

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**IMPACTO DE UN INSTRUCTIVO ESTANDARIZADO EN LA CONCORDANCIA
INTEROBSERVADOR EN LA EVALUACIÓN DE RESONANCIAS
MAGNÉTICAS DE HIPÓFISIS EN SECUENCIA T2 EN PACIENTES CON
PROLACTINOMAS**

POR

DR. WELLBERT ELÍAS HERNÁNDEZ NÚÑEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

ENERO 2022

**IMPACTO DE UN INSTRUCTIVO ESTANDARIZADO EN LA CONCORDANCIA
INTEROBSERVADOR EN LA EVALUACIÓN DE RESONANCIAS MAGNÉTICAS DE
HIPÓFISIS EN SECUENCIA T2 EN PACIENTES CON PROLACTINOMAS**

Aprobación de tesis:



Dr. José Miguel Hinojosa Amaya
Director de la Tesis



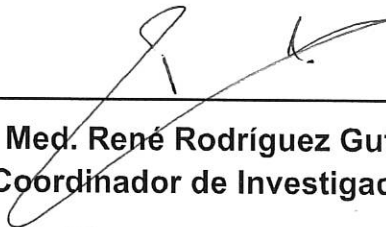
Dr. Leonardo Mancillas Adame
Codirector de la Tesis



Dr. Med. José Gerardo González González
Jefe del Servicio de Endocrinología



Dr. Fernando Javier Lavallo González
Coordinador de Enseñanza



Dr. Med. René Rodríguez Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Deseo dedicar este trabajo de investigación y todo el esfuerzo realizado, principalmente a Dios por ser mi guía y acompañante durante todo este trayecto, brindándome paciencia y sabiduría para culminar con éxito esta meta. Una dedicatoria especial a mi madre, Yolanda María Núñez, quien ha sido mi soporte, y me ha impulsado a lograr mis propósitos, sabiendo afrontar junto conmigo todos los retos que se han presentado en el camino. De una manera especial a mi padre, quien no se encuentra presente en cuerpo, pero me guía por el buen camino desde lo alto. Deseo igualmente dedicar este trabajo a mis hermanos y demás familiares que, junto a mis padres, representan sinónimo de perseverancia, honradez y respeto.

Quisiera agradecer al servicio de endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, al personal y a todos los maestros, de manera especial al Dr. José Miguel Hinojosa, quien ha tenido la idea y además ha sido director de este proyecto, igualmente al Dr. Leonardo Mancillas Adame, por todas las recomendaciones durante la realización del estudio.

Con gratitud,
Wellbert Elías Hernández Núñez

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1. RESUMEN.....	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	14
Capítulo IV	
4.1 OBJETIVO GENERAL	16
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	17
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	22
Capítulo VII	
DISCUSIÓN	25
Capítulo VIII	
CONCLUSIÓN.....	28
Capítulo IX	
LIMITACIONES	30
Capítulo X	
ANEXOS.....	32
Bibliografía.....	36

LISTADO DE ABREVIATURAS

PRL: Prolactina

RMN: Resonancia magnética nuclear

ENDO: Endocrinólogos

RE: Residentes de endocrinología

ONR: Observadores de neurorradiología

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción: Los prolactinomas son adenomas benignos productores de prolactina, los cuales representan hasta el 60% de los adenomas hipofisarios funcionantes. La resonancia magnética nuclear se ha establecido como el estudio de imagen por excelencia para el diagnóstico de estos tumores y se ha observado que la valoración por intensidad mediante RMN en secuencia T2, puede ser útil para predecir la respuesta a agonistas dopaminérgicos, sin embargo, la determinación de la intensidad no siempre forma parte de los reportes de dichos estudios radiológicos. Los endocrinólogos representan al personal médico mejor entrenado para realizar el diagnóstico clínico de estas lesiones hipofisarias, mientras que los neurorradiólogos tienen una mayor destreza en la determinación de la intensidad de los prolactinomas mediante resonancia magnéticas en secuencia T2, sin embargo, no se ha comparado la capacidad entre estos y los endocrinólogos con respecto a la evaluación de la intensidad de los adenomas hipofisarios productores de prolactina. Por tanto, mediante el presente estudio, se propuso valorar si mediante distintos métodos de determinación de la intensidad de prolactinomas en resonancia magnética, en secuencia T2 y corte coronal, los endocrinólogos pudieran tener igual o mejor concordancia que los neurorradiólogos en la determinación de la intensidad de los prolactinomas.

