



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma De Puebla

Facultad de Medicina

Hospital de especialidades de Puebla

Centro médico nacional

Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho

“Incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisario clasificados por la escala Knosp y evaluados por resonancia magnética de 1.5 Teslas con administración de medio de contraste paramagnético”

NOVIEMBRE DE 2019

Tesis presentada para obtener el título de la Especialidad de:
Radiología e Imagen

Presenta:

FRANCISCO JAVIER OROZCO GARRIDO

Directores: Yasmin Juárez Mora

Virginia Velázquez Toriz

REGISTRO: R-2019-2105-029

No. CVU 1135044



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2105.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Viernes, 26 de julio de 2019

Dr. Yasmin Juarez Mora

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios clasificados por la escala de Knosp y evaluados por resonancia magnética de 1.5 teslas con administración de medio de contraste paramagnético**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-2105-029

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Francisco Morales Flores
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2105

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21058.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 25 de julio de 2019

Dr. Yasmin Juarez Mora

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios clasificados por la escala de Knosp y evaluados por resonancia magnética de 1.5 teslas con administración de medio de contraste paramagnético.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE PEDRO MARTINEZ ASENCION
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21058

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 01 de noviembre del 2019

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dra. Yasmín Juárez Mora
Dra. María Virginia Velázquez Toriz


DE LA TESIS TITULADA: Incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios clasificados por la escala de Knosp y evaluados por resonancia magnética de 1-5 Testas con administración de medio de contraste paramagnético.


REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Francisco Javier Orozco Garrido

DE LA ESPECIALIDAD: Radiología e Imagen.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NUMERO DE REGISTRO NACIONAL: F-2019-2105-029

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN


Yasmín Juárez Mora
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


María Virginia Velázquez Toriz
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Puebla, Puebla, a 04 de Noviembre de 2019

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Francisco Javier Orozco Garrido, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Radiología e Imagen de fecha 2016 - 2020 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en HEP-UMAE-Puebla manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Incidencia de invasión a los Senos Cervicales de los macroadenomas hipofisarios clasificados por la escala de Knosp y evaluados por Resonancia Magnética de 1.5 Tesla con administración de medio de Contraste paramagnético, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Yasmin Juárez Mora y Virginia Velázquez Toriz en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.


Francisco Javier Orozco Garrido
Nombre y firma

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo de mis asesores, tanto metodológico como experto, gracias por su apoyo y el tiempo que se tomaron para poder estar al pendiente de mis resultados. Gracias al departamento de Radiología por las facilidades otorgadas para el acceso al equipo utilizado para la realización del trabajo.

DEDICATORIA

A Dios quien en todo momento me sostuvo y estuvo a mi lado en momentos difíciles.

Agradezco especialmente a mi esposa Ana Aleyda Gómez Espinosa que estuvo durante estos 4 años, día con día apoyándome en todo aspecto de mi vida.

También en especial a mi madre Yolanda Garrido Morales, mi padre Francisco Javier Orozco Sandoval, mis tías Josefa Orozco Sandoval, Concepción Orozco Sandoval, mi abuela María Cristina Orozco Sandoval, mis abuelos maternos (Guadalupe y Eloy Garrido Casares) a mi hermanito y primas (Anita y Caro) que siempre han estado en este camino de formación como médico general y ahora como médico especialista apoyándome en todos los aspectos tanto económicos como emocionalmente.

Agradezco a mis maestros, médicos especialistas que fueron parte de mi formación, enseñándome lo mejor de sus conocimientos, que siempre me motivaron y me exigieron al máximo de mis actitudes y habilidades.

“Más vale adquirir sabiduría que oro; más vale adquirir inteligencia que plata”

Proverbios 16:16 NVI

ÍNDICE

	<i>Página</i>
Resumen	9
1.- Introducción.	11
Antecedentes generales.	11
Antecedentes específicos.	16
2.- Planteamiento del problema.	18
3.- Justificación.	19
4.- Material y Métodos.	20
Tipo de estudio.	20
Paciente.	20
Instrumentos.	20
Procedimiento.	21
Análisis estadístico.	22
5.- Resultados	25
6.- Discusión.	29
7.- Conclusiones.	31
8.- Bibliografía	32
9.- Anexos	35

RESUMEN

"INCIDENCIA DE INVASION A LOS SENOS CAVERNOSOS DE LOS MACROADENOMAS HIPOFISIARIOS CLASIFICADOS POR LA ESCALA DE KNOSP Y EVALUADOS POR RESONANCIA MAGNETICA DE 1.5 TESLAS CON ADMINISTRACION DE MEDIO DE CONTRASTE PARAMAGNETICO"

Orozco-Garrido Francisco Javier¹, Juárez-Mora Yasmin². Velázquez-Toriz Virginia³.

¹.Residente de cuarto año de radiología e imagen, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho", Puebla

².Médico radiólogo, UMAE, Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho", Puebla.

³.Jefa de Departamento de Auxiliares Diagnostico, UMAE, Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho", Puebla.

Antecedentes: La frecuencia de invasión de macroadenomas hipofisarios a senos cavernosos no es clara, los reportes existentes dan cifras variables. Conocer su tasa de invasión es de interés epidemiológico, diagnóstico y para la toma de decisiones terapéuticas.

