

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

Estudio transversal-descriptivo para correlacionar los hallazgos radiológicos en resonancia magnética de hipófisis y niveles séricos de prolactina, con información del 2019-2022 de dos hospitales privados de Quito-Ecuador.

**Karol Lissette Cárdenas Montalvo, Md.
Autor**

**Fabricio González-Andrade, Md, PhD.
Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Imagenología.

Quito, 9 de junio de 2022

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Estudio transversal-descriptivo para correlacionar los hallazgos radiológicos en resonancia magnética de hipófisis y niveles séricos de prolactina, con información del 2019-2022 de dos hospitales privados de Quito-Ecuador.

Karol Lissette Cárdenas Montalvo

Nombre del Director del Programa:	Dra. Verónica Espinoza
Título académico:	Médico Radiólogo
Director del programa de:	Especialización en Imagenología.
Nombre del Decano del colegio Académico:	Edison Iván Cevallos Miranda, Md.
Título académico:	Médico Cirujano
Decano del Colegio:	Director Académico de la Escuela de Especialidades Médicas, USFQ
Nombre del Decano del Colegio de Posgrados:	Hugo Demetrio Burgos Yáñez, PhD
Título académico:	Decano del Colegio de Posgrados, USFQ

Quito, junio 2022

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombre del estudiante: Karol Cárdenas Montalvo

Código de estudiante: 00213343

C.I.: 0915066856

Lugar y fecha: Quito, 9 de junio de 2022.

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

DEDICATORIA

A mis padres, que impulsaron mi carrera profesional desde el inicio y me inspiran a ser mejor cada día. A mis tutores y amigos, que me han acompañado en cada paso del camino y han llenado mi vida profesional de buenos momentos. Finalmente, a Andrés y Amaia, los que me empujan a nunca rendirme y me enseñan lo más importante: ser feliz.

RESUMEN

Contexto: La hiperprolactinemia es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes en la práctica clínica. La Resonancia Magnética (RM) de Hipófisis es la herramienta diagnóstica de elección en la valoración de estos pacientes, sin embargo, no hay un consenso acerca de en qué circunstancias debe ser utilizada.

Objetivo: Determinar la correlación entre los hallazgos radiológicos de hipófisis y los niveles séricos de prolactina para determinar prevalencias e información común en pacientes.

Materiales y Métodos: Se recolectaron de forma retrospectiva 220 pacientes que se realizaron RM de hipófisis por sospecha de hiperprolactinemia en dos hospitales privados de Quito. Se analizaron los hallazgos de imagen y se los correlacionó con los valores séricos de prolactina.

Resultados: Existió predominio del sexo femenino en un 88,13%. La mediana de edad fue de 34 años. Se obtuvo una mediana de 77ng/ml y 55ng/ml de prolactina sérica con la presencia y ausencia de adenoma visible en RM respectivamente. Los pacientes con prolactina $\geq 75,86$ ng/ml presentaron 2,80 veces más probabilidad de presentar microadenoma visible en RM con sensibilidad de 48%, especificidad del 82% y precisión del 59,40%. Aquellos con prolactina $\geq 105,85$ ng/ml presentaron 48,12 veces más probabilidad de presentar macroadenoma visible en RM con sensibilidad de 65%, especificidad del 96% y precisión de 89,40%.

Conclusión: Existe una relación entre el nivel de prolactina sérica y la probabilidad de observar un adenoma hipofisiario en RM, sin embargo, en la práctica clínica deben tomarse en cuenta más factores para determinar en qué circunstancias se debe solicitar este estudio.

Palabras clave: hiperprolactinemia, resonancia magnética de hipófisis, adenoma hipofisiario. (MESH).

ABSTRACT

Context: Hyperprolactinemia is one of the most frequent endocrine disorders in clinical practice. Pituitary Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the diagnostic tool of choice in the assessment of these patients, however, there is no consensus about under what circumstances it should be used.

Objective: To determine the correlation between radiological findings of the pituitary gland and serum prolactin levels to determine prevalence and common information in patients.

Materials and Methods: 220 patients who underwent MRI of the pituitary due to suspected hyperprolactinemia in two private hospitals in Quito were collected retrospectively. Imaging findings were analyzed and correlated with serum prolactin values.

Results: There was a predominance of the female sex in 88.13%. The median age was 34 years. A median of 77ng/ml and 55ng/ml of serum prolactin was obtained with the presence and absence of adenoma visible on MRI, respectively. Patients with prolactin ≥ 75.86 ng/ml were 2.80 times more likely to have a microadenoma visible on MRI, with a sensitivity of 48%, a specificity of 82%, and an accuracy of 59.40%. Those with prolactin ≥ 105.85 ng/ml had a 48.12 times higher probability of presenting macroadenoma visible on MRI with sensitivity of 65%, specificity of 96% and accuracy of 89.40%.

Conclusion: There is a relationship between the level of serum prolactin and the probability of observing a pituitary adenoma in MRI, however, in clinical practice more factors must be considered to determine in what circumstances this study should be requested.

Keywords: hyperprolactinemia, pituitary magnetic resonance imaging, pituitary adenoma. (MESH).

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	6
Abstract	7
Introducción	11
Metodología y diseño de la investigación	11
Análisis de datos.....	16
Discusión.....	23
Conclusiones	33
Referencias	34
ÍNDICE DE ANEXOS.....	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de los pacientes por niveles de prolactina según características clínicas y hallazgos imagenológicos RM.....	16
Tabla 2. Distribución de los pacientes por presencia o no de adenoma de la hipófisis según características clínicas y hallazgos imagenológicos RM.....	17
Tabla 3. Factores multivariantes predictores de adenoma de la hipófisis.....	19
Tabla 4. Prolactina como predictor de presencia/ausencia de microadenoma de la hipófisis...	21
Tabla 5. Prolactina como factor pronóstico de macroadenoma de la hipófisis.....	22

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva ROC para predecir adenoma de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica.....	19
Gráfico 2. Curva ROC para predecir microadenoma de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica.....	20
Gráfico 3. Curva ROC para predecir macroadenoma de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica.....	21

INTRODUCCIÓN

El aumento de prolactina sérica pueda darse de forma fisiológica y transitoria en múltiples ocasiones como el embarazo, lactancia, ejercicio físico¹, sueño² o estrés³. Cuando estas causas han sido descartadas y el valor de prolactina es persistentemente alto, se lo cataloga como hiperprolactinemia patológica, la cual es el trastorno hipotálamo-hipofisiario más frecuente en la práctica endocrinológica⁴. Clínicamente se manifiesta de formas diferentes según la edad y el sexo⁵. En mujeres de edad fértil se caracteriza por síntomas de hipogonadismo como oligomenorrea, amenorrea e infertilidad⁶, y, de forma clásica galactorrea⁷. En hombres se manifiesta con pérdida de libido e impotencia sexual⁸, por lo que en muchas ocasiones no se busca asistencia médica y se diagnostican por síntomas visuales relacionados al gran tamaño del adenoma⁹. La causa más importante de hiperprolactinemia patológica es el prolactinoma¹⁰, el cual es el tipo más común de los adenomas hipofisarios, representando alrededor del 30-57%¹¹. Dependiendo de su tamaño se lo clasifica como “microadenoma” o “macroadenoma” cuando miden menos o más de 10mm respectivamente¹², siendo el microadenoma más frecuente que el macroadenoma¹³.