Material y métodos: Con el objetivo de evaluar la concordancia respecto a la clasificación por intensidad de los prolactinomas en secuencia de resonancia magnética T2 y corte coronal, se realizó un estudio observacional, transversal con datos retrospectivos y comparativo. Para tales fines, se identificaron las resonancias magnéticas de pacientes con evidencia de un adenoma hipofisario y que al momento del diagnóstico los valores de prolactina superaran los 100 ng/ml, sin la producción concomitante de otros tipos de hormonas. Para valorar la intensidad de las imágenes, se seleccionaron 12 observadores de los cuales 8 pertenecían al servicio de endocrinología y 4 al servicio de neurorradiología. Del grupo de endocrinología, 5 eran endocrinólogos graduados y 3 eran residentes, mientras que en el grupo de neurorradiólogos, 3 eran residentes y 1 era graduado. Se dividió el estudio en 2 fases. En la parte inicial, denominada fase 0, se tenía como objetivo valorar la concordancia intraobservador mediante la implementación de la kappa de Cohen, y consistió en valorar 32 imágenes, las cuales se duplicaron de manera aleatorizada, constituyendo en su conjunto 64 resonancias magnéticas. Dichas imágenes se valoraron mediante visualización simple, es decir, sin la utilización de ningún método de medición de las áreas de interés. En la siguiente fase, que se denominó fase 1, no se

duplicaron las imágenes, sino que las 32 RM fueron evaluadas por cada observador mediante la implementación de un instructivo de valoración de la intensidad y de esta forma, determinar la concordancia interobservador mediante la kappa de Fleiss.

Resultados: En fase 0, la concordancia entre los endocrinólogos graduados iba desde 0.351 a 0.897. La concordancia intraobservador entre los residentes de endocrinología estuvo entre 0.482 y 0.717, mientras que entre los neurorradiólogos estuvo en el rango de -0.037 y 0.6. Al valorar la concordancia interobservador, entre endocrinólogos graduados y residentes de endocrinología en fase 0, correspondió a 0.17 y 0.404 en fase 1. Al comparar la concordancia entre residentes de endocrinología y neurorradiólogos, se obtuvo un kappa de 0.166 y 0.413 en fase 0 y fase 1, respectivamente.

Conclusión: La utilización de un instructivo de valoración de intensidad en RMN en corte coronal y secuencia T2 de prolactinomas, mejora la concordancia al compararlo con visualización simple.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios afectan a 1 de 1,500 individuos de forma general. Sin embargo, se considera que su prevalencia es más elevada de lo que previamente se había establecido, puesto que, mediante la implementación de estudios radiológicos, se ha podido constatar que 22.5% de los individuos pudiera tener un adenoma pituitario no detectado mediante evaluación clínica. Aunque se ha determinado que la mayoría de estos adenomas son lesiones benignas, también pueden estar asociado a una elevada morbilidad y mortalidad, dependiendo del tipo de hormona de produzcan ⁽¹⁾.

Dentro de los adenomas pituitarios, resaltan los prolactinomas, los cuales son adenomas benignos productores de prolactina, y representan hasta 60% de los adenomas hipofisarios funcionantes. En las mujeres se pueden manifestar con infertilidad, amenorrea, cefalea y galactorrea. En el caso de los hombres, los prolactinomas pueden presentarse con disminución de la libido, impotencia sexual e infertilidad. Cuando el tumor crece de manera constante, puede ocasionar lesión al quiasma óptico y ocasionar disturbios visuales ⁽²⁾.

Como estudio de imagen, la resonancia magnética nuclear (RMN) es esencialmente importante para valorar la hipófisis y región selar circundante. La misma se ha constituido como el método más idóneo para el diagnóstico de los adenomas hipofisarios, demostrándose, además, que en secuencia T2 es un método útil para diferenciar lesiones tumorales de no tumorales, localizadas a nivel de la silla turca ⁽³⁾. En ese sentido, es importante destacar que al visualizar la adenohipófisis por medio de resonancia magnética en secuencia T2, la misma se observa isointensa con respecto a la sustancia gris, la neurohipófisis observa hipointensa, mientras los prolactinomas se caracterizan por ser hiperintensos en cuatro de cinco casos valorados en dicha secuencia ⁽⁴⁾.