Objetivo: Determinar la incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios clasificados por la escala de Knosp y evaluados por resonancia magnética de 1.5 teslas.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, en pacientes de ambos géneros y mayores de 18 años que fueron sometidos a resonancia magnética de 1.5 Teslas, en el Hospital de Alta Especialidad UMAE "General de División Manuel Ávila Camacho" en Puebla, Puebla. Se capturó la siguiente información de los expedientes: Edad, género, tamaño del macroadenoma (mm), invasión de senos cavernosos (si/no), grado de invasión de seno cavernoso con la escala de Knosp y manifestaciones clínicas acompañantes. Se realizó un análisis estadístico en SPSS v. 22 consistente en estadística descriptiva. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 87 pacientes con macroadenomas hipofisarios de edad promedio 40.7 ± 11.0 años (67.8% femeninos y 32.2% masculinos). El volumen

medio del macroadenoma fue 9.7 ± 11.8 cm; mientras que el diámetro promedio fue 21.4 ± 6.9 mm. En el 25.3% de los casos el tumor invadió senos cavernosos; encontrándose invasión grado I en 11.5%, grado II en 4.6%, grado III en 6.9% y grado IV en 2.3%. Las anomalías imagenológicas acompañantes por crecimiento del tumor fueron compresión del quiasma óptico en 33.3% de los pacientes, invasión infraselar en 16.1% y heterogeneidad en el 1.1% de los pacientes.

Conclusiones: La incidencia de invasión de seno cavernoso en pacientes con macroadenomas hipofisarios detectada mediante el uso de resonancia magnética de 1.5 Teslas y evaluación con la escala de Knosp se encuentra entre las reportadas en la literatura (16-46%).

Palabras clave: Macroadenomas, Knosp, senos cavernosos, hipófisis, invasión, quiasma óptico, grados.

1.- INTRODUCCIÓN

Antecedentes generales

Definición y epidemiología de macroadenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios son una de las neoplasias más comunes del sistema nervioso central (SNC). Representa el 12.7% de todos los tumores primarios del SNC, con una incidencia anual de 2.63 por 100,000 personas-año y una prevalencia de 25-77.6 por 100,000 habitantes [1].

Estos tumores se clasifican según su tamaño en micro-adenomas (≤ 1 cm) y macroadenoma (>1 cm) [Figura 1] y según la actividad hormonal, se clasifican como adenomas funcionales y no funcionales. Los macroadenomas suelen presentarse con efectos de masa como trastornos visuales, mientras que los adenomas funcionales suelen presentar síndromes hormonales [2].

Incluso, los estudios de autopsia han revelado que 20 a 25% de la población general tiene un adenoma de hipófisis, la mayoría de ellos clínicamente silenciosos. Estos tumores se pueden encontrar en cualquier grupo de edad, pero son más frecuentes entre la tercera y la sexta décadas de la vida [3].

Identificación y caracterización anatómica de macroadenomas hipofisarios y su relación anatómica con el seno cavernoso

La RM es el método imagenológico de elección para el estudio de la hipófisis gracias a su caracterización anatómica y funcional, especialmente cuando se utiliza gadolinio [4].

El protocolo estándar, para el estudio de la hipófisis y la región paraselar, consiste en imágenes sagitales y coronales T1, en forma simple y contrastada. En imágenes

normales T1 previas a la administración de contraste, la adenohipófisis es isoíntensa y la neurohipófisis, hiperíntensa. Posterior a la administración de contraste, hay reforzamiento homogéneo de ambos lóbulos [5].

La presencia de un foco hipointenso antes de la administración de contraste es sugestiva de un adenoma hipofisario, y un área hipointensa focal en la glándula inmediatamente después de la administración del mismo, constituye la presentación radiológica más común de un adenoma [4,5].

Lo más importante, en el estudio de un paciente con sospecha de una patología hipofisaria, es la identificación de la lesión. Por lo tanto, es esencial utilizar un protocolo de RM de alta resolución, que demuestre claramente la anatomía de esta región, es decir con un mínimo de 1.5 Teslas (Figuras 1-3) [4-6].

El seno cavernoso se localiza en las partes laterales de la hipófisis y está formado por un gran grupo de venas de pared fina que forman una cavidad limitada por el esfenoides, situado lateralmente con respecto a la silla turca y al hueso temporal del cráneo. Este seno contiene en su interior a la arteria carótida interna y los pares craneales III, IV y V (Figura 4) [7,8].

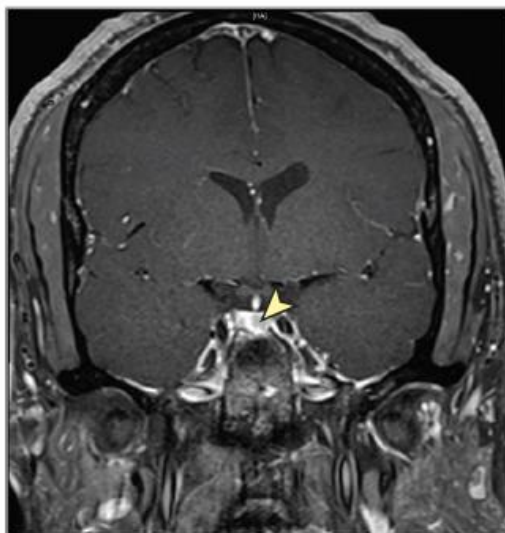


Figura 1. Identificación de un microadenoma hipofisario (<1 cm) [8].

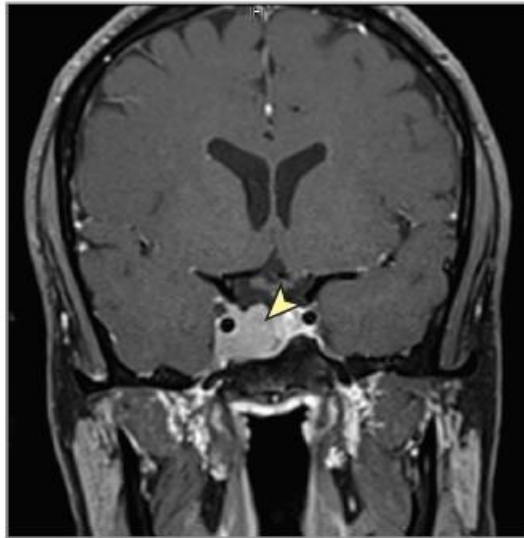


Figura 2. Identificación de un macroadenoma hipofisario (>1 cm y <4 cm) [8].

