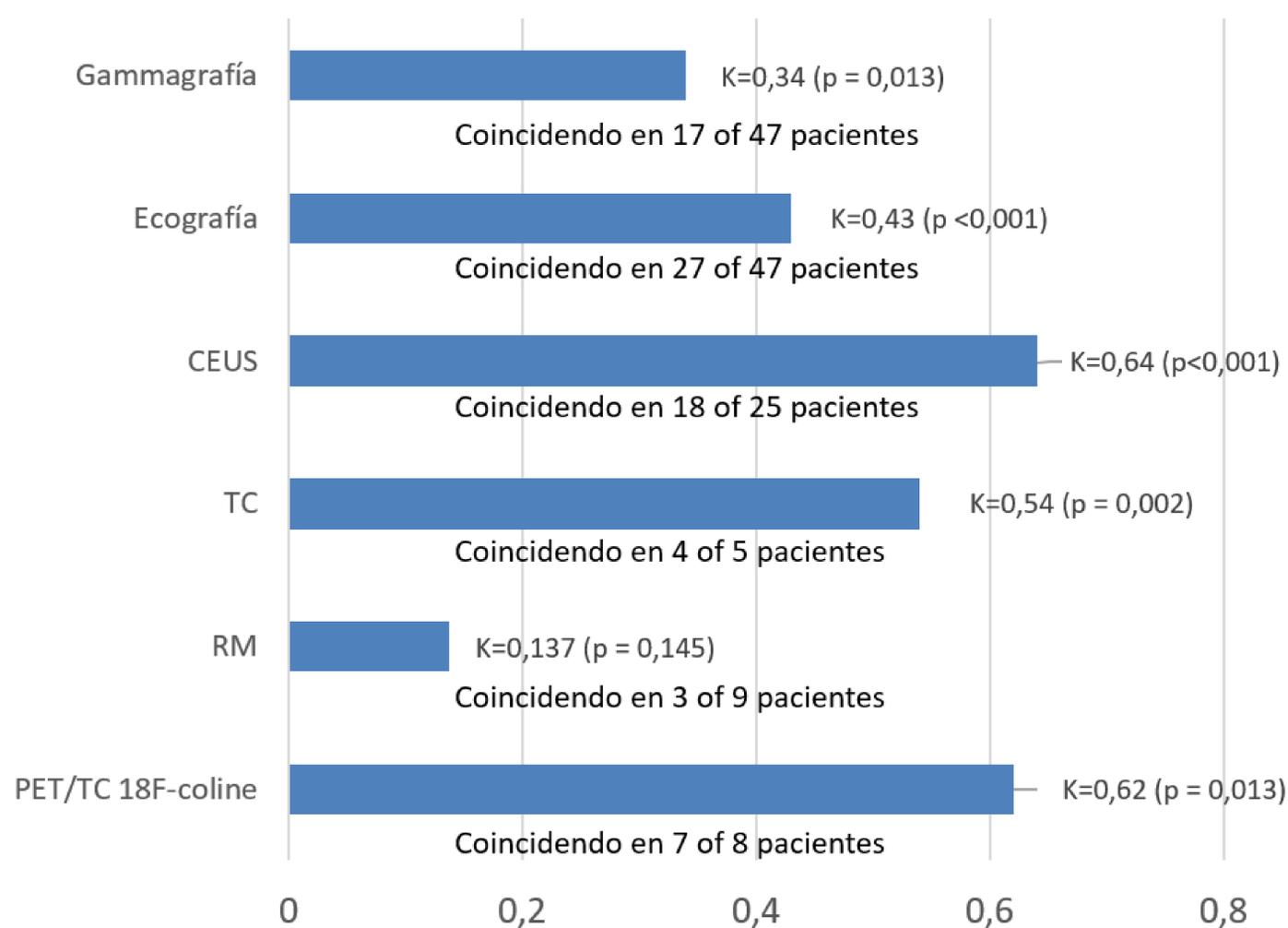
• **Tabla 1. Resultados demográficos, de parámetros analíticos y criterios de indicación quirúrgica de la muestra**

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

Fig. 3 Diagrama de flujo del estudio



- En el total de pacientes de nuestra muestra, el estudio de concordancia respecto a la localización quirúrgica mostró una $k = 0,55$ ($p < 0,001$) para gammagrafía y $k = 0,67$ ($p < 0,001$) para ecografía.
- Estudio de concordancia de las diferentes pruebas de localización en el grupo B:



- La sensibilidad diagnóstica estimada de la gammagrafía frente a la localización quirúrgica en la muestra total fue del 77,1 %, con un VPP del 85,3 % y un ACC del 68 %, mientras que la sensibilidad de la ecografía respecto a la cirugía fue del 78,5 %, con un PPV de 98,6 % y ACC de 78 %.
- Estudiando específicamente el grupo B:

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

4. Discusión

- La cirugía mínimamente invasiva ha demostrado claramente que
 - disminuye el tiempo quirúrgico y las complicaciones posquirúrgicas
 - mejora los resultados estéticos
 - tiene un menor coste con tasas similares de curación que la exploración bilateral del cuello
- Pero para ello es fundamental una localización preoperatoria precisa de la glándula paratiroides afecta.
- Existe gran variabilidad en la literatura en cuanto a la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica que presentan las diferentes pruebas de localización, que se ve influida por:
 - la disponibilidad y los costes de las pruebas
 - por la preferencia de los cirujanos
 - y la experiencia del radiólogo y del médico nuclear que las interpretan.