En una investigación, realizada por Yuksekkaya et al. ⁽⁵⁾, cuyo objetivo consistía en determinar si las imágenes coronales potenciadas en secuencia T2 de resonancia magnética sin contraste, podían ser útiles en la evaluación de la hipófisis ante sospecha de adenomas, identificaron que dicha secuencia tiene un valor predictivo positivo de 100%, un valorar predictivo negativo de 17.4%, sensibilidad de 68.7% y especificidad de 100%, con una tasa de precisión diagnóstica de 87.4%.

Por otra parte, Gupta et al ⁽⁶⁾ publicaron en 2018 un estudio prospectivo en el que evaluaron las imágenes de resonancia magnética de 33 pacientes con macroadenoma pituitario. Pudieron evidenciar que en secuencia T2, el 27.3% de los adenomas tenían características hiperintensas, 9.1% eran hipointensos o isointensos, mientras que 63.5% se observaba heterogéneo. En ese orden, Kreutz et al. ⁽⁷⁾ en un estudio retrospectivo en el que evaluaba la intensidad de los prolactinomas en secuencia T2 de resonancia magnética, incluyeron un grupo de 41 pacientes masculinos y otro grupo de pacientes femeninas de igual número. Al finalizar la investigación, determinaron que el grupo femenino mostraba una mayor intensidad en T2, mientras que el grupo masculino, existía mayor preponderancia a ser hipointensos o heterogéneos.

En ese mismo sentido, Dogansen et al. ⁽⁸⁾ realizaron una investigación con el objetivo de evaluar la significancia clinicopatológica de adenomas pituitarios funcionantes con respecto a la secuencia T2 de resonancia magnética. Incluyeron 194 pacientes de los cuales, 78 cursaban con diagnóstico de prolactinoma, 48 eran mujeres y 30 hombres. Pudieron evidenciar que el 55% eran hiperintensos en secuencia T2. Las mujeres con adenoma hipointenso se relacionaron con un diagnóstico más temprano, valores más elevados de prolactina al momento del diagnóstico y mayor resistencia a agonistas dopaminérgico.

Por medio de una investigación realizada por Burlaco et al. ⁽⁹⁾ en la que se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de prolactinoma mediante resonancia magnética, y cuyo objetivo consistía en caracterizar las imágenes en secuencia T2 antes del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, y establecer si el patrón de intensidad en secuencia T2 podría ser un predictor de respuesta hormonal o tumoral a agonistas dopaminérgicos, pudieron evidenciar que el 80% de los prolactinomas en secuencia T2 era hiperintenso y 40% heterogéneos.

En dicha investigación fue utilizado un método estandarizado, en el que la intensidad de la señal T2 fue medida delineando el tumor de forma completa en la imagen coronal. También, una región de interés circular fue dibujado en un área estandarizada de materia gris temporal (amígdala) y se usó como referencia para establecer una relación de intensidad en T2, que se pudiera definir como relación entre la intensidad del tumor sobre materia gris (Tumor/materia

gris). En el caso de lesiones tumorales en secuencia T2 inferior o igual a 1.0 fueron clasificados arbitrariamente como hipo o isointensos y tumores con un ratio de intensidad superior a 1.0 como hiperintenso ⁽⁹⁾.

Por su parte, en el estudio de revisión denominado: Imágenes de resonancia magnética en el manejo de prolactinomas, se plantea que al valorar mediante un método estandarizado de visualización de resonancias magnéticas en corte coronal y secuencia T2, un prolactinoma es hiperintenso cuando la intensidad del adenoma en T2 es más alta que la sustancia gris, mientras que un prolactinoma es hipointensos cuando la intensidad del adenoma es más baja que la intensidad de la sustancia blanca, siendo isointensos cuando la intensidad del adenoma es mayor que la intensidad de la sustancia blanca y menor a la intensidad de la sustancia gris ^(10,11).

A pesar de que la resonancia magnética nuclear en secuencia T2 ha demostrado tener alto valor predictivo positivo en la identificación de adenomas pituitarios productores de prolactina, pudiendo predecir la respuesta bioquímica al manejo médico en individuos con prolactinomas, no se utiliza la medición de la intensidad de T2 de manera regular, y la misma no forma parte de los informes diagnósticos de los neurorradiólogos en la mayor parte de las instituciones hospitalarias, y además, hasta el momento no se ha evaluado la capacidad de determinación de la intensidad de los prolactinomas por parte de los endocrinólogos clínicos.