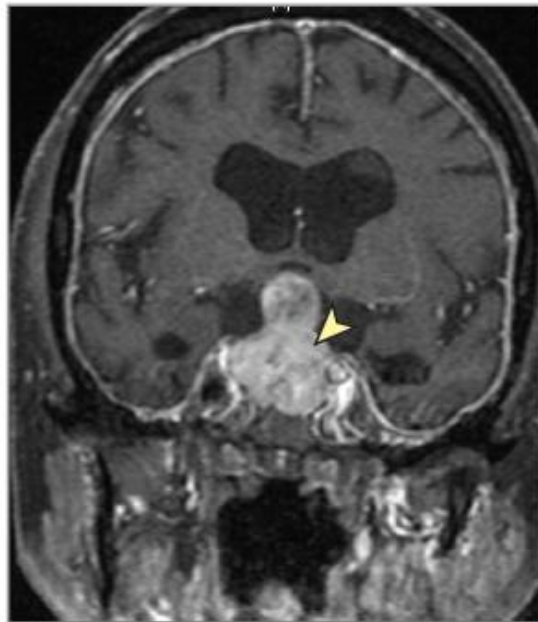


Figura 3. Identificación de un adenoma hipofisario gigante (>1 cm y <4 cm) [8].

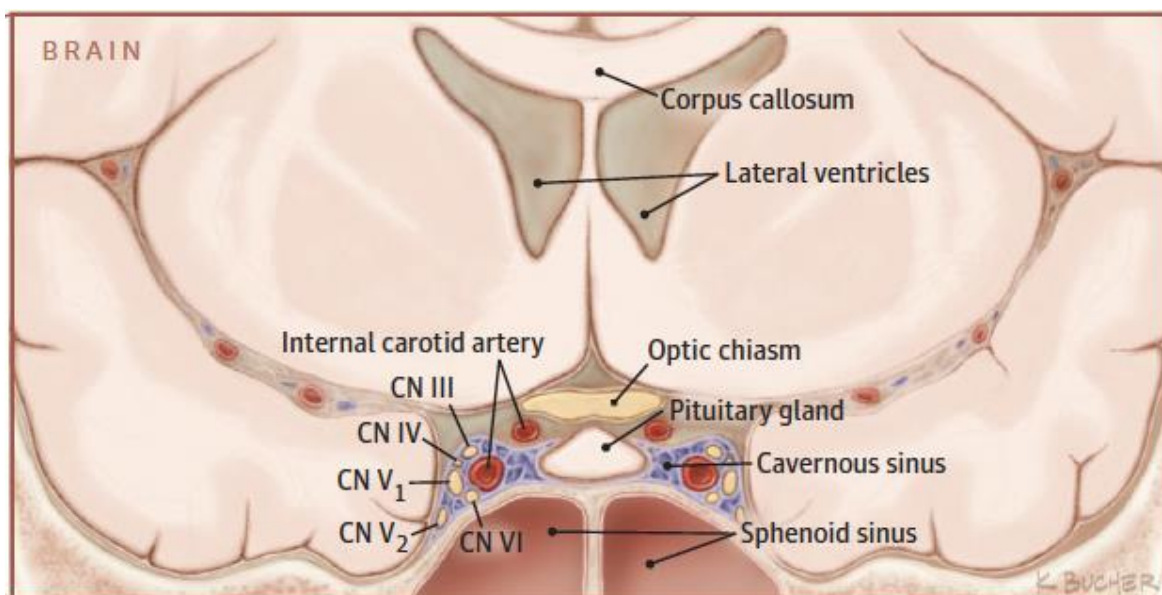


Figura 4. Relaciones anatómicas de la hipófisis y localización del seno carvenoso y sus estructuras [8].

Invasión de senos cavernosos por macroadenomas

Además de la secreción tumoral, los adenomas hipofisarios pueden comprimir las estructuras vecinas, incluyendo el quiasma óptico, el seno cavernoso, invasión, e incluso puede extenderse al seno esfenoidal hacia la base del cerebro, como resultado del efecto de masa. Por último, pero no menos importante, la función hipofisaria normal puede verse afectada, lo que lleva a diversos grados de insuficiencia hipofisaria [9].

La clasificación de Knosp se utiliza para clasificar la extensión lateral del macroadenoma hacia el seno cavernoso y las arterias carótidas. Esta clasifica la severidad del macroadenoma en 5 grados. El grado 0 representa una condición normal del espacio cavernoso en la cual el adenoma no pasa la tangente de la cara medial de la arteria carótida interna supra e intercavernosa (ACI). En el grado I, se pasa la tangente medial, pero la extensión no va más allá de la línea intercarotídea, que es la línea trazada entre los centros transversales de la ACI intra y supracavernosa. El grado II se caracteriza porque el tumor se extiende más allá de la línea intercarotídea, pero no se extiende más allá de los aspectos laterales de la ACI intra y supracavernosa. El grado III se caracteriza porque el tumor que se

extiende lateralmente a la tangente lateral de la ACI intra y supracavernosa. El grado IV se caracteriza por invasión total de la arteria carótida intracavernosa (Figura 5) [10,11].