La Resonancia Magnética (RM) es considerada la herramienta diagnóstica de elección para adenomas hipofisarios¹⁴, así como un buen método de seguimiento sobre todo en casos agresivos¹⁵. En pacientes con hiperprolactinemia en los que se han excluido causas fisiológicas y farmacológicas, se debe realizar RM simple y contrastada de Hipófisis para evaluar la región sellar¹⁶. Sin embargo, se ha estudiado que no todos los adenomas son visibles en este estudio¹⁷. Adicionalmente, alrededor del 10% de personas sanas presentan adenomas hipofisarios no funcionantes de forma incidental¹⁸, por lo que pueden representar confusión al momento de diagnosticar la causa de la hiperprolactinemia. Además, la RM ayuda a identificar otras posibles

etiologías como tumores en la región sellar que pueden comprimir el tallo hipofisiario y disminuir la inhibición de producción de prolactina, un fenómeno denominado “efecto tallo”¹⁹. Se ha estudiado también la posibilidad de que otros tumores sellares secreten factores específicos como el LIF (*leukemia-inducing-factor*) que pueden afectar la secreción de prolactina²⁰. Otra posible causa de hiperprolactinemia es la macroprolactinemia, causada por moléculas grandes de prolactina que son de difícil eliminación pero que causan poca sintomatología²¹. Esta puede ser detectada en exámenes de laboratorio²², sin embargo, 21% de estos pacientes pueden presentar concomitantemente alteraciones hipofisiarias, por lo que es importante considerar la realización de RM en estos casos²³. Por último, es importante tener en cuenta que en hombres la RM no es indicada en todos aquellos con hipogonadismo, pero se debe realizar en aquellos donde se comprueba hiperprolactinemia persistente²⁴.

De manera general, se ha estudiado que el valor de prolactina se relaciona con el tamaño del adenoma²⁵. Se han establecido diferentes puntos de corte para micro y macroadenomas en los que se recomienda realizar RM en búsqueda de los mismos²⁶, sin recomendarla como método de screening, ya que la posibilidad de presentar un adenoma con aumentos leves de prolactina no es lo suficientemente alta²⁷. Sin embargo, otros autores reconocen que el valor de corte de prolactina no es un parámetro seguro para utilizar en la práctica clínica²⁸ y consideran que se debe realizar el estudio en todos los pacientes con hiperprolactinemia persistente, independientemente del nivel²⁹. En la práctica se solicitan estudios de RM de Hipófisis en la mayoría de los pacientes con elevaciones leves de prolactina, incluso cercanos al valor normal, en cuyos casos es más probable que se deba a otra causa³⁰. Es importante realizar estudios multi-céntricos y con mayor número de sujetos para conocer si en realidad hay una correlación entre estos dos factores y, así, poder determinar en qué circunstancias la realización del estudio supondrá un beneficio para el diagnóstico del paciente.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio: Es un estudio epidemiológico, observacional, transversal.

Número de participantes: n= 220.

Escenarios: Se recolectó la muestra en dos hospitales privados de Quito, Ecuador. En el Hospital Metropolitano se recopiló una muestra de 121 pacientes y en el Hospital Axxis de 99 pacientes que acudieron al servicio de imagen para realizarse una Resonancia Magnética de Hipófisis por sospecha clínica de adenoma hipofisiario.

Participantes: Se incluyeron pacientes residentes en Ecuador, entre 18 y 99 años, de ambos sexos y de cualquier grupo étnico, que se realizaron Resonancia Magnética de Hipófisis por sospecha clínica de adenoma hipofisiario. Se trata de pacientes que presentaron aumento de prolactina sérica o sintomatología sugestiva de hiperprolactinemia, a quienes se les solicitó estudio de imagen por este motivo. Se excluyeron aquellos pacientes que no contaban con resultado de prolactina sérica en el sistema y aquellos que habían recibido tratamiento farmacológico y/o quirúrgico. Incluimos finalmente 220 pacientes con diferentes niveles de prolactina sérica.

Variables: Las características demográficas incorporaron edad, sexo y nivel de prolactina sérica. En cuanto a las variables relacionadas al análisis radiológico se incorporaron la presencia o ausencia de un nódulo hipocaptante visible en resonancia magnética de hipófisis con contraste, presencia o ausencia de nódulo hiperintenso en secuencias T2, tamaño de la lesión nodular, presencia o ausencia de abombamiento superior de la glándula hipófisis, longitud cráneo-caudal de la glándula, depresión asimétrica de la silla turca, desviación del infundíbulo y presencia o ausencia de otros hallazgos adicionales.

Fuentes de datos: Accedimos al sistema RIS/PACS de ambos hospitales donde identificamos todas las Resonancias Magnéticas de Hipófisis realizadas en el periodo de tiempo

comprendido entre enero 2019 hasta abril 2022. Se incluyeron únicamente aquellos que en el mismo sistema se pudo observar que fueron solicitadas por sospecha clínica de adenoma hipofisiario y tenían incluido el valor de prolactina sérica. Anonimizamos y anulamos la identificación de los datos individuales antes del análisis.

Mediciones: Se realizó la evaluación radiológica utilizando resonador marca Philips modelo Achieva de 3 T del servicio de imagen del Hospital Metropolitano y Hospital Axxis, siguiendo el protocolo de cada servicio.

Control del sesgo: Una sola persona recopiló la información. Se utilizó una hoja de recolección de datos estandarizada. La presencia o ausencia de nódulo visible se determinó por lo establecido en el informe radiológico realizado por un neuro radiólogo del servicio. Las variables de imagen adicionales fueron evaluadas caso a caso por un residente de último año de radiología bajo supervisión del neuro radiólogo.

Tamaño del estudio: El estudio realizado incluye 220 pacientes que se realizaron Resonancia Magnética de Hipófisis por sospecha de adenoma hipofisiario. 139 presentaron adenoma visible en el estudio de imagen y 81 no presentaron nódulos visibles.

Variables cuantitativas: Las variables cuantitativas incluidas fueron edad, nivel de prolactina sérica, tamaño de la lesión y longitud cráneo-caudal de la glándula hipófisis.

Métodos estadísticos: Los análisis se realizaron con el paquete estadístico R e IBM SPSS versión 28, se utilizaron estadísticas descriptivas, utilizando tablas, representando los variables absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas.

Para las variables cuantitativas se verificó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro Willis, donde se verificó la normalidad de la edad, el tamaño de la lesión y la prolactina, por tanto, las comparaciones con estas variables se realizaron mediante la prueba de Mann

Whitney. Por otra parte, para las variables para las variables cualitativas se aplicó la prueba Chi-cuadrado y estadístico exacto Fisher.

Para determinar si la prolactina es valor pronóstico de adenoma, microadenoma o macroadenoma, se empleó la curva ROC determinando la sensibilidad y especificidad y el punto de corte para la prolactina.

Se empleó el análisis multivariado de regresión logística para predecir el riesgo de adenoma, microadenoma y macroadenoma. La significancia estadística para comparar proporciones, medias y variables predictoras se estableció para p-valor $<0,05$.

Aspectos éticos: La información obtenida es confidencial y fueron anónimos todos los datos individuales. Obtuvimos autorización de los Gerentes de ambos hospitales para acceder al sistema de RIS/PACS, por lo que no fue necesaria la obtención de un consentimiento informado. Nuestro grupo de investigación conserva los datos. Recibimos la aprobación del Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), con la aprobación No IE02-E030-2022-CEISH-USFQ, el 24 de marzo de 2021.

ANÁLISIS DE DATOS

Para determinar la correlación de los hallazgos imagenológicos por Resonancia Magnética y los niveles de prolactina en el diagnóstico de adenoma hipofisiario, la muestra quedó conformada por 220 pacientes atendidos en el Hospital Metropolitano y Axxiscan en el periodo enero 2019 a abril 2022.

Tabla 1. Distribución de los pacientes por niveles de prolactina según características clínicas y hallazgos imagenológicos RM.