CAPTÍULO III

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS VERDADERA

La concordancia interobservador mejora luego de implementar un instructivo educativo para la valoración de la intensidad de prolactinomas en resonancia magnética nuclear en corte coronal y potenciada en secuencia T2.

HIPÓTESIS NULA

No hay cambio o disminuye la concordancia al aplicar un instructivo que permita valorar la intensidad de prolactinomas en RMN coronal y secuencia T2.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Objetivo General

Evaluar el cambio de concordancia en la clasificación por intensidad de los prolactinomas en secuencia T2 de RMN tras la implementación de un instructivo estandarizado.

4.2 Objetivos Específicos

- Determinar la concordancia intraobservador por visualización simple.
- Determinar la concordancia interobservador entre endocrinólogos.
- Evaluar la concordancia interobservador entre endocrinólogos y neurorradiólogos posterior a la implantación de un método de valoración estandarizado basado en el instructivo de observación de imágenes de Hagiwara et al
- Describir las variables demográficas (Sexo, edad, escolaridad), clínicas (infertilidad, amenorrea, oligomenorrea, cefalea, galactorrea, disminución de la libido, impotencia sexual), bioquímicas (Valores de prolactina).

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Observacional, transversal con datos retrospectivos y comparativo.

Lugar del estudio:

Servicios de endocrinología y radiología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Método de reclutamiento:

- De manera retrospectiva, en la base de datos del servicio de endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, se identificaron los pacientes con diagnóstico de prolactinoma. Se corroboró que los valores de prolactina fueran superior a 100 ng/ml al momento del diagnóstico, y que tuvieran al menos una resonancia magnética en donde se identificara un adenoma hipofisiario.
- Para la observación de dichas imágenes y determinación de la intensidad de estas, se incorporaron médicos graduados en endocrinología y neurorradiología, así como residentes de esas especialidades médicas. Para la participación de estos observadores, se obtuvo un consentimiento informado verbal, y se les explicó de forma detallada las características y objetivos del estudio.

Población de estudio:**Criterios de inclusión**

- Prolactinomas identificados en resonancias magnéticas de hipófisis (3T, 1.5T) y de cerebro (3T, 1.5T).
- Prolactina concordante con tamaño tumoral.
- Médicos graduados de los programas de endocrinología o neurorradiología, fungiendo como maestros en dichos departamentos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” al momento del estudio.
- Médicos residentes de endocrinología y neurorradiólogos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Criterios de exclusión

- Adenomas pituitarios productores de otras hormonas diferentes a prolactina.
- Adenomas pituitarios no funcionantes.
- Diagnóstico no concluyente o dudoso de prolactinoma.
- Valores de prolactina inferior a 100 ng/ml al momento del diagnóstico.

Descripción del estudio:

Para la realización de la investigación, se identificaron en la base de datos del servicio de endocrinología del Hospital Universitario “José Eleuterio González”, los pacientes con diagnóstico de prolactinoma. De dichos pacientes, que en total fueron 27, se seleccionaron 32 resonancias magnéticas, en corte coronal y secuencia T2, que cumplieron con los distintos criterios de selección antes señalados. Para la observación de las imágenes, se seleccionó una muestra representativa de observadores, pertenecientes a los servicios de endocrinología y radiología de dicho centro de salud como previamente se ha indicado.

Inicialmente, se le solicitó a cada observador, tener el programa RadiAnt Dicom Viewer, el cual es un visualizador de imágenes de descarga gratuita vía internet. Una vez obtenido el programa, cada observador debía colocarlo en el escritorio de su computadora, y para visualizar las imágenes que previamente se les habían entregado en carpetas enumeradas, solamente teniendo que “arrastrar” dichas carpetas hasta el programa, con el fin de dar apertura automática a las imágenes. A cada observador se le enviaron dos (2) formularios vía correo electrónico. El primer formulario correspondía a la fase 0 y el segundo formulario correspondía a la fase 1. En los cuales se Al inicio de cada formulario, se explicaba e ilustraba la forma en que se debía determinar la intensidad del prolactinoma. , pudiendo escoger como alternativas, hipertenso, hipointenso o isointenso.