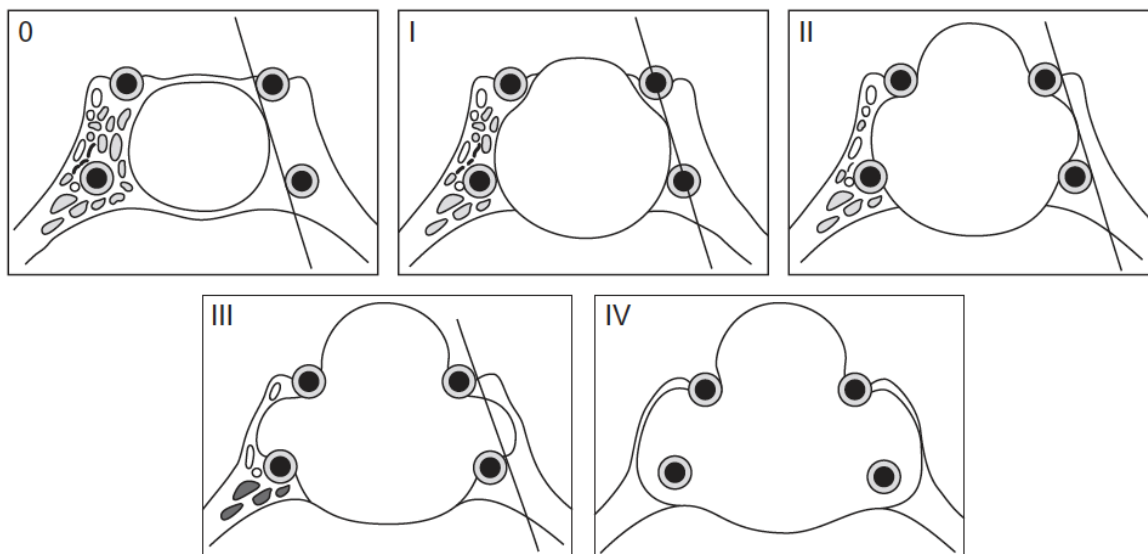


Figura 5. Clasificación de Knosp.

La invasión de las estructuras del seno cavernoso causa en consecuencia alteraciones clínicas resultantes de la compresión de los pares craneales afectados e incluso una apoplejía hipofisaria, que es una emergencia médica, caracterizada por cefalea súbita, vómito, alteraciones visuales, disminución de la conciencia y alteraciones de la función hipofisaria, resultantes de una hemorragia o infarto de la glándula hipofisaria [12].

Antecedentes Específicos

Estudios sobre incidencia de invasión de senos cavernosos por macroadenomas

Estudios previos sobre incidencia de invasión de senos cavernosos por macroadenomas han encontrado incidencias variables, como se describe a continuación.

En una serie de 402 pacientes con adenoma hipofisario (relación masculino-femenino 1:1) con edades de 15-85 años no se reportó la frecuencia o incidencia de invasión de senos cavernosos, pero el 43% de los casos con Knosp grado 1-3 no presentaron invasión de senos cavernosos en la inspección quirúrgica. Mientras que solo los Knosp grado 4 presentaban a una invasión real de senos cavernosos [14].

Por su parte, Micko y cols. en una serie de 137 macroadenomas hipofisarios clasificados como grado 1 o mayor. Encontraron una tasa global de invasión de seno cavernoso de 16% durante la cirugía de estos adenomas. Al analizar por grado de Knosp la tasa e invasión de seno cavernoso se encontró una baja tasa de invasión macroscópica en aquellos con Knosp grado 1 y 2, pero de 37.9% en aquellos con Knosp grado 3 y de 100% en aquellos con Knosp grado 4. Mientras que la tasa microscópica de invasión de senos cavernosos fue de 0% en Knosp grado 1 y 2, y de 6-88% en pacientes con Knosp grado 3 y 4 (Tabla 1) [15].

Tabla 1. Invasión de seno cavernoso de los macroadenomas hipofisarios según la clasificación de Knosp

<i>Grado de Knosp</i>	<i>Tasa de invasividad macroscópica (%)</i>	<i>Tasa de invasividad microscópica (%)</i>
Grado 0	0	0
Grado 1	1.5	0
Grado 2	9.9	88
Grado 3	37.9	86
Grado 4	100	100

Finalmente, en otro estudio se revisaron las imágenes por RMN de 103 pacientes con adenomas hipofisarios, encontrándose una tasa de invasión del seno cavernoso de 46.6%. Posteriormente, se evaluaron los hallazgos por RMN y se compararon con los hallazgos intraoperatorios encontrando que los siguientes signos representan criterios precisos para invasión del seno cavernoso (SC): 1.- El porcentaje de encierro de la arteria carótida interna intracavernosa superior al 45%; 2.- La oclusión de tres o más compartimentos venosos del SC y, 3.- La oclusión del compartimento venoso lateral del SC [16].

El **objetivo general** de este trabajo fue determinar la incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios clasificados por la escala de Knosp y evaluados por resonancia magnética de 1.5 Teslas.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los adenomas hipofisarios no funcionales representan el 15%-54% de los adenomas y presentan efectos de masa (macroadenomas). Generalmente requieren cirugía, aunque los tumores encontrados de manera incidental no son raros y pueden monitorizarse si no dan síntomas [8].

La invasión de los senos cavernosos por los macroadenomas hipofisarios ocurre cuando el tumor crece lateralmente lo suficiente hasta alcanzar las estructuras del seno cavernoso, incluyendo la arteria carótida interna y los pares craneales III, IV y V.

Además, un factor pronóstico importante para el resultado quirúrgico y la recurrencia de un adenoma hipofisario es su invasión en el tejido parasellar, particularmente en hacia el seno cavernoso, evaluada mediante la escala de Knosp [10,11].

Con base en lo anterior y dado que existes pocos reportes sobre la incidencia de invasión de senos cavernosos por macroadenomas hipofisarios y no se ha evaluado en el Hospital de Alta Especialidad UMAE "General de División Manuel Avila Camacho" del IMSS en Puebla, en el presente estudio se planteó la siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios clasificados por la escala de Knosp y evaluados por resonancia magnética de 1.5 Teslas?

3.- JUSTIFICACIÓN

Magnitud: Los macroadenomas representan el 50% de los tumores hipofisarios, de estos una tasa no conocida invaden el seno cavernoso, esta tasa es variable y desconocida. Las lesiones que invaden el seno cavernoso dan lugar a manifestaciones clínicas de afectación de pares craneales y pueden resultar en emergencias como el síndrome de apoplejía hipofisaria.