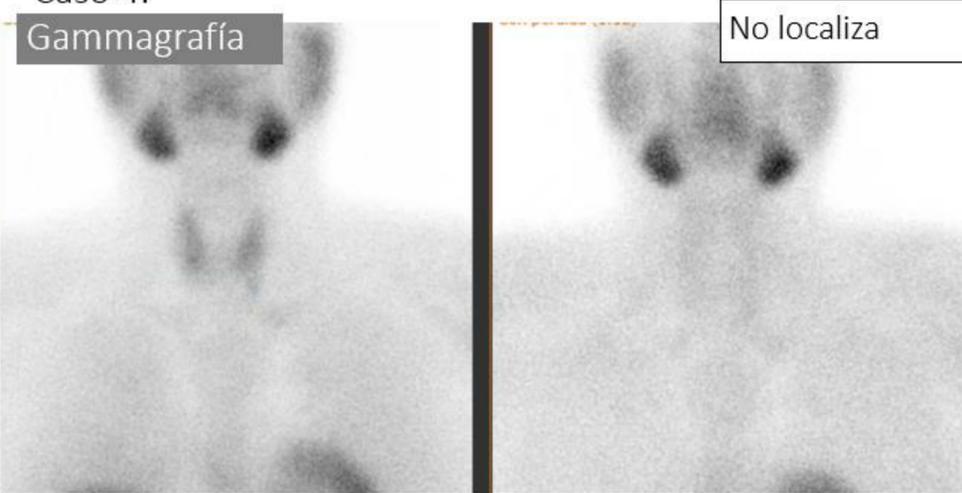
- Existen pocos artículos que hayan estudiado la concordancia de las diferentes pruebas de localización por imagen respecto a la localización anatómica por cirugía. Así, por ejemplo, Acín-Gándara et al. estudiaron concordancia de la ecografía y la gammagrafía con la cirugía, pero solo en la lateralidad, no en la posición exacta del adenoma. Como resultados, encontraron que la ecografía presentaba una sensibilidad del 56,7 % y un VPP del 96,3 % con una concordancia $k = 0.387$, resultados inferiores a nuestro estudio, aunque afirman que las ecografías fueron realizadas por radiólogos no expertos. Por otro lado, encontraron que la gammagrafía presentaba una sensibilidad del 81,6 % y un VPP del 97,4 % con una concordancia $k = 0.669$, valores discretamente superiores a nuestros resultados, si bien hay que tener en cuenta que Acín-Gándara et al. solo estudiaban la lateralidad derecha-izquierda, mientras que en nuestro estudio, la localización se dividió por cuadrantes.
- Por su parte, Hillyar et al. estudiaron la concordancia de la ecografía y la gammagrafía respecto a la cirugía no solo teniendo en cuenta la lateralización sino el cuadrante de forma específica, similar a nuestro estudio. De este modo, obtuvieron que la ecografía presentaba un VPP del 92 % y una precisión diagnóstica del 78 %, en consonancia con nuestros resultados, mientras que la gammagrafía presentaba un VPP del 96 % y una precisión diagnóstica del 83 %.

- A pesar de los buenos resultados de la gammagrafía y la ecografía, no siempre localizan la patología paratiroidea.
 - La localización mediante gammagrafía puede verse influenciada
 - por el tamaño del adenoma
 - su proporción de células oxifílicas
 - La localización por ecografía podría verse limitada
 - Por localización ectópica
 - tamaño muy pequeño
 - alteración en la morfología
 - presencia de patología tiroidea asociada.
- En cuanto a la localización ectópica, no encontramos diferencias entre el Grupo A y el Grupo B, aunque probablemente esto se deba al pequeño porcentaje de la glándulas paratiroideas ectópicas.
- En cuanto al tamaño de la lesión, encontramos que el grupo B tenía un tamaño medio significativamente menor en comparación con el grupo A en línea con Platz et al, que afirmaba que lesiones menores de 1 cm pueden ser difíciles de detectar y diferenciar del tejido circundante como el bocio o las linfadenopatías, ya que presentan características similares en la ecografía modo B.
- No encontramos asociación con patología tiroidea, mientras que Agha et al. afirman que la presencia de bocio puede ser causa de resultados falsos positivos de la ecografía, Vitetta et al. afirman que la patología tiroidea concomitante no influye significativamente en la sensibilidad de la ecografía.

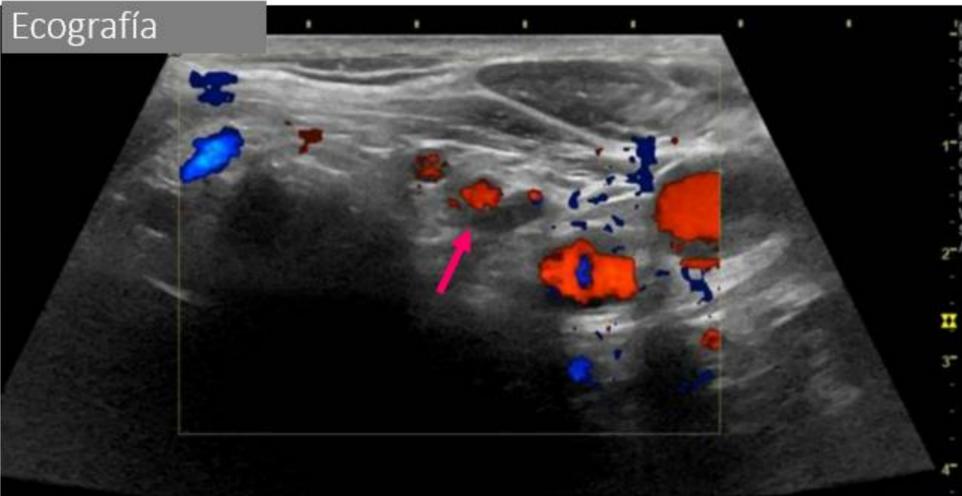
- Por todo ello, las pruebas de imagen iniciales en ocasiones resultan insuficientes para detectar adenomas paratiroides, por lo que son necesarias pruebas complementarias de segundo nivel para una adecuada localización anatómica de la lesión paratiroidea.
 - 1. CEUS
 - Ya algunos autores han afirmado que esta técnica tiene una sensibilidad de entre el 66,7 % y el 97 %.
 - Existen pocos estudios al respecto, pero los resultados que hemos obtenido, sumado a que se trata de una técnica que no implica radiación, que se puede hacer a pie de cama necesitando sólo una vía periférica, que el contraste utilizado es extremadamente seguro, y que es una prueba relativamente más barata que el resto de pruebas de imagen, la hacen una buena candidata como prueba alternativa de localización por imagen de segunda línea.