En la primera fase, la cual se denominó fase 0, se seleccionaron treinta y dos (32) resonancias magnéticas en corte coronal y secuencia T2, las cuales se duplicaron de manera aleatorizada de manera que cada observador pudiera valorar en total, sesenta y cuatro (64) imágenes. En esta fase se determinaron las características de los prolactinomas en tres (3) formas distintas: hiperintensos, isointensos e hipointensos, realizándose dicha descripción por

medio de visualización directa y sin utilizar herramientas de medición. En el caso de un adenoma heterogéneo, se solicitó colocar como respuesta la zona predominante de la lesión. De esta manera se pudo estudiar la concordancia intraobservador, ya que, al duplicar las imágenes, se esperaba encontrar las mismas respuestas, independientemente del orden en que estuvieran colocadas las imágenes de los prolactinomas. Esta fase también se utilizó para valorar la concordancia interobservador entre los distintos grupos, es decir, entre observadores de endocrinología, así como los observadores de neurorradiología.

Por su parte, en la fase 1 se utilizaron treinta y dos (32) imágenes, las cuales no se duplicaron. Sin embargo, se determinó la concordancia interobservador entre endocrinólogos y radiólogos mediante un método estandarizado o educativo de valoración de la intensidad, que consistió en definir que un adenoma hipofisario es hipointenso cuando intensidad del adenoma es igual o menor que la intensidad de la señal de la sustancia blanca, isointensa cuando es superior a la materia blanca y menor que eso para la materia gris, e hiperintensa cuando es igual o superior a la de la materia gris. Para determinar las intensidades, se debía identificar el área de interés en la zona predominante del adenoma hipofisario, así como un área de interés en la sustancia gris y blanca del lóbulo temporal. Esta fase fue de gran utilidad para determinar si al aplicar el método de valoración de la intensidad de las imágenes, mejoraba la concordancia con respecto a la fase 0, además, fue utilizada para valorar la concordancia interobservador.

Es importante destacar que en el estudio se empleó el kappa de Cohen para evaluar la concordancia intraobservador y la kappa de Fleiss para medir la concordancia interevaluadores, intragrupo y general.

Cálculo y tamaño de la muestra

Fórmula para determinación de una proporción en una población finita

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Utilizando una fórmula para la determinación de una proporción en una población finita con el objetivo de seleccionar una muestra representativa de médicos radiólogos y otra muestra de médicos endocrinólogos en los departamentos de radiodiagnóstico y endocrinología del Hospital universitario del Hospital José Eleuterio González, utilizando una confianza del 95% y una proporción de 0.05 y una precisión de .25, conociendo que el universo de profesores y residentes en estos departamentos es de 4 y 16, respectivamente, se requirió una muestra mínima de 4 y 8 participantes, respectivamente. La selección de los participantes se realizó por parte de los investigadores principales.

Fórmula para determinación de concordancia

$$N = \frac{4pd(1-pd)(Z\alpha)^2}{IC^2d}$$

Posteriormente, utilizando una fórmula para la determinación de concordancia, con el objetivo de evaluar la concordancia intraobservador, concordancia interobservador se requiere una evaluación mínima de 35 estudios evaluados por participante, con una confianza del 95%, probabilidad estimada de acuerdo del .1 y un intervalo de confianza que se aceptó del grado de desacuerdo de ± 1 .

Análisis Estadístico:

La información obtenida fue introducida en una base de datos realizada con Microsoft Office Excel. Se realizó un análisis de las variables cualitativa con estadística descriptiva. Se utilizó el programa SPSS V23.0 para el análisis y obtención de gráficos. Se empleó el kappa de Cohen al evaluar la concordancia intraobservador y la kappa de Fleiss para medir la concordancia interevaluadores, intragrupo y general. Mediante la misma, se pudo determinar si la utilización de un método educativo estandarizado mejoraba la concordancia entre los observadores.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Observadores del estudio

En la investigación se reclutó un total de 12 observadores de los cuales, 8 (66.7%) pertenecían al servicio de endocrinología. Al subdividir estos observadores, 1 era graduado en endocrinología, además de un alta especialidad en neuroendocrinología, mientras que 4 eran endocrinólogos generales, y 3 eran residentes de último año del posgrado de endocrinología. Por su parte, en el grupo de observadores de neurorradiología, el total correspondía a 4 (33.3%), siendo 1 de ellos graduado en dicha área, mientras que 2, eran residentes de primer año y 1 del segundo año al momento de las observaciones. (Tabla 1)

Características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes a quienes se le realizó las imágenes

Se identificaron 27 pacientes diagnosticados con prolactinomas mediante resonancia magnética hipofisaria o cerebral, los valores de prolactina fueran superior a 100 ng/ml al momento del diagnóstico y el seguimiento se había realizado en el servicio de endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, México. De los 27 pacientes, se seleccionaron 32 resonancias magnéticas en las que se pudieron observar una lesión compatible con un adenoma hipofisario.