Trascendencia: Conocer con precisión la incidencia de invasión del seno carotídeo es de interés epidemiológico, como una pauta que debería tomar en cuenta el especialista que diagnóstica y trata a este tipo de patologías como los médicos radiólogos y neurocirujanos. La incidencia de invasión es desconocida y variable según los reportes con que se cuenta en la literatura, mientras que en el Hospital de Alta Especialidad UMAE "General de División Manuel Ávila Camacho" del IMSS en Puebla no se ha determinado la incidencia de esta invasión del seno carotídeo por macroadenomas.

Factibilidad: Realizar este estudio fue factible porque se tenía la capacidad para realizarla, el acceso a pacientes en volumen suficiente y no se requirió inversión adicional a la destinada a la atención de los pacientes.

Vulnerabilidad: Fue posible realizar este estudio porque basta con revisar las RMN de los pacientes para identificar la incidencia de invasión de senos cavernosos y cumplir así los objetivos del proyecto.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo.

Pacientes

Se tomaron en cuenta pacientes desde enero del 2017 a marzo del 2019 en el universo de estudio de tomaron pacientes de cualquier edad y ambos géneros que fueron sometidos a la realización de resonancia magnética con medio de contraste paramagnético (Gadolinio) para la valoración de macroadenoma hipofisario en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho.

Dentro de los criterios de inclusión se tomaron en cuenta, casos de pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, con macroadenoma hipofisario, que fueron sometidos a resonancia magnética de 1.5 Teslas para descartar la invasión de senos cavernosos.

Dentro de los criterios de exclusión fueron tomado en cuenta casos con información clínica incompleta y casos de pacientes con datos extraviados.

Instrumentos

Se revisaron imágenes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección posteriormente se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos hasta completar el tamaño de muestra de pacientes que fueron sometidos a estudio de resonancia magnética de 1.5 Teslas con medio de contraste paramagnético en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho, durante el periodo de estudio.

Procedimiento

Los objetivos específicos de este estudio fueron, describir las características demográficas de los pacientes con macroadenomas hipofisarios, Identificar las manifestaciones clínicas acompañantes, determinar las características del tumor y la tasa de invasión de senos cavernosos clasificar los macroadenomas invasivos según la escala de Knosp.

Para cumplir los siguientes objetivos específicos se realizó la captura de las siguientes variables: edad, género.

En las imágenes de resonancia magnética se determinó el tamaño del macroadenoma (mm), invasión de senos cavernosos (si/no) y el grado de invasión de senos cavernoso utilizando la escala de Knosp.

La escala de Knosp clasifica el grado de invasión de senos cavernosos en 5 grados:

0-Normal

I-Cruce de la tangente media

II-Cruce de la línea intercarotidea

III-Extensión hacia la parte lateral de la arteria carótida interna intra y supracavernosa

IV-Oclusión total de la arteria carótida interna (Figura 5).

Llegando a una hipótesis de trabajo que menciona que la incidencia de la invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios observados por resonancia magnética de 1.5 Teslas con aplicación de medio de contraste Gadolinio en el hospital UMAE Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” es igual a la reportada en la literatura mundial.

Tras la captura de los datos, se realizó el análisis estadístico en SPSS v. 21 y se presentaron los resultados en forma de tesis.

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos hasta completar el tamaño de muestra de pacientes que fueron sometidos a estudio de resonancia

magnética de 1.5 Teslas con medio de contraste paramagnético en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho, durante el periodo de estudio.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para poblaciones infinitas, considerando un intervalo de confianza de 95%, con una prevalencia esperada de invasión a los senos cavernosos en pacientes con macroadenoma de 6%, de acuerdo con reportes previos y un margen de error de 5%. La fórmula se presenta a continuación:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (p \cdot q)}{d^2}$$

donde,

$Z_{\alpha/2}$ = Puntuación Z de una distribución normal a $\alpha/2 = 1.96$

$p = 6\%$

$q = 100 - p = 94\%$

$d = \text{margen de error} = 5\%$

n=87 participantes como mínimo

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media, la desviación estándar y el rango.

El análisis inferencial se realizará con χ^2 (Chi-cuadrada) para determinar si existían diferencias significativas en la tasa de invasión del seno cavernoso por género.

Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizarán tablas y gráficos para presentar la información.

LOGISTICA

Recursos humanos

- Investigador principal: Dra. Virginia Velázquez Toriz
- Investigador asociado: Dra. Yasmin Juárez Mora
- Tesista: Dr. Francisco Javier Orozco Garrido

Recursos materiales

- Se requirió de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

Recursos financieros

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tiene el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requirió de inversión mínima, y se tenía la capacidad técnica para llevarse a cabo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la Ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen en su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado "Todos los sujetos en estudio firmaran el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas"

En todo momento se conservó en el anonimato de los participantes y los datos fueron utilizados únicamente con fines científicos.

5.- RESULTADOS

Características demográficas de los pacientes con macroadenomas hipofisarios

Se incluyeron en el presente estudio un total de 87 pacientes que durante el periodo de estudio presentaron macroadenoma hipofisario y fueron evaluados por resonancia magnética de 1.5 Teslas. La edad promedio de los pacientes fue 40.7 ± 11.0 años (mínima 19 años y máxima 59 años). De estos el 67.8% eran femeninos y el 32.2% masculinos (Figura 1).

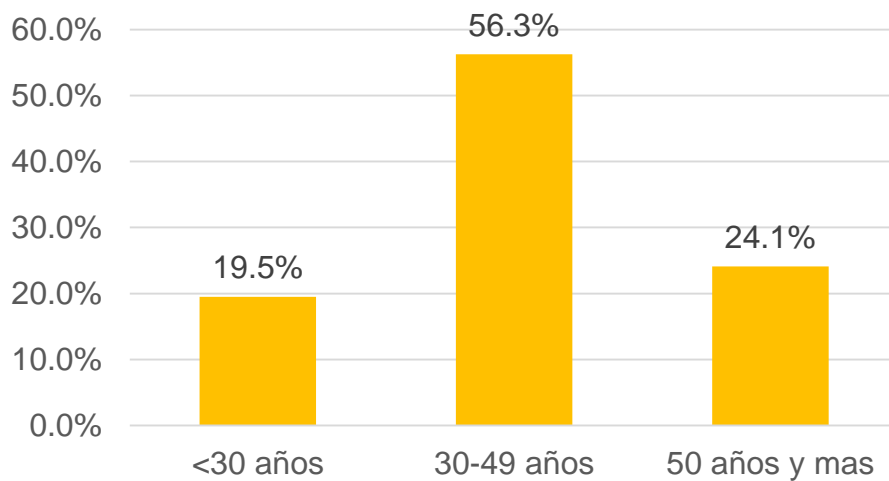


Figura 6. Distribución de los pacientes con macroadenomas por grupos de edad.