- Ejemplos de CEUS

Caso 4.
Gammagrafía



Ecografía

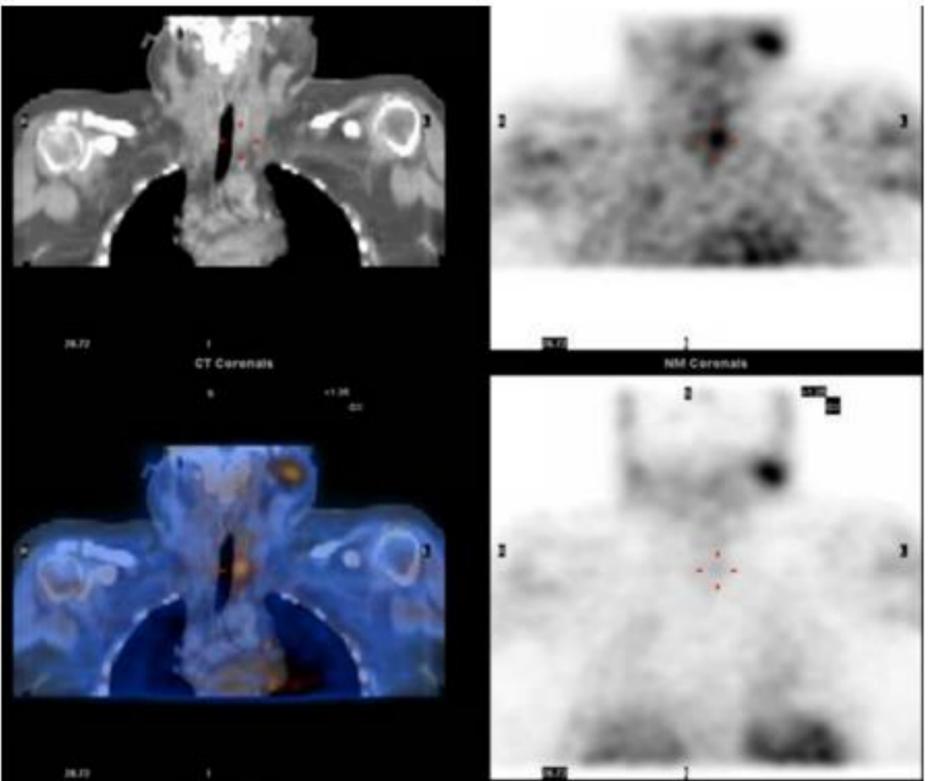
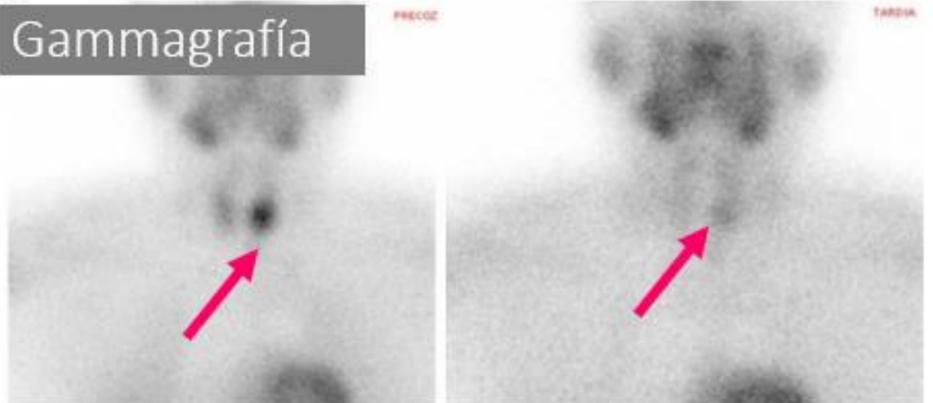


CEUS

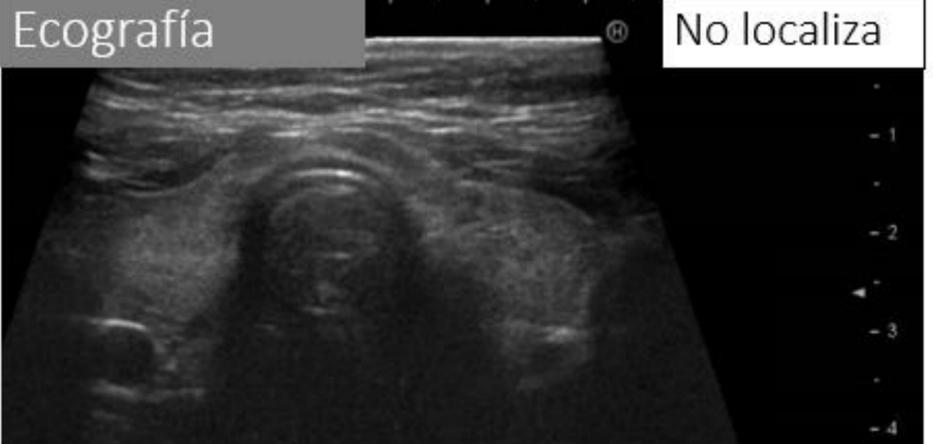


Caso 14.