Características clínicas y hallazgos imagenológicos	Total	Nivel de prolactina		p-valor
		≤25	>25	
Edad (mediana (IQR)) ^{1/}	34 (28-43)	40 (33-60)	34 (28-43)	0,029*
Sexo (n (%)) ^{2/}	193			
Femenino	(88,13)	22 (81,48)	171 (89,06)	0,335
Masculino	26 (11,87)	5 (18,52)	21 (10,94)	
Presencia de imagen nodular hipocaptante RM (n (%)) ^{2/}	139 (63,47)	18 (66,67)	121 (63,02)	0,713
Presencia de imagen nodular hiperintensa RM T2 (n (%)) ^{2/}	37 (16,89)	6 (22,22)	31 (16,15)	0,417
Tamaño lesión nodular mm (mediana (IQR)) ^{1/}	4 (3-6)	3,50 (3-5,25)	4 (3-6)	0,203
Microadenomas (n (%)) ^{2/}	116 (83,45)	15 (83,33)	101 (83,47)	1,000
Macroadenomas (n (%)) ^{2/}	23 (16,55)	3 (16,67)	20 (16,53)	
Abombamiento superior glándula hipófisis (n (%)) ^{2/}	62 (28,31)	8 (29,63)	54 (28,13)	0,824
Longitud cráneo caudal glándula hipófisis mm (mediana (IQR)) ^{1/}	7 (5-8)	7 (6-8)	7 (5-8)	0,701
Depresión asimétrica piso de la silla turca (n (%)) ^{2/}	87 (39,73)	10 (37,04)	77 (40,1)	0,760
Desviación del infundíbulo (n (%)) ^{2/}	76 (34,7)	10 (37,04)	66 (34,38)	0,786
Quiste de RATHKE (n (%)) ^{2/}	16 (7,31)	3 (11,11)	13 (6,77)	0,426
Restos hemorrágicos (n (%)) ^{2/}	7 (3,2)	0 (0)	7 (3,65)	0,601
Aracnoidocele (n (%)) ^{2/}	6 (2,74)	2 (7,41)	4 (2,08)	0,161

Nota: IQR=Rango intercuartílico; * diferencias significativas, 1/ prueba de Mann Whitney, 2/ prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher.

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia.

Nota aclaratoria: Quiste de RATHKE Restos hemorrágicos Aracnoidocele (n (%))^{2/}, todos ellos son hallazgos casuales o incidentales.

En la tabla 1 se presenta la relación entre los niveles de prolactina respecto a las características clínicas de los pacientes y los hallazgos imagenológicos mediante resonancia magnética en pacientes con sospecha clínica de adenoma hipofisiario.

La mediana de edad de los pacientes fue de 34 años, presentando diferencias significativas por niveles de prolactina con p-valor 0,0029, siendo la mediana de edad de 40 años para niveles ≤ 25 ng/ml vs 34 años > 25 ng/dl. Se observó predominio del sexo femenino 88,13%.

En cuanto a los hallazgos imagenológicos se observó 63,47% de pacientes con presencia de imagen nodular hipocaptante; 16,89% con presencia de imagen nodular hiperintensa RM T2; la mediana del tamaño de la lesión fue de 4 mm, la cual al clasificarla por tamaño se observó 83,45% microadenomas y 16,55% macroadenomas. Por otra parte, se observó 28,31% abombamiento superior glándula hipófisis, 39,73% depresión asimétrica piso de la silla turca, 34,70% desviación del infundíbulo, 7,31% quiste de RATHKE, 3,2% restos hemorrágicos y 2,74% aracnoidocele. No se observaron relaciones entre los hallazgos imagenológicos por RM y los niveles de prolactina.

Tabla 2. Distribución de los pacientes por presencia o no de adenoma de la hipófisis según características clínicas y hallazgos imagenológicos RM.

Características clínicas y hallazgos imagenológicos	Adenoma de la hipófisis		p-valor
	Presente	Ausente	
Edad (mediana (IQR)) ^{1/}	35 (28-44)	33 (27-38)	0,065
Sexo (n (%)) ^{2/}			
Femenino	117 (83,57)	77 (96,25)	0,005*
Masculino	23 (16,43)	3 (3,75)	
Prolactina ng/ml (mediana (IQR)) ^{1/}	77 (40,59-134)	55 (40,25-80,12)	0,003*
Abombamiento superior glándula hipófisis (n (%)) ^{2/}	39 (27,86)	24 (30)	0,735
Longitud cráneo caudal glándula hipófisis mm (mediana (IQR)) ^{1/}	7 (5,25-8)	6 (5-8)	0,465
Depresión asimétrica piso de la silla turca (n (%)) ^{2/}	70 (50)	17 (21,25)	<0,001*
Desviación del infundíbulo (n (%)) ^{2/}	61 (43,57)	15 (18,75)	<0,001*
Quiste de RATHKE (n (%)) ^{2/}	4 (2,86)	12 (15)	0,001*
Restos hemorrágicos (n (%)) ^{2/}	7 (5)	0 (0)	0,052
Aracnoidocele (n (%)) ^{2/}	1 (0,71)	5 (6,25)	0,025*

Nota: IQR=Rango intercuartílico; * diferencias significativas, 1/ prueba de Mann Whitney, 2/ prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher.

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

Nota aclaratoria: Quiste de RATHKE Restos hemorrágicos Aracnoidocele (n (%))^{2/}, todos ellos son hallazgos casuales o incidentales.

En la tabla 2 se presenta la relación entre presencia o ausencia de adenoma de hipófisis respecto a las características clínicas de los pacientes y los hallazgos imagenológicos mediante resonancia magnética observándose lo siguiente:

El sexo presentó diferencias significativas con p-valor 0,005, donde la proporción de mujeres fue 83,57% en la presencia de adenomas vs 96,25% para la ausencia de adenoma; mientras la proporción de hombres fue 16,43% en la presencia de adenomas vs 3,75% para la ausencia de adenoma.

Los niveles de prolactina presentaron diferencias significativas con p-valor 0,003, siendo las medianas de 77 ng/ml para presencia de adenomas vs 55 ng/ml para ausencia de adenoma.

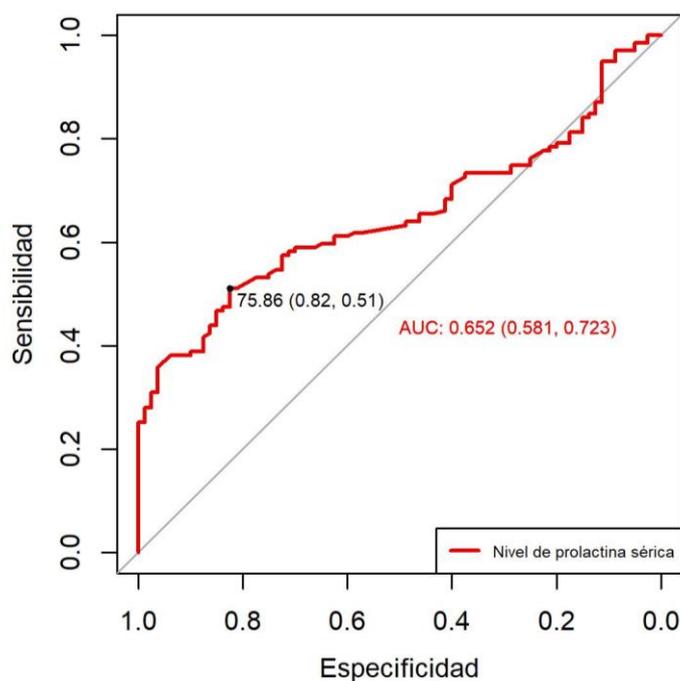
La presencia de depresión asimétrica piso de la silla turca presentó diferencias significativas con p-valor <0,001, siendo las proporciones de 50% para presencia de adenomas vs 21,25% para la ausencia de adenoma.

La presencia de desviación del infundíbulo presentó diferencias significativas con p-valor <0,001, siendo las proporciones de 43,57% para presencia de adenomas vs 18,75% para la ausencia de adenoma.

La presencia de quiste de RATHKE presentó diferencias significativas con p-valor 0,001, siendo las proporciones de 2,86% para presencia de adenomas vs 15,00% para la ausencia de adenoma.

La presencia de aracnoidocele presentó diferencias significativas con p-valor 0,025, siendo las proporciones de 0,71% para presencia de adenomas vs 6,25% para la ausencia de adenoma.

Gráfico 1. Curva ROC para predecir **adenoma** de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica



Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

En el gráfico 1 se presenta la curva ROC para predecir adenoma de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica, donde se observó que el área debajo de la curva fue de 0,652 (IC95% 0,581-0,723), donde el intervalo de confianza no incluye el valor 0,5, por tanto, los niveles de prolactina podrían ser predictores de adenoma de la hipófisis. El punto de corte obtenido para la prolactina fue de 75,86ng/dl con sensibilidad de 51%, especificidad del 82% y precisión del 59,80%.

Tabla 3. Factores multivariantes predictores de adenoma de la hipófisis.