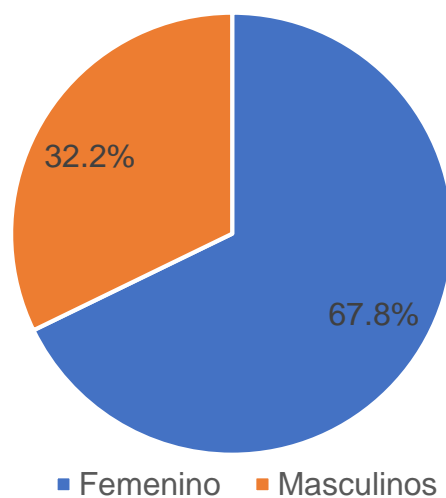


Figura 7. Género de los pacientes con macroadenomas.

Características del tumor e invasión de senos cavernosos

Dimensiones del tumor

Se determinó el volumen del macroadenoma hipofisaria y la frecuencia con que estos invadían los senos cavernosos encontrando que, el volumen medio del macroadenoma fue 9.7 ± 11.8 cc; mientras que el diámetro promedio fue 21.4 ± 6.9 mm (Tabla 2).

Tabla 2. Dimensiones de los macroadenomas de los pacientes

	Media	SD	Mínimo	Máximo
Volumen macroadenoma (cc)	9.7	11.8	1.3	86.9
Diámetro del tumor (mm)	21.4	6.9	2.0	52.0

Tasa de invasión de senos cavernosos y clasificación de Knosp

Del total de pacientes, en el 25.3% el tumor invadió senos cavernosos. El grado de invasión de acuerdo a la clasificación de Knosp se presenta en la Figura 8.

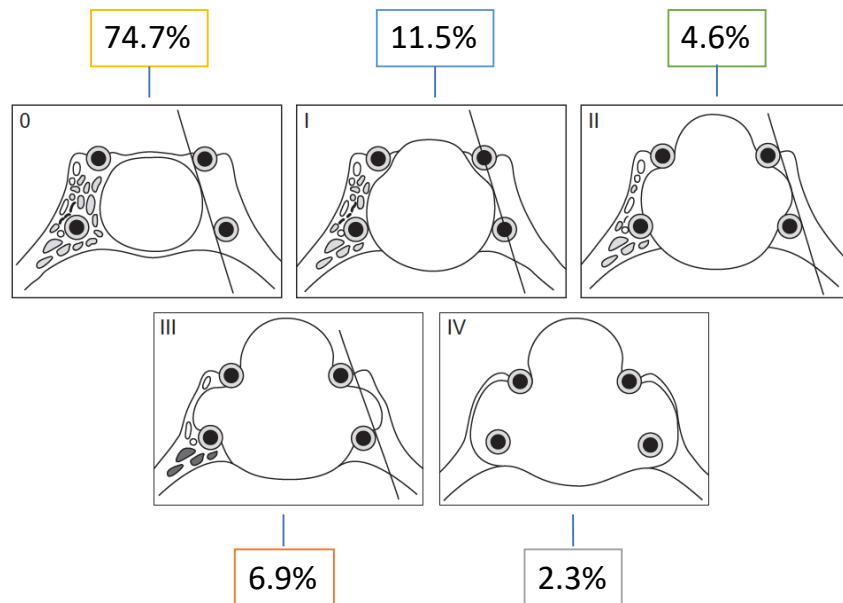


Figura 8. Clasificación de Knosp de los macroadenomas hipofisarios. j

Anormalidades imagenológicas acompañantes

En el 39.1% de los pacientes se identificaron anomalías imagenológicas acompañantes a la invasión del seno cavernoso (Figura 9). Las anomalías imagenológicas acompañantes por crecimiento del tumor fueron: compresión del quiasma óptico en 33.3% de los pacientes, invasión infraselar en el 16.1% y heterogeneidad en el 1.1% de los pacientes (Tabla 3).

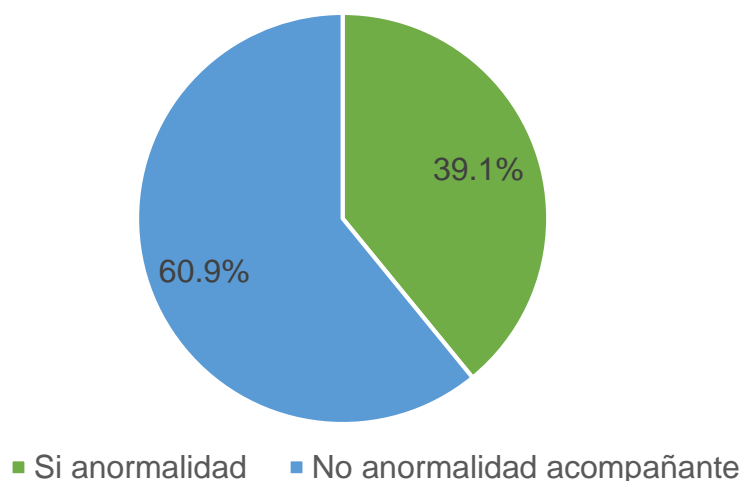


Tabla 4. **Figura 9.** Porcentaje de pacientes con anomalías imagenológicas acompañantes.