Del total de los paciente, 88.9% eran mujeres y 11.1% hombres. La edad promedio fue de 32.8 años y los valores de prolactina media correspondieron a 334 ng/ml (Rango: 100.8 - 4,286). Se pudo determinar que el 3.7% habían tenido problemas de infertilidad, 48.1% habían presentado historia de amenorrea u oligomenorrea, mientras que el 85% de los pacientes de quienes se seleccionaron las imágenes, habían presentado episodios de cefalea. Se pudo observar que el 63% había presentado galactorrea, 33% disminución de la libido y solamente el 25.9% manifestaba impotencia sexual. Por su parte, el 100% de los pacientes estuvo o estaba siendo tratado mediante agonistas dopaminérgicos.

Concordancia intraobservador

Al valorar la concordancia intraobservador en fase 0, mediante kappa de Cohen, se pudo identificar una concordancia entre los endocrinólogos graduados que iba desde 0.351 a 0.897. Por su parte, la concordancia intraobservador entre los residentes de endocrinología estuvo entre

0.482 a 0.717 y entre los neurorradiólogos estuvo entre -0.037 y 0.6. Se pudiera aseverar que, de los 5 endocrinólogos, el 20% tuvo una muy buena concordancia, 40% tuvo buena concordancia, mientras que el restante 40% obtuvo una concordancia regular. Por otra parte, al valorar la concordancia entre residentes de endocrinología, todo el grupo tuvo una buena concordancia intraobservador, mientras que, en el grupo de los observadores de radiología, el 75% tuvo buena concordancia intraobservador. (Ver Tabla 2).

Concordancia interobservador

Al valorar la concordancia interobservador en fase 0, se pudo observar que la concordancia correspondió a 0.12, 0.187 y 0.152 entre los endocrinólogos, residentes de endocrinología y neurorradiólogos respectivamente. Mientras tanto, en fase 1, la concordancia entre endocrinólogos fue de 0.394, entre los residentes de endocrinología correspondió a 0.457, mientras que entre los neurorradiólogos fue de 0.387. Dicho hallazgo denota que, al aplicar un método de valoración de intensidad estandarizado, mejora la concordancia entre los distintos grupos, si comparamos la fase 0 versus la fase 1.

Concordancia interobservador entre grupos

Al valorar la concordancia interobservador entre grupos, se pudo determinar que el kappa en fase 0 correspondió a 0.17 y en fase 1 correspondió a 0.404 entre endocrinólogos y residentes de endocrinología. Por su parte, el kappa entre endocrinólogos y radiólogos fue de 0.153 y 0.353 en fase 0 y fase 1, respectivamente. Al comparar la concordancia entre residentes de endocrinología y radiólogos, se obtuvo un kappa de 0.166 en fase 0 y 0.413 en fase 1. En tal sentido, se considera un importante mejoría en la concordancia entre los distintos grupos al aplicar un método de valoración de intensidad estandarizado.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La resonancia magnética es la principal herramienta utilizada para investigar la elección de la terapia para los pacientes con enfermedad pituitaria. En la mayoría de los casos, las secuencias ponderadas en T1 y T2 de buena calidad son suficientes para proporcionar la información adecuada para permitir una decisión clínica eficaz. Sin embargo, en algunos pacientes, las secuencias de resonancia magnética no siempre son lo suficientemente claras como para informar la selección de la terapia, pues su interpretación puede resultar desafiante debido a la amplia variedad de factores que pueden afectar su interpretación ⁽¹⁾.

Mediante el uso de un método cuantitativo sin sesgo del operador, Burlacu et al. ⁽⁹⁾ mostró que más del 80% de los prolactinomas son hiperintensos en las secuencias T2 de RM.. Esta cifra es similar a los resultados de un estudio realizado por Kreutz et al. ⁽⁷⁾, que mostró que el 63% de los prolactinomas se clasificaron como hiperintensos después de excluir los tumores hemorrágicos. Incluso al seleccionar un subgrupo de 42 prolactinomas homogéneos, se ha confirmado el predominio de los tumores hiperintensos ya que solo 10/42 (24%) eran hipo / isointensos ⁽³⁾.