Variables	B	Wald	p-valor (anos 0.5)	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Edad	0,01	0,89	0,345	1,01	0,98	1,05
Sexo Masculino	1,01	2,04	0,153	2,75	0,69	11,05
Prolactina $\geq 75,86$ ng/ml	1,17	12,33	<0,001*	3,22	1,68	6,20
Depresión asimétrica piso silla turca	1,16	10,91	0,001*	3,20	1,60	6,38
Desviación del infundibulo	0,71	3,80	0,049	2,04	1,00	4,19

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística.

Nota: las imágenes son por RMN

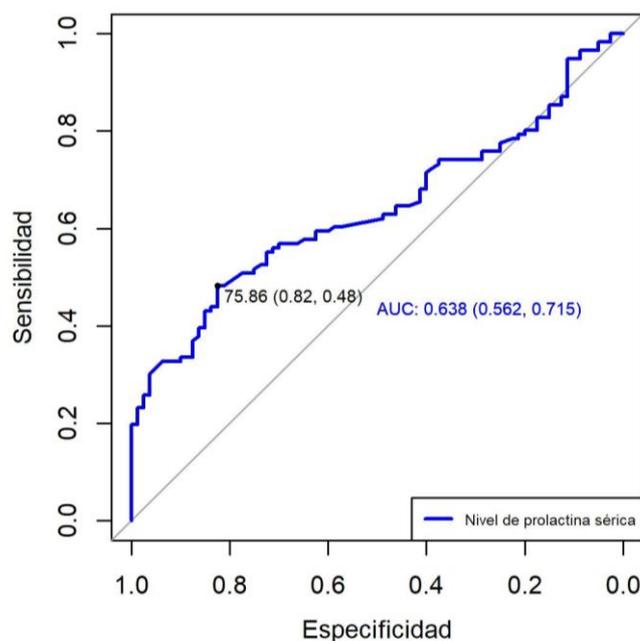
Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

La tabla 3 muestra la relación multivariante de los predictores de adenoma de la hipófisis, observándose lo siguiente: La prolactina $\geq 75,86$ ng/ml con p-valor $< 0,001$ podría ser predictor de adenoma de hipófisis, donde los pacientes con prolactina $\geq 75,86$ ng/ml presentaron 3,22 veces más probabilidad de presentar adenoma de la hipófisis en relación con los que presentaron valores $< 75,86$ ng/ml.

La presencia de depresión asimétrica del piso de la silla turca con p-valor 0,001 podría ser predictor de adenoma de hipófisis, donde pacientes con esta característica presentaron 3,20 veces más probabilidad de presentar adenoma de la hipófisis con relación a los que no la presentaron.

La presencia de desviación del infundíbulo con p-valor 0,049 podría ser predictor de adenoma de hipófisis, donde pacientes con esta característica presentaron 2,04 veces más probabilidad de presentar adenoma de la hipófisis en relación con los que no la presentaron.

Gráfico 2. Curva ROC para predecir microadenoma de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica



Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

En el gráfico 2 se presenta la curva ROC para predecir microadenoma de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica, donde se observó que el área debajo de la curva fue de

0,638 (IC95% 0,562-0,715), donde el intervalo de confianza no incluye el valor 0,5, por tanto, los niveles de prolactina pueden ser predictores de microadenoma de la hipófisis. El punto de corte obtenido para la prolactina fue de 75,86 ng/ml con sensibilidad de 48%, especificidad del 82% y precisión del 59,40%.

Tabla 4. Prolactina como predictor de presencia/ausencia de microadenoma de la hipófisis.

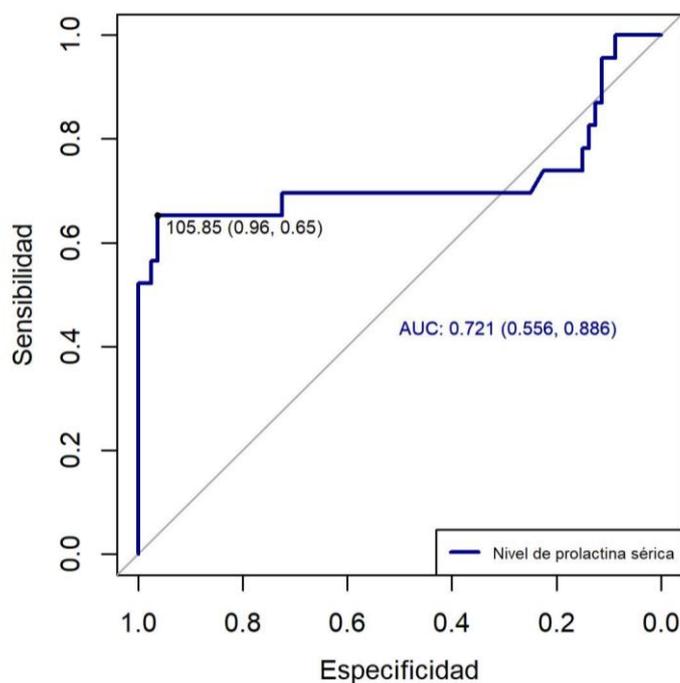
Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Prolactina \geq 75,86 ng/ml	1,03	10,48	0,001	2,80	1,50	5,22

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística.

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

La tabla 4 muestra la relación de la prolactina y los microadenoma de la hipófisis, donde la prolactina \geq 75,86 ng/ml puede ser predictor de microadenoma con p-valor 0,001, pacientes con prolactina \geq 75,86 ng/ml presentaron 2,80 veces más probabilidad de presentar microadenoma de la hipófisis con relación a los que presentaron valores <75,86 ng/ml.

Gráfico 3. Curva ROC para predecir macroadenoma de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica



Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

En el gráfico 3 se presenta la curva ROC para predecir macroadenoma de la hipófisis basada en niveles de prolactina sérica, donde se observó que el área debajo de la curva fue de 0,721 (IC95% 0,556-0,886), donde el intervalo de confianza no incluye el valor 0,5, por tanto, los niveles de prolactina podrían ser predictor de macroadenoma de la hipófisis. El punto de corte obtenido para la prolactina fue de 105,85 ng/ml con sensibilidad de 65%, especificidad del 96% y precisión 89,40%.

Tabla 5. Prolactina como factor pronóstico de macroadenoma de la hipófisis.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Prolactina \geq 105,85 ng/ml	3,87	27,89	<0,001	48,12	11,43	202,63

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística.

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

La tabla 5 muestra la relación de la prolactina y los macroadenoma de la hipófisis, donde la prolactina \geq 105,85 ng/ml podría ser predictor de macroadenoma con p-valor <0,001, pacientes con prolactina \geq 105,85 ng/ml presentaron 48,12 veces más probabilidad de presentar macroadenoma de la hipófisis con relación a los que presentaron valores <105,85 ng/ml.

DISCUSION

Los datos demográficos evaluados en este estudio dependen directamente de la muestra obtenida, la cual fue recolectada en dos hospitales privados que reciben estudios de diferentes servicios como ginecología, endocrinología, neurología y medicina interna, lo que permite una muestra más heterogénea de sujetos. La única diferencia significativa entre el grupo con y sin aumento de prolactina fue la edad, siendo ligeramente de menor edad aquellos con hiperprolactinemia. Si bien el aumento de prolactina puede estar causado por etiologías fisiológicas, farmacológicas o patológicas, en cualquiera de estos casos, la sintomatología va a ser similar. Las manifestaciones clínicas más comunes se relacionan a galactorrea y síntomas de hipogonadismo como oligomenorrea, amenorrea e infertilidad, las cuales generalmente son motivo de consulta más frecuente en pacientes de menor edad, lo que podría explicar los resultados obtenidos.

De forma similar, la mayor cantidad de pacientes de sexo femenino en relación con el sexo masculino en la muestra es producto de la sintomatología causada. Se conoce que las manifestaciones clínicas ya descritas en mujeres se empiezan a mostrar incluso con elevaciones leves de la prolactina, lo que causa que las pacientes acudan con mayor rapidez al médico. Además, la valoración de prolactina es parte del perfil hormonal que se realiza en mujeres con tratamientos de fertilidad, otras patologías endocrinológicas como alteraciones tiroideas e incluso, en ocasiones, valoraciones ginecológicas de control. En el caso de pacientes masculinos, las principales manifestaciones de la hiperprolactinemia se asocian a alteraciones del libido, disfunción eréctil e infertilidad, los cuales no suelen ser motivos frecuentes de consulta en hombres y pueden ser fácilmente atribuidos a otras causas sin realizar estudios hormonales que incluyan a la prolactina.