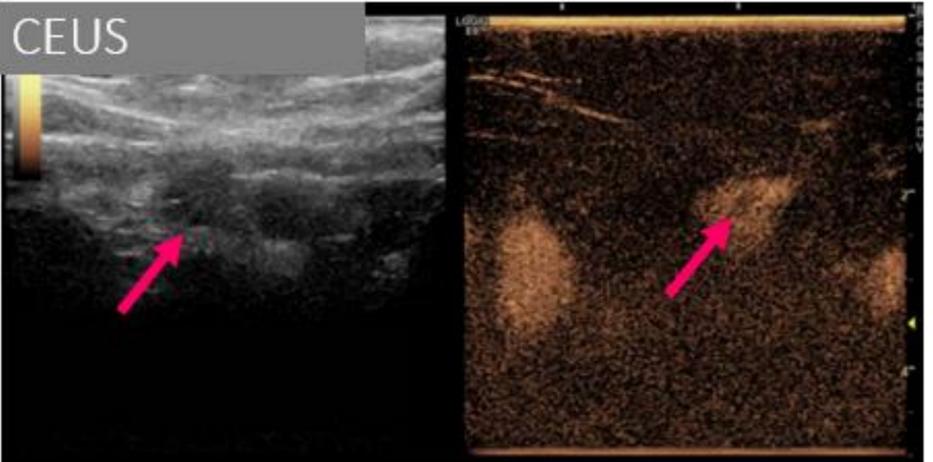
Gammagrafía



Ecografía



CEUS

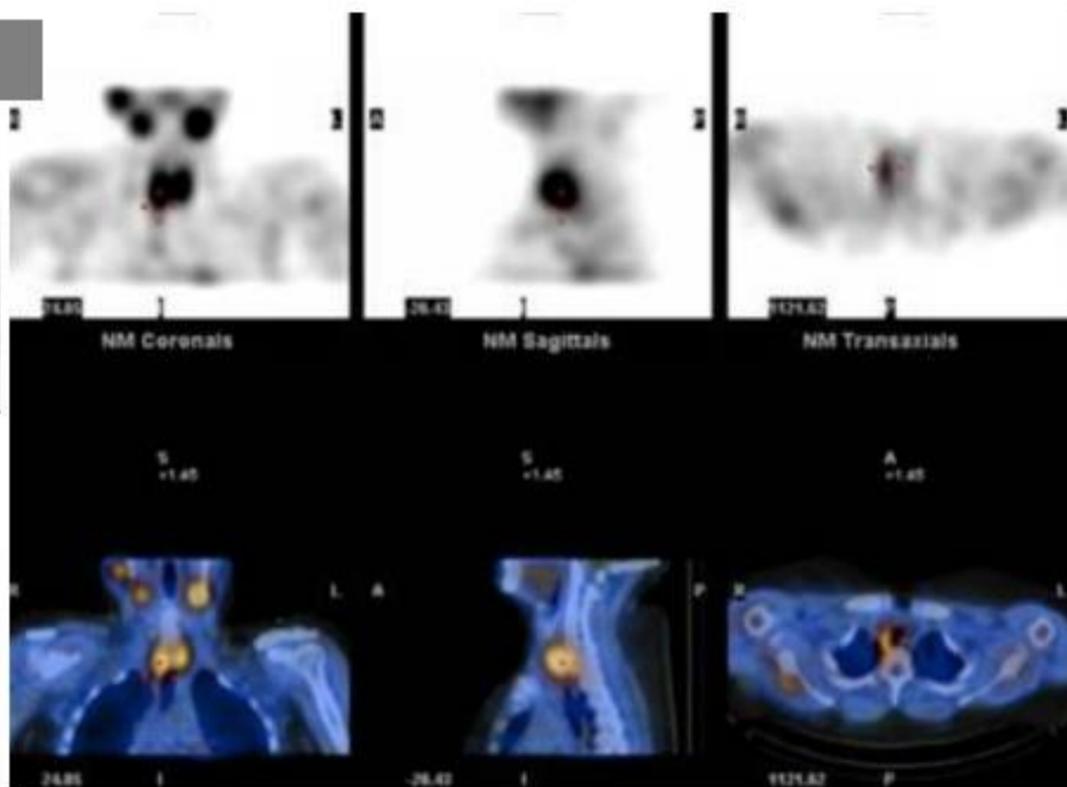


- 2. RM
 - Los datos obtenidos en nuestro estudio son menos prometedores en parte por errores técnicos y porque 5 de ellas fueron realizadas sin contraste iv por ERC asociada.
 - No obstante, estudios como Becker et al. demostraron una sensibilidad del 80 % y un VPP del 95 % en la localización de adenomas de paratiroides.
 - Es por ello que creemos que, bien realizada, la RM puede ser una prueba de imagen adecuada de segunda línea

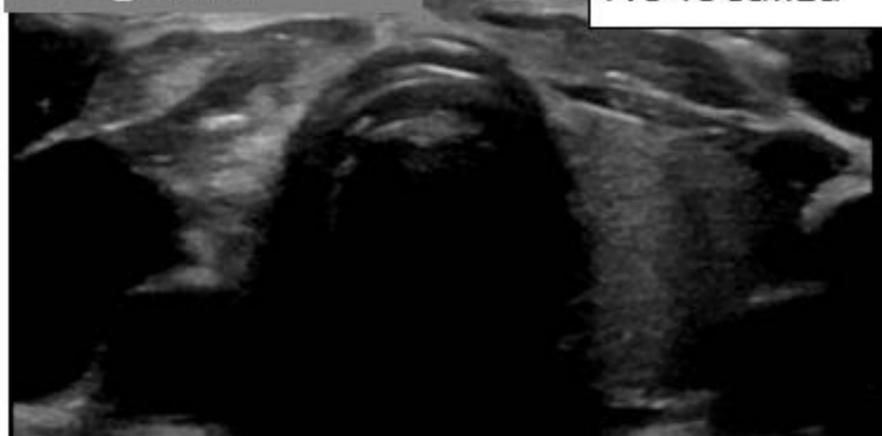
- Ejemplo de RM

Caso 29.