La concordancia intraobservador ha sido vagamente analizada en artículos científicos. Sin embargo, en una investigación realizada por Coste et al. ⁽¹²⁾ en la que se valoraba la variabilidad intra e inter-observador en la detección y progresión microadenoma en la enfermedad de Cushing mediante resonancia magnética, en la que participaron 2 radiólogos independientes para valorar los estudios de imágenes iniciales y de seguimiento de 32 pacientes con historia de enfermedad de Cushing. Al valorar la concordancia intra-observador, el kappa por el primer y segundo observador correspondió a 0.86 y 0.58, respectivamente, siendo similar a los hallazgos observados en el grupo de endocrinólogos de nuestra investigación en el que la concordancia estuvo entre 0.482 y 0.897. Con respecto a la valoración inter-observador se obtuvo un Kappa de 0.30 y 0.40 entre el primer y segundo observador, respectivamente, siendo superior a la concordancia encontrada en nuestra investigación, tanto en fase cero como en fase uno.

En una investigación en la que participaron cuatro observadores independientes con el objetivo de determinar la concordancia interobservador a través de la valoración de 40 resonancias magnéticas de distintas patologías de columna vertebral (espondilolistesis,

degeneración del disco, cambios en la placa terminal, fisura anular y degeneración facetaria), Carrino et al.⁽¹³⁾ identificaron unas kappas que variaron entre 0.44 y 0.66 (IC 0.27-0.70). Tales hallazgos son superiores a nuestra investigación donde la concordancia interobservador en fase cero estuvo entre 0.12 y 0.187, mientras que en fase uno correspondió a 0.387 y 0.457 entre los grupos de endocrinólogos graduados y residentes, así como los neurorradiólogos.

En ese mismo orden, en un estudio piloto realizado por Varlamov et al ⁽¹⁴⁾ en el que se evaluada la concordancia interobservador entre un neurorradiólogo y dos endocrinólogos, se pudo determinar una concordancia moderada ($k= 0.74$; IC 0.751-0.1) entre el neurorradiólogo y el primer endocrinólogo, igualmente una concordancia moderada ($k= 0.638$; IC 0.351-0.976). Sin embargo, al evaluar la concordancia entre los dos endocrinólogos, la concordancia fue fuerte ($k= 0.9$; IC 0.309-0.903). Al compararlo con la presente investigación, se pueden aseverar que en dicha investigación hubo mejor concordancia, ya que, en nuestra investigación, la concordancia entre endocrinólogos y neurorradiólogos fue de 0.153 (IC 0.123-0.183) en fase cero y 0.353 (IC 0.308-0.397) en fase uno.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

- La utilización de un instructivo de valoración de intensidad por el método de Hagiwara et al. en resonancia magnética en corte coronal y secuencia T2 de prolactinomas, mejora la concordancia al compararlo con visualización simple.
- La utilización de este método podría ser útil a endocrinólogos para identificar prolactinomas hipointensos que suelen tener mayor resistencia a agonistas dopaminérgicos y como herramienta educativa para residentes.
- La presente investigación podría servir de modelo, permitiendo realizar otras investigaciones a mayor escala.

CAPÍTULO IX
LIMITACIONES

- Datos retrospectivos, sujetos a sesgos retrospectivos.
- De las 35 imágenes seleccionadas inicialmente, se eliminaron 3 debido a que no se encontraban en secuencia ponderada T2.
- Fue realizado en un único centro y con observadores de distintos grados de entrenamiento para valoración de imágenes.
- La valoración de imágenes heterogéneas pudo ser causa de variación en la zona de observación de las regiones de interés.
- El director de tesis y autor principal no estaban cegados al método de valoración.