La Tabla 1 muestra que no se encontró relación entre los hallazgos por imagen en los grupos con aumento y sin aumento de prolactina sérica, reforzando la hipótesis de que no en todos los pacientes con hiperprolactinemia se observan hallazgos radiológicos.

En estudios de Resonancia Magnética (RM), se conoce que existen hallazgos directos e indirectos de adenoma hipofisario, siendo el hallazgo directo la presencia de una imagen nodular visible en la glándula hipófisis que se muestra hipocaptante con relación al resto de la glándula en secuencias con contraste endovenoso. A pesar de que la muestra se obtuvo de pacientes con sospecha clínica o de laboratorio de adenoma hipofisario, hubo un porcentaje de pacientes con RM normal. Este hallazgo podría estar relacionado a que, en algunos casos, se observó que a pacientes con sospecha clínica (ej., galactorrea), se les solicitó RM de hipófisis sin contar aún con el resultado de prolactina sérica, o, se solicitó el estudio con un solo análisis de la misma. Ciertas condiciones de estrés y algunos fármacos pueden causar aumento transitorio de la prolactina que puede llegar a causar síntomas, sin embargo, si la toma de muestra sérica se retrasa, la prolactina podría volver a la normalidad. En aquellos donde si se identificó el nódulo hipocaptante, la mayoría presentó prolactina elevada, ya que, el prolactinoma es la causa más común de hiperprolactinemia. Por otro lado, el 10% de la población adulta que se realiza RM del cerebro puede presentar adenomas hipofisarios como hallazgo incidental, los cuales pueden ser no funcionantes, lo que explica por qué algunos pacientes con niveles normales de prolactina presentaron adenoma visible.

En los nódulos encontrados en RM, se evaluó cuántos se mostraban hiperintensos en secuencias T2, observando este hallazgo de forma más frecuente en pacientes con hiperprolactinemia, debido a la mayor frecuencia de nódulos visibles en este grupo de pacientes. La mayoría de prolactinomas se muestran hiperintensos en T2 debido a su composición histológica, ya que mayoritariamente presentan granulación dispersa, la cual muestra aumento de intensidad en esta secuencia. A pesar de esto, los resultados obtenidos no son

estadísticamente significativos, probablemente porque cualquier tumor de hipófisis puede presentar también cambios degenerativos como fibrosis, calcificación, necrosis y hemorragia focal, los cuales se manifiestan en el estudio de RM como cambios de señal heterogéneos. Por este motivo, aunque la hiperintensidad en T2 se relaciona a la presencia de prolactinomas, no es un hallazgo específico.

Con relación al tamaño de las lesiones se observó un número mayor de microadenomas en comparación con el grupo de macroadenomas. Esto puede ser debido a que en el momento de la recolección de la muestra se excluyeron un gran número de pacientes con macroadenoma por haber recibido tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, por lo que en la muestra final el número de microadenomas fue mucho mayor. No se encontraron cambios significativos en cuanto al tamaño de los micro o macro adenomas en relación con la presencia o ausencia de hiperprolactinemia. A pesar de que generalmente el tamaño del adenoma suele estar en relación con el nivel de prolactina sérica, no siempre se observa en la práctica clínica. La razón de este resultado podría estar relacionada a la presencia de adenomas no funcionantes o adenomas con degeneración quística, los cuales podrían tener mayor tamaño, pero secretar menor cantidad de prolactina. De manera contraria, también existen microadenomas hiper secretores de prolactina, que no necesariamente tendrán tamaños muy elevados.

Existen signos indirectos de adenoma hipofisiario que puede acompañar al nódulo visible, o, encontrarse cuando el nódulo no es completamente definido. Los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes que presentaron abombamiento superior de la glándula hipófisis tenían prolactina elevada, sin embargo, un porcentaje menor tuvo prolactina normal. Esto podría deberse a la demografía de la muestra, ya que, se ha estudiado que, en pacientes de edad fértil, embarazadas y post parto, es común que la glándula hipófisis adquiriera una morfología esférica, con convexidad de su superficie superior. Al tener una mayor cantidad de pacientes femeninas en edad fértil, este hallazgo podría ser normal o estar relacionado a la

presencia de una lesión ocupante de espacio dentro de la glándula, por lo que el resultado no es significativo.

Análogamente, el diámetro cráneo-caudal de la glándula puede variar dependiendo de la edad del paciente. Se establece que la hipófisis puede medir hasta 9mm mediante estudio de RM, sin embargo, en mujeres en etapa puberal, embarazo o post parto se ha encontrado que este diámetro puede llegar hasta 11mm de forma normal. No hubo diferencias en el diámetro cráneo caudal de la hipófisis entre el grupo con prolactina normal y prolactina elevada, afianzando que esta variable no tiene una correlación con la presencia o ausencia de adenomas hipofisarios. Sin embargo, sabemos que, al aumentar la edad, la longitud de la glándula disminuye progresivamente, por lo que se deben analizar estos datos conjuntamente, de esta manera, observar un aumento del diámetro cráneo caudal hipofisario en pacientes que no estén en edad fértil podría representar un signo indirecto sugestivo de adenoma.

La depresión asimétrica de la silla turca debe estar en completa relación con el aumento de tamaño unilateral de la glándula hipófisis, para considerarla un hallazgo relacionado a un probable adenoma. A pesar de que en la muestra estudiada se observó este hallazgo de forma más frecuente en los pacientes con aumento de la prolactina, no es significativo porque puede representar una variante de la normalidad relacionada a cambios en la morfología ósea, presencia de septos en el seno esfenoidal y tipos de neumatización del mismo.

La desviación del infundíbulo hipofisario es otro signo indirecto, que, de forma similar a los descritos anteriormente, se puede relacionar a la presencia de adenoma hipofisario. Sin embargo, en estudios anatómicos se ha encontrado que puede haber desviación en pacientes sin adenomas, lo que también explica los resultados no significativos en esta variable. Todos estos signos indirectos, aunque no presentan resultados significativos, se encuentran en mayor frecuencia en el grupo con hiperprolactinemia, que, además, es el grupo con mayor número de adenomas visibles. Esto podría deberse a que, al existir un nódulo detectable en RM, los signos

indirectos toman mayor importancia al causar los diferentes efectos morfológicos antes descritos, confirmando que estos hallazgos apoyan el diagnóstico radiológico de adenoma, pero por sí solos, no tienen mayor significado.

La presencia de hallazgos adicionales no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, sugiriendo que estos hallazgos no tienen relación con el nivel de prolactina. El Quiste de Rathke y el Aracnoidocele, así como otros tumores en la región sellar o suprasellar como el craneofaringioma, aneurismas o lesiones infiltrantes, son lesiones ocupantes de espacio que pueden causar compresión del infundíbulo. Este efecto infundibular genera supresión en la secreción de dopamina, lo que a su vez causa falta de inhibición de las células lactotropas, creando una producción excesiva de prolactina. Por otro lado, hay que tener en cuenta que el Aracnoidocele y Quiste de Rathke se encuentran en aproximadamente el 6-20% de la población general, lo cual también podría explicar por qué observamos mayor frecuencia de estos hallazgos adicionales en pacientes con aumento de prolactina de forma no significativa.

La Tabla 2 muestra la relación entre los datos demográficos, nivel de prolactina y hallazgos por imagen en pacientes con adenoma hipofisario visible y no visible en RM de hipófisis. No hubo cambios significativos en la edad de los pacientes, ya que la mayoría en ambos grupos fue de adultos jóvenes. Este resultado podría ser dado porque los pacientes son mayoritariamente de edad fértil, que se realizan el estudio por sospecha clínica de adenoma relacionado a síntomas como galactorrea o molestias asociadas a hipogonadismo.