Gammagrafía

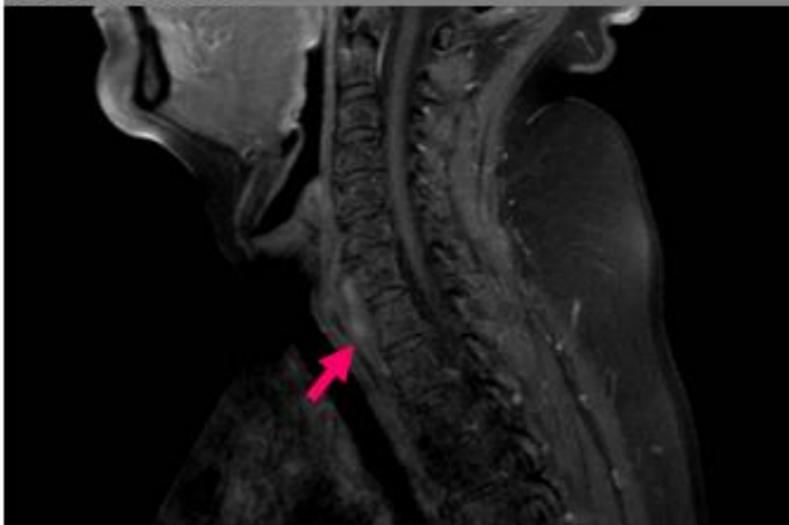


Ecografía

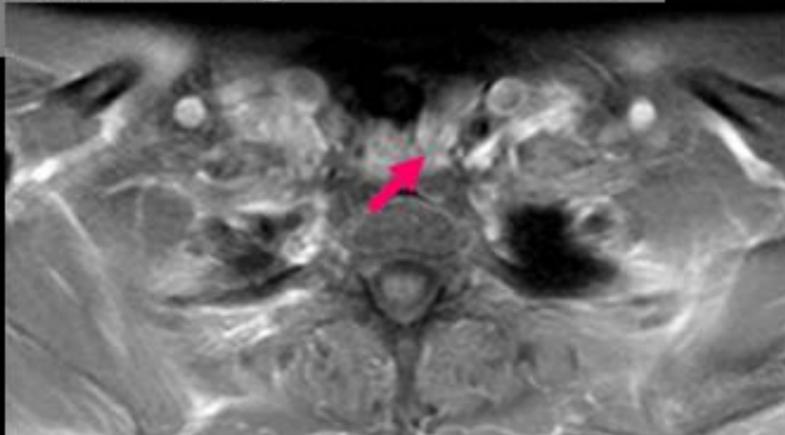


No localiza

RM Sagital T1 sg con contraste



Axial T1 sg con contraste

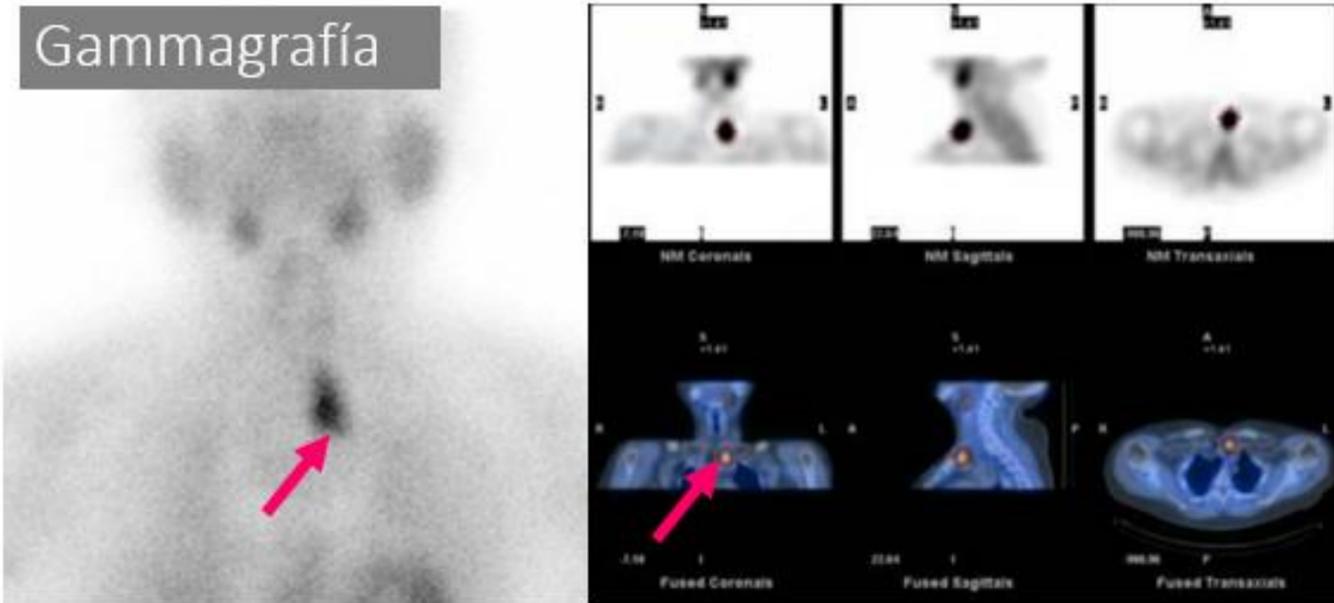


- 3. TC
 - Existen estudios con resultados muy favorables como el de Goroshi et al., que presenta una sensibilidad del 89,8 % y un VPP del 95,2 %, discretamente inferior a nuestro estudio, tal vez porque no discriminaron entre pacientes de localización directa y casos complejos.
 - Estudios centrados en pacientes con gammagrafía y ecografía discordantes entre sí, como es el caso de Tian et al., muestran una sensibilidad para la gammagrafía, ecografía y TC del 48,3 %, 52% y 72,9 %, respectivamente, muy similar a nuestros resultados.
 - Todo ello, sumado a que ofrece una información anatómica precisa, con un tiempo de adquisición de pocos minutos, y una amplia disponibilidad, hacen que se postule como una adecuada prueba de imagen alternativa.

- Ejemplo de TC

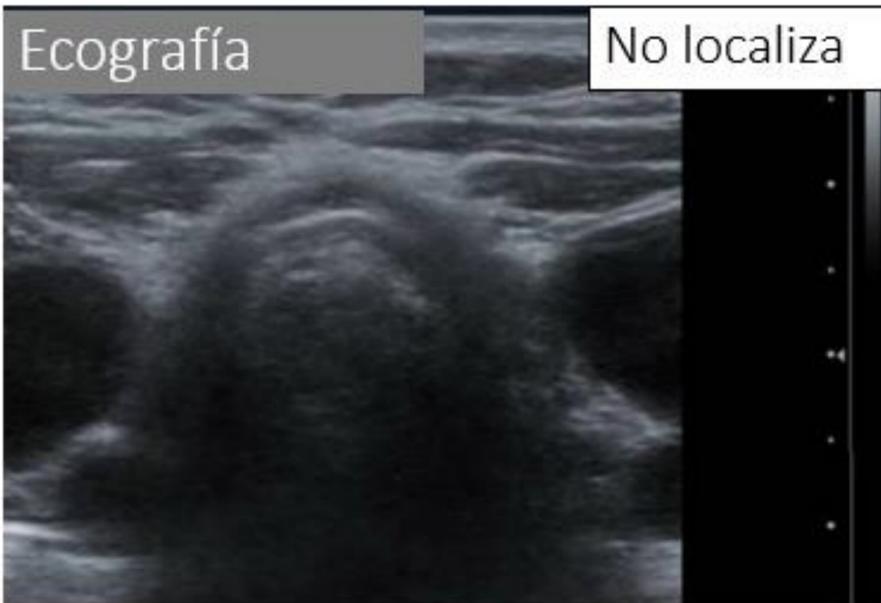
Caso 23.

Gammagrafía



Ecografía

No localiza



TC

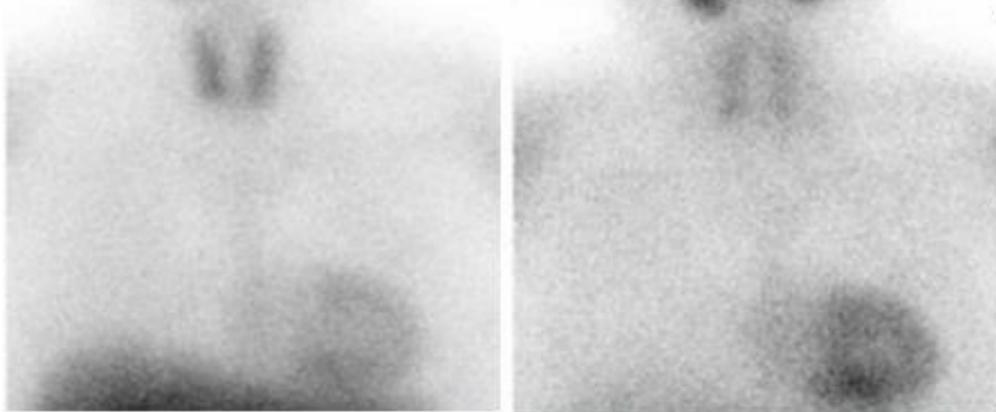


- 4. PET/TC 18F-colina
 - Fue realizada en un escaso número de pacientes de nuestro estudio, pero ha mostrado resultados prometedores.
 - Estudios más similares al nuestro, como el realizado por Grimaldi et al. que evaluaron específicamente esta técnica en casos en los que la ecografía y la gammagrafía fueron discordantes o no concluyentes, arrojaron unos resultados algo inferiores, con una sensibilidad del 67 % y un VPP del 89 %.
 - Por ello puede considerarse también una buena alternativa útil de segunda línea, aunque hay que tener en cuenta sus elevados costes y menor disponibilidad respecto a otras técnicas