CAPÍTULO X

ANEXOS

Tabla 1. Observadores que participaron en la investigación (n=12)

Servicio de endocrinología	Número de observadores (%)
Endocrinólogos	5 (41.7)
Residentes de endocrinología	3 (25)
Servicio de neurorradiología	Número de observadores (%)
Neurorradiólogo	1 (8.3)
Residentes de neurorradiología	3 (25)

Tabla 2. Características demográficas de la población (n=27)

Sexo Femenino (%)	24 (88.9)
Edad Media (DE \pm 10.89)	32.8
Prolactina Mediana / Rango (IQR)	334 ng/ml / 100,8 - 4,286 (545)
Características clínicas y tratamiento farmacológico del prolactinoma	Presente (%)
Infertilidad	01 (3.7)
Amenorrea	13 (48.1)
Cefalea	23 (85.2)
Galactorrea	17 (63)
Disminución de la libido	09 (33.3)
Impotencia sexual	07 (25.9)
Agonistas dopaminérgicos	27 (100)

Tabla 3. Concordancia intraobservador

Variable	Kappa intraobservador (95% IC)
Endocrinólogos	
Observador 1	0.897
Observador 2	0.143
Observador 3	0.443
Observador 4	0.351
Observador 5	0.445
Residentes de endocrinología	
Observador 1	0.482
Observador 2	0.52
Observador 3	0.717
Neurorradiología	
Observador 1	-0.037
Observador 2	0.574
Observador 3	0.586
Observador 4	0.6

Tabla 4. Concordancia interobservador de los grupos

Kappa Interobservador (95% IC)		
Variable	Fase 0	Fase 1
Endocrinólogos (ENDO)	0.12 (0.063-0.178)	0.394 (0.307-0.482)
Residentes endocrinología (RE)	0.187 (0.082-0.292)	0.457 (0.308-0.606)
Observadores Neurorradiología (ONR)	0.152 (0.077-0.226)	0.387 (0.279-0.495)

Tabla 5. Concordancia interobservadores entre grupos

Kappa interobservador (95% IC)		
Variable	Fase 0	Fase 1
ENDO vs RE	0.17 (0.136-0.204)	0.404 (0.354-0.454)
ENDO vs ONR	0.153 (0.123-0.183)	0.353 (0.308-0.397)
RE vs ONR	0.166 (0.126-0.206)	0.413 (0.356-0.47)

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bashari WA, Senanayake R, Fernández-Pombo A, et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33 (2):101278.
- (2) Akinduro OO, Lu VM, Izzo A, et al. Radiographic and Hormonal Regression in Prolactinomas: An Analysis of Treatment Failure. *World Neurosurg.* 2019;129: 686-694.
- (3) Bladowska J, Biel A, Zimny A, Lubkowska K, Bednarek-Tupikowska G, et al. Are T2-weighted images more useful than T1-weighted contrast-enhanced images in assessment of postoperative sella and parasellar region? *Med Sci Monit.* 2011;17(10): 83-90.
- (4) Bonneville JF. Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors. *Front Horm Res.* 2016; 45:97-120.
- (5) Yuksekkaya R, Aggunlu L, Oner Y, Celik H, Akpek S, Celikyay F. Assessment of t2-weighted coronal magnetic resonance images in the investigation of pituitary lesions. *ISRN Radiol.* 2014; 2014: 650926.
- (6) Gupta K, Sahni S, Saggur K, Vashisht G. Evaluation of Clinical and Magnetic Resonance Imaging Profile of Pituitary Macroadenoma: A Prospective Study. *J Nat Sci Biol Med.* 2018; 9 (1):34-38.
- (7) Kreutz J, Vroonen L, Cattin F, et al. Intensity of prolactinoma on T2-weighted magnetic resonance imaging: towards another gender difference. *Neuroradiology.* 2015;57(7):679-84.
- (8) Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, Tekin S, Nizam N, Bilgic B, Sencer S, Yarman S. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(4):347-354.
- (9) Burlacu MC, Maiter D, Duprez T, Delgrange E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine.* 2019;63(2):323-331.

- (10) Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, Fleseriu M. Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence. *Pituitary*. 2020;23(1):16-26.
- (11) Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology*. 2003;228 (2):533-8.
- (12) Bahurel-Barrera H, Assie G, Silvera S, Bertagna X, Coste J, Legmann P. Inter- and intra-observer variability in detection and progression assessment with MRI of microadenoma in Cushing's disease patients followed up after bilateral adrenalectomy. *Pituitary*. 2008;11(3):263-9.
- (13) Carrino JA, Lurie JD, Tosteson AN, Tosteson TD, Carragee EJ, Kaiser J, et al. Lumbar spine: reliability of MR imaging findings. *Radiology*. 2009;250 (1):161-70.
- (14) Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Fleseriu M, et al. Inter-Rater Reliability of T2 MRI Intensity of Somatotroph Adenomas; Endocrinologists vs. Neuroradiologist Pilot Study, *J of the Endoc Society* 2020;4.