En cuanto al sexo si hubo diferencias significativas, encontrando un número mucho mayor de pacientes del sexo femenino en relación con el masculino. Además, en ambos sexos, se encontró una mayor cantidad de pacientes en el grupo con adenoma hipofisario visibles en RM. Como se mencionó anteriormente, la presentación clínica varía mucho según el sexo. Las mujeres suelen buscar atención médica más rápidamente por síntomas que se presentan con niveles incluso no tan elevados de prolactina. En hombres es más común que se presente con

alteraciones de la libido o disfunción eréctil, lo que provoca un retraso en la búsqueda de atención médica, y, por lo tanto, la mayoría de los pacientes masculinos con esta patología, son referidos por el servicio de neurología por síntomas como cefalea o alteraciones visuales, producto de macroadenomas de gran tamaño.

Los niveles de prolactina sérica variaron de forma significativa en pacientes con y sin adenoma de hipófisis visible en Resonancia Magnética. Este resultado refuerza la hipótesis de que existe una relación entre el nivel de prolactina y la posibilidad de observar el adenoma en estudios de imagen. Esto se explica porque la causa más común de hiperprolactinemia, una vez que han sido descartadas causas fisiológicas y farmacológicas, es la presencia de un adenoma, por lo que es esperado que el valor de prolactina en este grupo de pacientes sea mayor. Sin embargo, en el grupo sin adenomas visible, la prolactina también se encontró elevada, pero en niveles menores. El valor aumentado de prolactina en pacientes sin adenoma visible podría deberse a otras etiologías. Como ya ha sido mencionado, pueden existir alteraciones transitorias de la prolactina, así como asociación de hiperprolactinemia a otras enfermedades como hipotiroidismo y Síndrome de Ovario Poliquístico. Cabe mencionar, la posibilidad diagnóstica de macroprolactinemia, donde hay un retraso en la eliminación de prolactina, causando aumento de prolactina sérica sin sobreproducción de la misma. Este resultado podría significar que la posibilidad de encontrar un adenoma hipofisiario en RM aumenta en relación directa con el aumento de la prolactina.

En lo que respecta a los hallazgos por imagen, el abombamiento de la superficie superior de la glándula hipófisis no obtuvo diferencias significativas entre los grupos con y sin adenoma visible en la hipófisis. Estos resultados podrían darse por el grupo etario de la muestra, la cual está mayoritariamente conformada por sujetos en edad fértil, donde se conoce que la glándula puede adquirir una morfología esférica con convexidad de su borde superior. A pesar de que se ha estudiado con anterioridad la asociación de este hallazgo como signo indirecto de la

presencia de microadenomas, al encontrarse frecuentemente en este grupo de edad, no es un dato estadísticamente significativo.

De la misma manera, el aumento de la longitud cráneo-caudal de la glándula hipófisis no fue significativo entre ambos grupos. Esto se da por razones similares al abombamiento superior, ya que se ha estudiado que este diámetro puede llegar a medir hasta 11mm de forma normal en este grupo de edad. Cabe recalcar, que la medida que se realiza para obtener este diámetro se refiere a la medida central de la glándula en el plano sagital, por lo que si hay un adenoma que se encuentre localizado hacia los aspectos laterales de la glándula, este no causa cambios en la medida cráneo-caudal. Este podría ser otro motivo por el cual no hubo cambios importantes entre los dos grupos de pacientes y no representa un dato que tenga relación con la presencia o ausencia de adenomas.

Con respecto a la presencia de depresión asimétrica de la silla turca si se observo una diferencia significativa entre ambos grupos, siendo de mayor frecuencia en aquellos con adenoma visible de la hipófisis. Este resultado podría deberse a la asociación que existe entre la presencia del adenoma y el efecto de masa que esta causa al crecer. A pesar de que se conoce que pueden existir variantes anatómicas que causan una visualización asimétrica de la silla turca, este es un signo que afianza la posibilidad diagnóstica de microadenoma cuando se observa un nódulo. El crecimiento nodular de la masa puede causar remodelación ósea en el piso o, incluso, en el dorso de la silla turca, adelgazando el espesor óseo. Este signo suele ser mas conspicuo cuando se trata de un macroadenoma de gran tamaño que tiene crecimiento inferior, en donde la remodelación puede ser tan evidente que causa ocupación del seno esfenoidal.

Similar a lo que sucede con la depresión del piso sellar, la desviación del infundíbulo hipofisiario también presentó diferencias significativas siendo mas frecuente en el grupo con adenomas visibles. Como ya fue expuesto, el infundíbulo es un tejido laxo que no se ancla a

estructuras laterales, por lo cual cuando hay aumento de volumen en uno de los aspectos laterales de la glándula, el infundíbulo es fácilmente desplazado hacia el contralateral. Este es un hallazgo que también se manifiesta de mejor manera en adenomas de mayor tamaño, siendo muy evidente en macroadenomas. Estos últimos dos hallazgos se relacionan de forma significativa con la presencia de adenoma, probablemente porque tienen más posibilidad de presentarse por el efecto de masa causada por el tumor, lo cual afianza la hipótesis expuesta anteriormente de que son signos que tienen importancia solo en asociación con la presencia de adenoma.

En cuanto a los hallazgos asociados evaluados, se observaron diferencias significativas en aquellos pacientes donde se encontraron Quistes de Rathke y Aracnoidocele, los cuales estuvieron presentes de forma más frecuente en el grupo con ausencia de microadenoma. Esto se debe probablemente a que estos dos hallazgos pueden encontrarse de forma incidental en un porcentaje de la población sana e, incluso, en ocasiones pueden ser causa del aumento de prolactina sérica por el efecto compresivo que pueden causar sobre el tallo hipofisario sin existir un adenoma intraglandular. Por esta razón, la presencia de estos hallazgos nos orienta a otra posibilidad diagnóstica, sin embargo, es importante mencionar que no se debe descartar la posibilidad de que estos hallazgos se presenten concomitantemente con un adenoma.

El gráfico 1 muestra que valores elevados de prolactina podrían ser predictores de la presencia de adenomas hipofisarios visibles en RM y establece un punto de corte de 75,86 ng/dl. Estos resultados podrían indicar que los pacientes que superan este punto de corte tendrán más posibilidades de presentar un nódulo hipocaptante en imagen y, por lo tanto, se podría considerar realizar el estudio en pacientes con estos niveles de prolactina. Sin embargo, los valores de sensibilidad, especificidad y precisión son muy bajos, lo cual nos indica que en la práctica clínica este resultado no es aplicable. Esto se debe, probablemente, a que la hiperprolactinemia puede tener otras etiologías no relacionadas a microadenomas, por lo que

en pacientes con aumento de prolactina podrían encontrarse estudios de imagen normales o, que presenten otros hallazgos que podrían causar las manifestaciones clínicas. Además, se conoce que algunos microadenomas no son detectables por RM, lo que también podría ocasionar estos resultados.

Con respecto a los factores multivariantes predictores de adenomas visibles en RM, mostrados en la tabla 3, se encontraron tres variables estadísticamente significativas. El valor de prolactina sérica mayor de 75,86 ng/ml indica que hay 3,22 veces mayor probabilidad de detectar un adenoma visible en el estudio de imagen que en pacientes sanos. Esto se relaciona a que los adenomas son la causa más común de hiperprolactinemia, por lo que los pacientes que presenten este aumento tienen más posibilidades de presentar la patología. Además, el tamaño de la lesión está probablemente relacionado a los niveles de prolactina, ocasionando que en aquellos pacientes con mayor nivel de esta existan tumores de mayor tamaño que sean más fácilmente visibles en Resonancia Magnética. Por último, otras causas de hiperprolactinemia como causas fisiológicas, farmacológicas, hipotiroidismo, Síndrome de Ovario Poliquístico o macroprolactinemia, suelen causar un aumento leve de prolactina, que no llegue al punto de corte establecido, por lo que en estos pacientes es más probable que tengan un estudio de imagen normal.

La depresión asimétrica de la silla turca y la desviación del infundíbulo hipofisiario son signos indirectos que mostraron 3,20 y 2,04 veces mayor probabilidad de presentar adenomas visibles en RM respectivamente. Esto podría estar causado porque estos signos, aunque pueden observarse en pacientes sanos, adquieren relevancia diagnóstica cuando se presentan concomitantemente con un nódulo hipocaptante. En ocasiones donde la presencia del adenoma no es completamente clara, estos signos pueden ser auxiliares para afianzar la probabilidad diagnóstica, ya que ambos son ocasionados por el efecto de masa de la neoplasia.