Tabla 3. Anomalías imagenológicas acompañantes por crecimiento del tumor		
Anormalidad	Porcentaje,%	Frecuencia,n
Compresión del quiasma óptico	33.3	29
Invasión infraselar	16.1	14
Heterogeneidad	1.1	1

Diferencias por género las características del tumor

Posteriormente, se compararon por género las características del tumor por género. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de adenomas que invadieron senos cavernosos, ni en el grado de invasión de senos cavernosos de acuerdo a la clasificación Knosp, ni en la frecuencia de compresión del quiasma óptico (Tabla 4). Aunque las pacientes femeninas mostraron una tendencia a tener mayor diámetro tumoral que los masculinos.

Característica	Femeninos	Masculino
Invasión de senos cavernosos, %(n)	23.7(14)	28.6(8)
Grado de invasión de senos cavernosos, %(n)		
0	76.3(45)	71.4(20)
I	8.5(5)	17.9(5)
II	5.1(3)	3.6(1)
III	6.8(4)	7.1(2)
IV	3.4(2)	0.0(0)
Anormalidades imagenológicas acompañantes por crecimiento del tumor		
Compresión de quiasma	35.6(21)	28.6(8)
Invasión infraselar	18.6(11)	10.7(3)
Heterogeneidad	1.7(1)	0.0(0)
Diámetro tumoral, mm	22.2±7.3	19.7±5.9
Volumen tumoral, cm³	10.3±13.0	8.5±8.8

6.- DISCUSIÓN

La ubicación anatómica de la hipófisis determina su capacidad de expandirse lateralmente hacia los espacios cavernosos. Debido a que no hay límites óseos laterales a la fosa pituitaria, las expansiones se desarrollan principalmente en estas direcciones laterales [17].

De hecho, el grado de invasión del seno cavernoso (evaluado con la escala de Knosp) es un factor pronóstico importante para el resultado quirúrgico y la recurrencia de un adenoma hipofisario. Por ello, en el presente estudio se determinó la incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios y el grado de invasión [10,11]. Algunos hallazgos se analizan a continuación.

En primer lugar, encontramos que uno de cada cuatro tumores (25%) invadieron senos cavernosos. Esta tasa de invasión de senos cavernosos es superior a la reportada por Micko y cols. quienes en una serie de 137 casos encontraron una tasa global de invasión de seno cavernoso de 16% durante la cirugía de estos adenomas [15]. Mientras que en otro estudio en el que se incluyeron 103 pacientes con macroadenomas, la tasa de invasión del seno cavernoso fue de 46.6% [16]. Esta última cifra es casi dos veces mayor a la encontrada en nuestro estudio. Por lo tanto, es claro que la tasa de invasión de senos cavernosos es distinta de serie a serie y depende de características propias de cada unidad hospitalaria, posiblemente del momento en el que se realizan los estudios de imagen y de las características de los pacientes incluidos.

En relación con el grado de invasión, la invasión más común fue la de Grado I, es decir el tumor pasaba la tangente medial sin ir más allá de la línea intercarotídea. Mientras que las invasiones que se extendieron lateralmente a la tangente lateral de la ACI intra y supracavernosa (Grados II y III) representaron alrededor del 11%

de los casos; de hecho, solo 2.3% de los casos invadieron totalmente la arteria carótida intracavernosa. En comparación con lo reportado en la literatura, el patrón encontrado en el presente estudio es similar a lo encontrado por Zoli y cols. quienes encontraron que los hallazgos Grados I y II fueron los más comunes en su serie de casos, siendo menos frecuentes los Grados III y IV[18]. Hallazgos similares han sido reportados por otros autores [14,15,16].

En relación con el volumen medio del macroadenoma y el diámetro promedio, las dimensiones encontradas en nuestro estudio son similares a las reportadas en otros estudios [14-18].

La utilidad de la escala de Knosp es que permite de forma no invasiva y en avanzada (antes de la cirugía) determinar el grado de invasión de los senos cavernosos, a pesar de no ser una tan precisa ni específica, cuando se compara con hallazgos intraoperatorios [14-18].

Las técnicas de imagen como la resonancia magnética, son herramientas altamente útiles para evaluar la probabilidad de invasión y extensión tumoral, así como para determinar tumores agresivos y que planear el procedimiento quirúrgico. Por lo tanto, se utiliza de rutina en la evaluación de los pacientes [19]. Si bien, se recomienda el uso de resonancias magnéticas de 3 teslas o mejor, porque proveen mejor información y mas precisión que las de menor resolución, es de utilidad contar con esta herramienta aunque sea de menor resolución (por ejemplo 1.5 teslas), tal como tenemos en el Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho [20].

Se recomiendan estudios prospectivos para determinar la sensibilidad y especificidad de la escala de Knosp evaluada con la por resonancia magnética nuclear de 1.5 Teslas, para predecir invasión de senos cavernosos.

7.- CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró una incidencia media (25%) de invasión de seno cavernoso en pacientes con macroadenomas hipofisarios, mediante el uso de resonancia magnética de 1.5 Teslas y evaluación con la escala de Knosp. Esta incidencia se encuentra entre las encontradas en la literatura.

Dado que, el grado de invasión del seno cavernoso (evaluado con la escala de Knosp) es un factor pronóstico importante para el resultado quirúrgico y la recurrencia de un adenoma hipofisario, se recomienda su evaluación rutinaria.

Se recomienda en un estudio posterior el análisis de la sensibilidad y especificidad de la escala de Knosp evaluada en resonancias de 1.5 teslas, ya que algunos estudios publicados en la literatura, determinan su utilidad pero determinada en imágenes obtenidas en equipos de 3 teslas, que son mas sensibles.