- Ejemplo de PET/TC 18F-colina

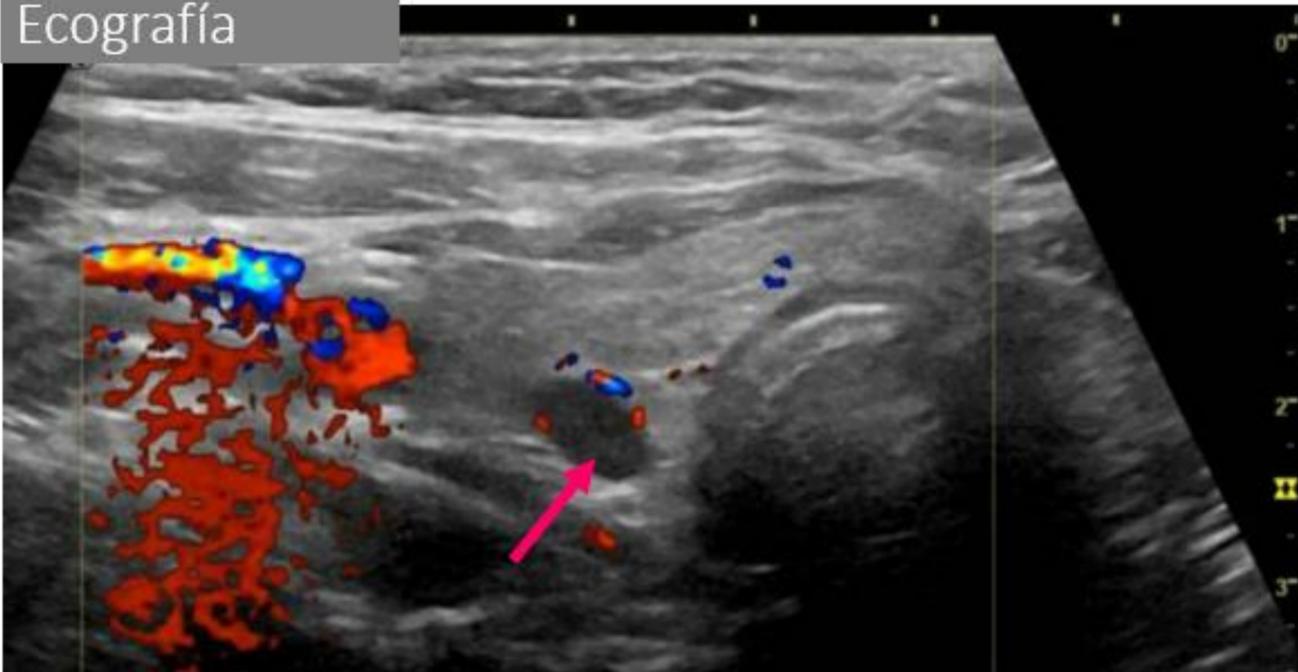
Caso 22.

Gammagrafía

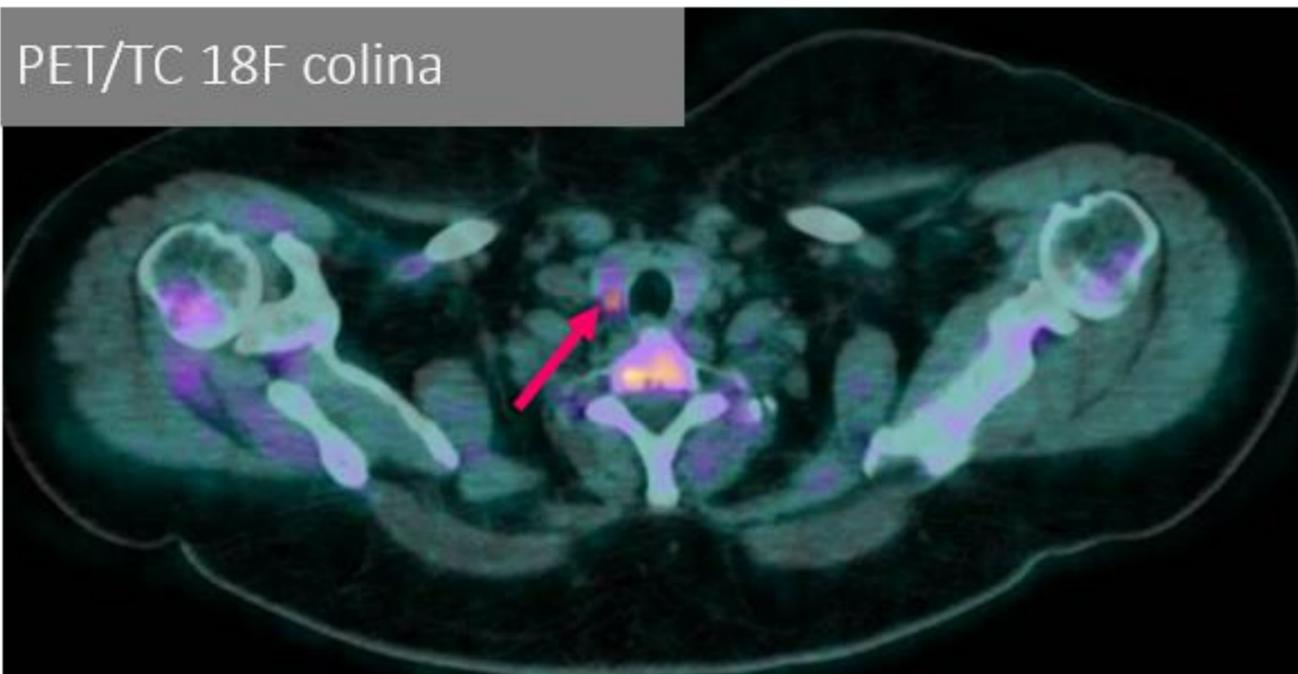


No localiza

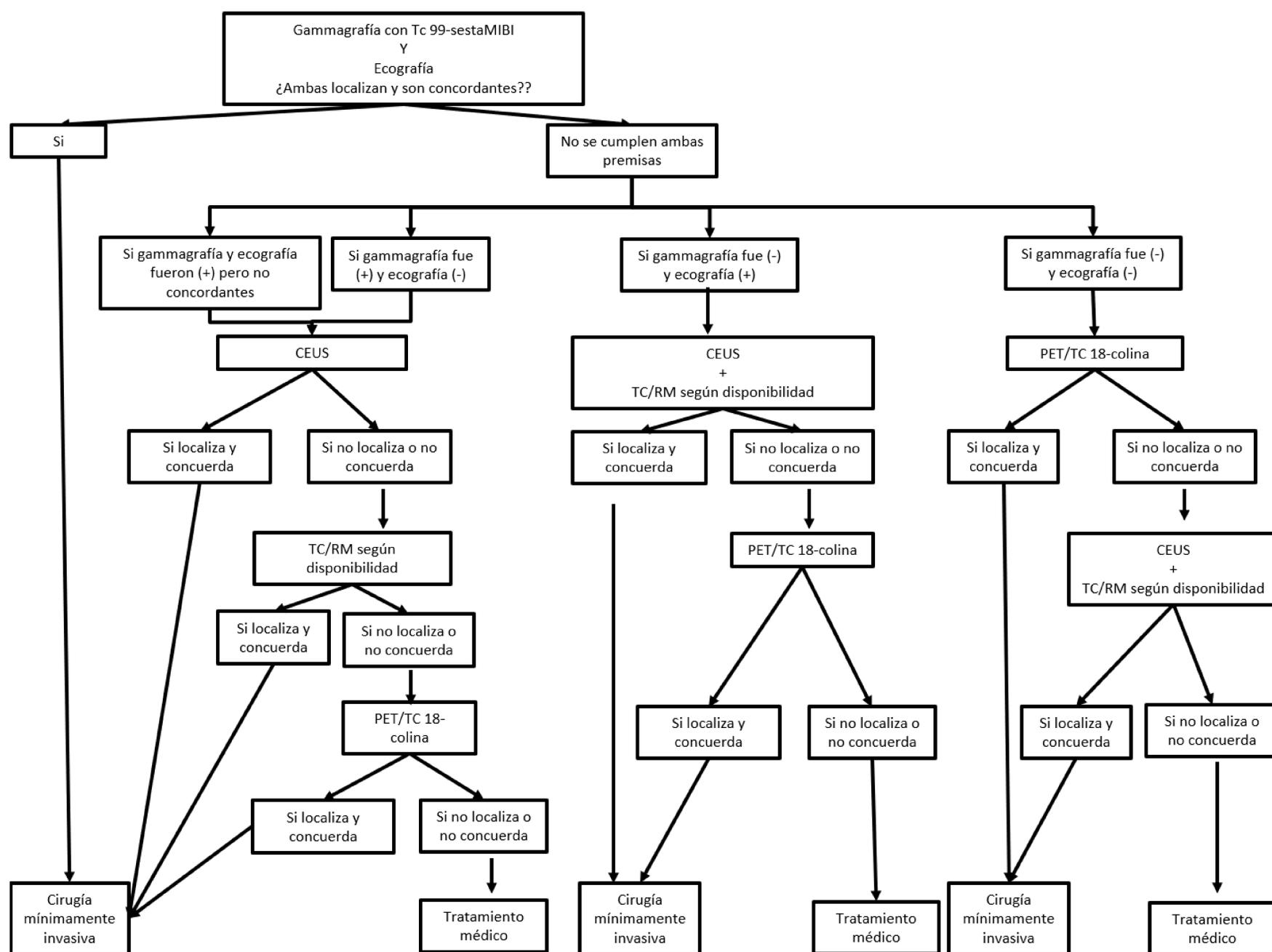
Ecografía



PET/TC 18F colina



- Aunque la elección de la modalidad de imagen debe individualizarse en cada paciente, teniendo en cuenta la eficacia, experiencia y disponibilidad de las diferentes técnicas de imagen en la práctica clínica, proponemos el siguiente algoritmo para el estudio de la localización prequirúrgica de la patología paratiroidea en pacientes con HPP y criterios quirúrgicos.



- Puntos fuertes:
 - Todas las pruebas de imagen solicitadas para la localización prequirúrgica de HPP han sido realizadas e interpretadas por personal experto en la modalidad de imagen en cuestión.
 - Se trata de un estudio prospectivo a lo largo de casi 4 años, con un tamaño muestral suficiente para asegurar un poder estadístico adecuado.
 - La selección de pacientes se realizó mediante un reclutamiento consecutivo de los mismos, lo que elimina el sesgo de selección.
- Limitaciones
 - No se realizaron todas las pruebas a todos los pacientes, que hubiera sido lo ideal para determinar la concordancia y precisión diagnóstica de cada una de ellas, pero no era posible por motivos éticos, económicos y logísticos. Es por ello que las pruebas de imagen alternativas se aplicaron sólo a pacientes en los que las exploraciones básicas de ecografía y gammagrafía no eran concluyentes y según a criterio de los médicos peticionarios.
 - El estudio se realizó en un solo centro
 - Los resultados de las imágenes se interpretaron sin enmascarar los datos clínicos ni el resultado de las pruebas realizadas previamente.