8.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH: Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010;72: 377–82.
2. Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 836–49.
3. Guinto-Balanzar G, López-Félix BE, Cohn-Zurit F, Pérez-Pérez VH, Nettel-Rueda B, Domínguez Cortinas F. Macroadenomas de hipófisis. Un reto neuroquirúrgico. *Cir Ciruj*. 2003; 71: 350-358.
4. Castro Revollo M, Contreras Molina F. Resonancia magnética en adenomas de hipófisis. *Rev Méd La Paz*. 2012; 18(2): 27-33.
5. Boxerman JL, Rogg JM, Donahue JE, Machan JT, Goldman MA, Doberstein CE. Preoperative MRI evaluation of pituitary macroadenoma: imaging features predictive of successful transsphenoidal surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(3):720-8.
6. Ortiz-Perez S, Sanchez-Dalmau B. Pituitary Adenomas and Ophthalmology. En: Rahimi- Movaghar V. Pituitary adenomas. Rijeka: 2012. Pp. 1-12.
7. Bladowska J, Szaśiadek M. Diagnostic Imaging of the Pituitary and Parasellar Region. En: Rahimi- Movaghar V. Pituitary adenomas. Rijeka: 2012. Pp.13-32.
8. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516-524.
9. Pistol Tanase C, OGREZEANU I, BADIU C. Molecular Pathology of Pituitary Adenomas. EL Sevier. Waltham, USA: 2012. pp. 1-18.
10. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610-7; discussion 617-8.

11. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg.* 2015;122(4):803-11.
14. Zoli M, Milanese L, Bonfatti R, Sturiale C, Pasquini E, Frank G, Mazzatenta D. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas: role of endoscopic endonasal surgery. *J Neurosurg Sci.* 2016; 60(4):485-94.
12. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(3):259-64.
13. Zhang RC, Mu YF, Dong J, Lin XQ, Geng DQ. Complex effects of apoplexy secondary to pituitary adenoma. *Rev Neurosci.* 2017;28(1):59-64.
14. Zoli M, Milanese L, Bonfatti R, Sturiale C, Pasquini E, Frank G, Mazzatenta D. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas: role of endoscopic endonasal surgery. *J Neurosurg Sci.* 2016; 60(4):485-94.
15. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg.* 2015;122(4):803-11.
16. Vieira JO Jr, Cukiert A, Liberman B. Evaluation of magnetic resonance imaging criteria for cavernous sinus invasion in patients with pituitary adenomas: logistic regression analysis and correlation with surgical findings. *Surg Neurol.* 2006;65(2):130-5; discussion 135.
17. Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, Herbreteau D. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology.* 2000;215(2):463-9.
18. Zoli M, Milanese L, Bonfatti R, Sturiale C, Pasquini E, Frank G, Mazzatenta D. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas: role of endoscopic endonasal surgery. *J Neurosurg Sci.* 2016;60(4):485-94.

19. Trattnig S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, Nöbauer-Huhmann I, Wolfsberger S, Knosp E. Imaging of tumors of the pituitary gland. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115 Suppl 2:23-7.

20. Pinker K, Ba-Ssalamah A, Wolfsberger S, Mlynarik V, Knosp E, Trattnig S. The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions. *Eur J Radiol.* 2005;54(3):327-34.

9.- Anexos

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades																
	Mayo 2019			Junio 2019			Julio 2019			Agosto - Septiembre 2019			Octubre 2019			
1.- Búsqueda bibliográfica	■	■	■													
2.- Diseño del protocolo				■	■	■										
3.- Aprobación del protocolo							■	■	■							
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										■	■	■				
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													■	■	■	■

Variables, escala de medición y definición.

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Variable	Definición	Categoría	Tipo de Variable	A. Estadístico
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Género	Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes,
Tamaño del macroadenoma	Dimensiones antero-posteriores, laterales y alto del macroadenoma	mm	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Invasión de senos cavernosos	Extensión del macroadenoma hacia el seno cavernoso	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes,
Grado de invasión de seno cavernoso	Gravedad de la extensión del macroadenoma hacia el seno cavernoso	0 I II III IV	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes,
Manifestaciones acompañantes	Datos imagenológicos acompañantes al macroadenoma .	Compresión del quiasma óptico, invasión infraselar, heterogeneidad del macroadenoma	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes,

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional
Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho**

**"INCIDENCIA DE INVASION A LOS SENOS CAVERNOSOS DE LOS
MACROADENOMAS HIPOFISIARIOS CLASIFICADOS POR LA ESCALA DE
KNOSP Y EVALUADOS POR RESONANCIA MAGNETICA DE 1.5 TESLAS"**

Nombre: _____ **Edad:** _____ **Género:** _____

No. expediente: _____

Tamaño del macroadenoma _____ mm	Grado de invasión de seno cavernoso (Clasificación de Knosp) () 0 () I () II () III () IV	Manifestaciones acompañantes () Invasión infraselar () Heterogeneidad () Compresión del quiasma óptico
--	--	---



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

"INCIDENCIA DE INVASION A LOS SENOS CAVERNOSOS DE LOS MACROADENOMAS
HIPOFISIARIOS CLASIFICADOS POR LA ESCALA KNOSP Y EVALUADOS POR RESONANCIA
MAGNETICA DE 1.5 TESLAS CON ADEMINISTRACION DE MEDIO DE CONTRASTE
PARAMAGNETICO"

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

Puebla, Puebla

Número de registro:

R-2019-2105-029

Justificación y objetivo del estudio:

Observar la incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios.

Procedimientos:

Análisis de las resonancias magnéticas con medio de contraste paramagnético realizadas a los pacientes.

Posibles riesgos y molestias:

Este estudio no generara ningún riesgo o molestia.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Beneficios: usted no obtendrá ningún beneficio directo, sin embargo este estudio ayudará a realizar un análisis estadístico que nos indicara la frecuencia de incidencia de invasión a los senos cavernosos de los macroadenomas hipofisarios.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Serán proporcionados al finalizar el estudio

Participación o retiro:

Ninguno

Privacidad y confidencialidad:

Se conservará el anonimato de los pacientes en todo momento

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica

Beneficios al término del estudio:

Ninguno para el participante

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Yasmin Juárez Mora,

Colaboradores:

Dra. Velázquez Toriz,

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013