5. Conclusiones.

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

6. Referencias.

1. Liddy S, Worsley D, Torreggiani W, Feeny J. Preoperative Imaging in Primary Hyperparathyroidism: Literature Review and Recommendations. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol.* febrero de 2017;68(1):47-55. doi: 10.1016/j.carj.2016.07.004.
2. Vitetta GM, Ravera A, Mensa G, Fuso L, Neri P, Carriero A, et al. Actual role of color-doppler high-resolution neck ultrasonography in primary hyperparathyroidism: a clinical review and an observational study with a comparison of 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Ultrasound.* septiembre de 2019;22(3):291-308. doi: 10.1007/s40477-018-0332-3.
3. Jennifer Leonard and Geoffrey B. Thompson. 25 Conventional Parathyroidectomy. En: *Thyroid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management.* 2a ED. Thieme; 2016. p. 210-218.
4. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* abril de 2015;36(4):363-75. doi: 10.1097/MNM.0000000000000262.
5. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines.* 6 de abril de 2021;9(4):390. doi: 10.3390/biomedicines9040390.
6. Guo Y, Wang Q, Lu C, Fan P, Li J, Luo X, et al. New parathyroid function index for the differentiation of primary and secondary hyperparathyroidism: a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 8 de enero de 2020;20(1):5. doi: 10.1186/s12902-019-0487-8.
7. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* noviembre de 2022;37(11):2293-314. doi: 10.1002/jbmr.4677.
8. 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.* agosto de 2019;42(8):889-95. doi: 10.1007/s40618-018-0996-8.
9. William S. Duke and David J. Terris. 26 Minimally Invasive Parathyroidectomy. En: *Thyroid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management.* 2a ED. Thieme; 2016. p. 219-224.
10. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1 de octubre de 2018;144(10):929-37. doi: 10.1001/jamaoto.2018.1671.
11. 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.* febrero de 2019;101(2):97-102. doi: 10.1308/rcsann.2018.0158.
12. 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.* mayo de 2018;215(5):788-92. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.11.048.
13. 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).* diciembre de 2017;87(6):791-8. doi: 10.1111/cen.13406.
14. 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.* marzo de 2019;46(3):766-75. doi: 10.1007/s00259-018-4147-4.
15. Sho S, Yuen AD, Yeh MW, Livhits MJ, Sepahdari AR. Factors Associated With Discordance Between Preoperative Parathyroid 4-Dimensional Computed Tomographic Scans and Intraoperative Findings During Parathyroidectomy. *JAMA Surg.* 1 de diciembre de 2017;152(12):1141-7. doi: 10.1001/jamasurg.2017.2649
16. Li J, Yang X, Chang X, Ouyang Y, Hu Y, Li M, et al. A Retrospective Study of Ultrasonography in the Investigation of Primary Hyperparathyroidism: A New Perspective for Ultrasound Echogenicity Features of Parathyroid Nodules. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* octubre de 2021;27(10):1004-10. doi: 10.1016/j.eprac.2021.05.010.
17. Parra Ramírez P, Santiago Hernandez A, Barquiel Alcalá B, Martín Rojas-Marcos P, Lisbona Catalán A, Álvarez Escolá C. Potential Utility of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* octubre de 2019;38(10):2565-71. doi: 10.1002/jum.14949.
18. Agha A, Hornung M, Rennert J, Uller W, Lighvani H, Schlitt HJ, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for localization of pathologic glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* abril de 2012;151(4):580-6. doi: 10.1016/j.surg.2011.08.010.
19. Platz Batista da Silva N, Jung EM, Jung F, Schlitt HJ, Hornung M. VueBox® perfusion analysis of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations in patients with primary hyperparathyroidism for preoperative detection of parathyroid gland adenoma. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;70(4):423-31. doi: 10.3233/CH-189307.
20. Adarve Castro A, Domínguez Pinos D, Soria Utrilla V, O'Farrell Del Campo JA, Sendra Portero F, Ruiz-Gómez MJ. Actualización de las pruebas de imagen utilizadas en la localización de patología paratiroidea. *Radiología.* agosto de 2023;S0033833823001017. doi: 10.1016/j.rx.2023.04.011
21. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 1 de febrero de 2022;186(2):R33-63. doi: 10.1530/EJE-21-1044
22. Eller M, Dave A, Johnson C, Fingeret AL. Accuracy of 4-Dimensional Computed Tomography for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res.* enero de 2021;257:15-21. doi: 10.1016/j.jss.2020.07.055
23. Acín-Gándara D, Pereira-Pérez F, Medina-García M, Sebastián-Viana Tomás null. Factors influencing the sensitivity of ultrasound and gamma location of the parathyroid adenoma. *Cirugia Espanola.* enero de 2020;98(1):18-25. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.09.002.
24. Hillyar CR, Rizki H, Begum R, Gupta A, Nagabhushan N, Lee PH, et al. A Retrospective Cohort Study of the Utility of Ultrasound, 99mTc-Sestamibi Scintigraphy, and Four-Dimensional Computed Tomography for Pre-Operative Localization of Parathyroid Disease To Facilitate Minimally Invasive Parathyroidectomy. *Cureus.* enero de 2022;14(1):e21177. doi: 10.7759/cureus.21177.
25. Krčálová E, Horáček J, Nováková E, Cvejn M, Lazaráková D, Mikulecký R, et al. Dual Tracer 99mTc-Perchnetate/99mTc-MIBI Dual-Time-Point SPECT/CT Parathyroid Gland Assessment Regarding to Parathyroid Gland Size and Biochemical Parameters - Two Years Single Imaging Centre Experience. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2019;62(1):1-5. doi: 10.14712/18059694.2019.38.
26. Vuong C, Frank E, Simental AA, Han P, Perez M, Staton M, et al. Outcomes of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism with nonlocalizing preoperative imaging. *Head Neck.* marzo de 2019;41(3):666-71. doi: 10.1002/hed.25456.
27. Karakas E, Kann S, Höffken H, Bartsch DK, Celik I, Görg C, et al. Does Contrast-Enhanced Cervical Ultrasonography Improve Preoperative Localization Results in Patients With Sporadic Primary Hyperparathyroidism? *J Clin Imaging Sci.* 31 de octubre de 2012;2:64. doi: 10.4103/2156-7514.103054.
28. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, Barr RG, Burns PN, Calliada F, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open.* enero de 2018;4(1):E2-15. doi: 10.1055/s-0043-123931.
29. Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *AJR Am J Roentgenol.* julio de 2009;193(1):55-60. doi: 10.2214/AJR.09.2553.
30. Erlichman DB, Weiss A, Koenigsberg M, Stein MW. Contrast enhanced ultrasound: A review of radiology applications. *Clin Imaging.* abril de 2020;60(2):209-15. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.12.013.
31. 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.* marzo de 2020;41(3):522-8. doi: 10.3174/ajnr.A6482.
32. 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.* mayo de 2021;138:109625. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109625.
33. 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.* enero de 2018;25(1):117-21. doi: 10.1245/s10434-017-6115-9.
34. Song A, Wang O, Liu CX, Wang M, Liu H, Jing HL, et al. [Diagnostic value of 4-dimensional computed tomography in preoperative localization in patients with primary hyperparathyroidism]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1 de octubre de 2020;59(10):788-95. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20200413-00367.
35. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D, et al. Benefit of 18F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol.* junio de 2018;28(6):2700-7. doi: 10.1007/s00330-017-5190-4.
36. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic 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.* septiembre de 2018;45(10):1762-71. doi: 10.1007/s00259-018-3980-9.
37. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Lebouleux 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.* septiembre de 2018;45(10):1772-80. doi: 10.1007/s00259-018-4018-z.
38. Amadou C, Bera G, Ezziane M, Chami L, Delbot T, Rouxel A, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg.* mayo de 2019;43(5):1232-42. doi: 10.1007/s00268-019-04910-6.
39. 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.* 7 de enero de 2021;21(1):3. doi: 10.1186/s12902-020-00667-5.