En lo que respecta a macroadenomas, se establece un punto de corte de prolactina sérica de 105,85ng/ml, a partir del cual podría ser predictor de la presencia de macroadenomas hipofisarios visibles en RM. A pesar de que en este caso la especificidad y precisión aumentan a 96% y 89,4% respectivamente, la sensibilidad continúa siendo baja en 65%, lo que tampoco nos permite confiar en la aplicabilidad de este parámetro en la práctica clínica. Esto podría deberse a que, aunque se conoce que adenomas de gran tamaño generalmente se relacionan a niveles marcadamente elevados de prolactina, hay ocasiones donde esta regla no se cumple. A manera de ejemplo, en casos donde prolactinomas de gran tamaño causan el “efecto del gancho” en el que el nivel de prolactina es tan alto que se satura el anticuerpo detector de prolactina sérica causando resultados falsamente disminuidos. Además, no debemos olvidar la posibilidad de la existencia de macroadenomas no funcionantes, adenomas de gran tamaño con degeneración quística u otro tipo de tumores en la región sellar que ocasionan aumento leve del nivel de la prolactina por la compresión infundibular.

CONCLUSIONES

De manera general, existe una correlación entre el nivel sérico de prolactina y la probabilidad de observar un adenoma hipofisiario en el estudio de resonancia magnética. En el caso de los microadenomas se observa un nivel de corte determinado de $\geq 75,86$ ng/ml y en el caso de los macroadenomas el valor asciende a $\geq 105,85$ ng/ml. Sin embargo, en ambos casos los niveles de sensibilidad y especificidad no son lo suficientemente altos. Por lo tanto, en la práctica clínica es necesario tomar en cuenta múltiples factores adicionales para determinar la posibilidad de observar este hallazgo en el estudio de imagen y así, valorar si es beneficioso realizarlo. Se requiere, además, la realización de estudios prospectivos y con mayores muestras para corroborar estos resultados.

REFERENCIAS

1. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):7-19. doi:10.1159/000499694
2. Servera Velazco, F. A., Quaranta, A., Nagel, J. R., & Markarian, M. F. Relación entre los valores plasmáticos de prolactina y las imágenes obtenidas en resonancia magnética. *Revista Argentina de Radiología*, 2006;70(3):171–181.
3. Glezer A, Bronstein MD. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2211-2216. doi:10.1210/jc.2011-2976
4. Vilar L, Flesteriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(1):9-22. doi:10.1590/0004-2730000003002
5. Gul S, Naeem M, Khan MZI, Adil M, Abbas SH, Khan A Naz SM, Khan MU. MRI brain findings in patients with high serum prolactin levels. *J Postgrad Med Inst* 2013; 27(4):376-80.
6. Godinjak Z, Idrizbegovic E, Rama A. Correlation between hyperprolactinemia, MRI of hypophysis and clinical presentation in infertile patients. *Med Arch*. 2013;67(1):22-24. doi:10.5455/medarh.2013.67.22-24
7. Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. *Am Fam Physician*. 2012;85(11):1073-1080.
8. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):67-viii. doi:10.1016/j.ecl.2007.10.013
9. Nishioka H, Haraoka J, Akada K, Azuma S. Gender-related differences in prolactin secretion in pituitary prolactinomas. *Neuroradiology*. 2002;44(5):407-410. doi:10.1007/s00234-002-0774-2
10. Skinner DC. Rethinking the stalk effect: a new hypothesis explaining suprasellar tumor-induced hyperprolactinemia. *Med Hypotheses*. 2009;72(3):309-310. doi:10.1016/j.mehy.2008.08.030
11. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013;88(5):319-327.
12. Evanson, E.J. (2014). Imaging the pituitary gland. *Imaging*, 14(2), 93–102. doi:10.1259/img.14.2.140093.
13. Bonneville JF. Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors. *Front Horm Res*. 2016;45:97-120. doi:10.1159/000442327

14. Farabola M, Bettinelli A, Resta F, et al. Clinical Value of Dynamic MRI in the Diagnosis of Pituitary Microadenoma. *Rivista di Neuroradiologia*. 1997;10(1):17-28. doi:10.1177/197140099701000102
15. 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. doi:10.1007/s11102-019-01001-6
16. Lundin P, Nyman R, Burman P, Lundberg PO, Muhr C. MRI of pituitary macroadenomas with reference to hormonal activity. *Neuroradiology*. 1992;34(1):43-51. doi:10.1007/BF00588432
17. Zhang HW, Sun W, Yang J, Yan CX, Yu CJ. Diagnosis and treatment of pituitary microadenoma: report of 80 cases. *Neurol Res*. 2008;30(6):587-593. doi:10.1179/174313208X310287
18. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):205-221. doi:10.1016/s0889-8529(05)70124-9
19. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract*. 2002;8(4):296-303. doi:10.4158/EP.8.4.296
20. Kinoshita Y, Hama S, Tominaga A, et al. Masked hyperprolactinemia: tumor-derived factors inhibiting prolactin secretion caused by pituitary-stalk damage. *J Clin Neurosci*. 2011;18(12):1651-1655. doi:10.1016/j.jocn.2011.03.029
21. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:167132. doi:10.1155/2012/167132
22. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(7):552-557. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01823.x
23. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC Jr, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(3):327-331. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01586.x
24. Das G, Surya A, Okosieme O, et al. Pituitary Imaging By Mri And Its Correlation With Biochemical Parameters In The Evaluation Of Men With Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Pract*. 2019;25(9):926-934. doi:10.4158/EP-2018-0609
25. Bonneville, JF. (2016). Prolactinoma in Women. In: *MRI of the Pituitary Gland*. Chapter 5, p35-43. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29043-0_5
26. Leca BM, Mytilinaiou M, Tsoi M, et al. Identification of an optimal prolactin threshold to determine prolactinoma size using receiver operating characteristic analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):9801. Published 2021 May 7. doi:10.1038/s41598-021-89256-7

27. Rand T, Kink E, Sator M, et al. MRI of microadenomas in patients with hyperprolactinaemia. *Neuroradiology*. 1996;38(8):744-746. doi:10.1007/s002340050340
28. Kawaguchi T, Ogawa Y, Tominaga T. Diagnostic pitfalls of hyperprolactinemia: the importance of sequential pituitary imaging. *BMC Res Notes*. 2014;7:555. Published 2014 Aug 20. doi:10.1186/1756-0500-7-555
29. Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 2005;84(1):181-185. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.01.102
30. Azeemuddin M, Naqi R, Wasay M. A descriptive study to find possible correlation between MRI findings of pituitary gland and serum prolactin level. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(6):739-742.

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A. Certificado de exención CEISH USFQ	38
ANEXO B. Carta De Revisión Exenta de protocolos de investigación CEISH USFQ.....	40
ANEXO C. Autorización para realización del estudio Hospital Metropolitano.....	47
ANEXO D. Autorización para realización del estudio Hospital Axxis.....	48

ANEXO A: CERTIFICADO DE EXENCIÓN CEISH USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

**Certificado de exención**

Nº. CE008-2022-P2022-014TPG-CEISH-USFQ
Quito, 24 de marzo de 2022

Señorita
Karol Lisette Cárdenas Montaña
Investigadora Principal
Universidad San Francisco de Quito USFQ
Ciudad

Referencia: Protocolo 2022-014TPG
Informe de evaluación: IE02-E030-2022-CEISH-USFQ

De nuestra consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), notifica a usted que analizó la investigación que se describe a continuación:

Código USFQ	2022-014TPG			
No. informe de evaluación	IE02-E030-2022-CEISH-USFQ	Fecha	24 marzo 2022	
Título de la Investigación	<i>Estudio transversal-descriptivo para correlacionar los hallazgos radiológicos en resonancia magnética de hipófisis y niveles séricos de prolactina, con información del 2019-2022 de dos hospitales privados de Quito-Ecuador</i>			
Tipo de estudio	Observacional-descriptivo; de riesgo mínimo (exento)			
Equipo de investigación	Investigador	Institución	Rol en la investigación	
	1_Karol Lisette Cárdenas Montalvo	Universidad San Francisco de Quito, USFQ	Investigadora principal	
	2_Fabrizio González		Director de tesis	
	3_Juan Carlos Guerra	AXXISCAN S.A.	Coinvestigadores	
	4_Paúl Silva			
5_Gonzalo Dueñas				
Lugar de implementación	Zona	Provincia	Ciudad	Centros de investigación
	09	Pichincha	DMQ	1_ AXXISCAN S.A. 2_ Hospital Metropolitano de Quito
Duración del estudio	02 meses (de 01 abril 2022 a 30 de mayo 2022)			

Este estudio se cataloga como “*exento*”, de acuerdo con las regulaciones internacionales que rigen las investigaciones en seres humanos. El CEISH-USFQ otorga este certificado, toda vez que la investigación cumple con uno o más criterios elegibles para una exención:

Investigación con recopilación y/o análisis de datos anonimizados, obtenidos de registros existentes.	<input checked="" type="checkbox"/>
Investigación in-vitro, con piezas dentarias extraídas previamente, donadas voluntariamente y anonimizadas	<input type="checkbox"/>
Investigación con recopilación y/o análisis de datos disponibles públicamente.	<input type="checkbox"/>
Investigación con recolección de datos de manera anonimizada.	<input type="checkbox"/>
Investigación que evalúe anónimamente programas públicos o prácticas educativas.	<input type="checkbox"/>
Investigación que evalúe anónimamente el sabor y/o calidad de alimentos, o estudios de aceptación del consumidor.	<input type="checkbox"/>



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Documentos que sustentan y que se utilizarán en la investigación		Idioma Versión	Fecha	# pgs
1	Protocolo de investigación	E02	23 mar 2022	06
2	Justificación para no aplicación del formulario de consentimiento.	E01	21 feb 2022	01
3	Instrumentos a ser utilizados para el desarrollo de la investigación: Matriz para recolección-registro datos	E01	23 mar 2022	01

Este certificado tiene una vigencia de dos meses, **desde el 01 de abril de 2022 hasta el 30 de mayo de 2022**, tomando en cuenta el período de duración del estudio especificado en el Protocolo de investigación aprobado con este oficio (versión E02).

Esta certificación aplica solo para las actividades descritas en los documentos revisados según el informe de evaluación No. **IE02-E030-2022-CEISH-USFQ**. Cualquier modificación a los documentos antes aprobados debe ser notificada a este Comité, para un nuevo análisis y determinación del nivel de riesgo.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada.

Atentamente,

Iván Sisa, MD, MPH, MS
 Presidente CEISH-USFQ
 Correo electrónicos: comitebioetica@usfq.edu.ec



Adjunto: Informe de evaluación del estudio

cc. Archivo digital del estudio
 IS/ammt

ANEXO B: CARTA DE REVISIÓN EXENTA DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CEISH USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Revisión Exenta de protocolos de investigación

A. DATOS DE LA INVESTIGACIÓN			
Códigos USFQ	2022-014TPG		
No. informe de evaluación	IE02-E030-2022-CEISH-USFQ	Fecha	24 marzo 2022
Título de la Investigación	VE02: Estudio transversal-descriptivo para correlacionar los hallazgos radiológicos en resonancia magnética de hipófisis y niveles séricos de prolactina, con información del 2019-2022 de dos hospitales privados de Quito-Ecuador		
Tipo de estudio	Observacional-descriptivo; de riesgo mínimo (exento)		
Equipo de investigación	Investigador	Institución	Rol en la investigación
	1_Karol Lissette Cárdenas Montalvo	Universidad San Francisco de Quito, USFQ	Investigadora principal
	2_Fabrizio González		Director de tesis
	3_Juan Carlos Guerra	AXXISCAN S.A.	Coinvestigadores
	4_Paúl Silva		
5_Gonzalo Dueñas	Hospital Metropolitano de Quito		
Lugar de implementación	Zona	Provincia	Ciudad
	09	Pichincha	DMQ
Duración del estudio	Centros de investigación		
	1_ AXXISCAN S.A. 2_ Hospital Metropolitano de Quito		
Duración del estudio	02 meses (de 01 abril 2022 a 30 de mayo 2022)		

Historial de la revisión	Recepción dctos del IP	VE01 VE02-Rpta a IE01	22 feb 2022 23 mar 2022
	Revisión dctos CEISH	PR IE01 IE02	08 mar 2022 18 mar 2022 24 mar 2022
	Envío dctos al IP	PR IE01 IE02	08 mar 2022 18 mar 2022 Anexo a CE
	Revisores	AMM, IS	

Breve Descripción del estudio, según protocolo VE01
<p>Objetivo General: Determinar si los hallazgos en resonancia magnética de hipófisis se correlacionan a niveles elevados de prolactina sérica.</p> <p>Universo: Pacientes que se hayan realizado resonancia magnética ...en el periodo enero 2019-abril 2022, en los dos centros de investigación seleccionados.</p> <p>Muestra: 100% de pacientes que cumplan con criterios de inclusión.</p> <p>Metodología: 1_Acceso a base de datos RIS-PACS de los dos centros de investigación. 2_Recolección-registro de información de resonancias magnéticas del periodo enero 2019-abril 2022, en matriz diseñada para el efecto.</p> <p>Beneficios científicos-sociales: La nueva información generada, ayudará a...</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocer si todos aquellos pacientes con hiperprolactinemia obtienen beneficios al ser sometidos a Resonancia Magnética de Hipófisis o si existe una correlación entre los hallazgos radiológicos y los niveles de prolactina, de manera que esto ayude a decidir en qué pacientes solicitar el estudio. • Ayudar a radiólogos a tomar en cuenta esta correlación al momento de evaluar imágenes. ón sobre la realización de estudios necesarios. • Asesorar de mejor manera a los médicos en la toma de decisiones.

Tipo de Investigación exenta	
Investigación con recopilación y/o análisis de datos anonimizados, obtenidos de registros existentes.	<input checked="" type="checkbox"/>
Investigación con recopilación y/o análisis de datos disponibles públicamente.	<input type="checkbox"/>
Investigación con recolección de datos de sujetos ADULTOS, de manera anonimizada.	<input type="checkbox"/>
Investigación que evalúe anónimamente programas públicos o prácticas educativas.	<input type="checkbox"/>
Investigación que evalúe anónimamente el sabor y/o calidad de alimentos, o estudios de aceptación del consumidor.	<input type="checkbox"/>



B. DOCUMENTOS REVISADOS		Idioma Versión	Fecha Doc	# Pgs	Evaluación
1	Solicitud de evaluación ética del protocolo de investigación	E	21 feb 2022	01	Adecuado
2	Protocolo de investigación	E01 E02	21 feb 2022 23 mar 2022	05 06	Adecuado
3	Justificación para no aplicación del formulario de consentimiento.	E01	21 feb 2022	01	Adecuado
4	Instrumentos a ser utilizados para el desarrollo de la investigación: 4.1. Matriz para recolección-registro datos	E01	23 mar 2022	01	Adecuado
5	Hoja de vida del investigador principal.	E	21 feb 2022	02	Adecuado
6	Certificados de capacitación o experiencia probada del investigador principal en bioética de la investigación. 6.1. CITI, BPC 6.2. CITI, HSP 6.3. CITI, RCR	E-1	Vigencia 13 ene 2024 14 ene 2023 13 ene 2026	03	Adecuado
7	Carta compromiso del IP	E	21 feb 2022	02	Adecuado
8	Otros: 8.1 Carta de HMQ autorizando realización del estudio 8.2. Convenio de confidencialidad con AXISCAN S.A.	CAR/DMED-ENS/003-2022 E	28 ene 2022 17 feb 2022	02 04	Adecuado
				Total	27

Observaciones de la prerrevisión

Observaciones generales:

1_ Las posteriores versiones de documentos que se remitan al comité, deben incluir como pie de página, en todas sus hojas:

- Código asignado al estudio (2022-014TPG)
- Versión (VE01 si es la primera vez que se remite; VE02 si es un documento enmendado).
- Fecha de nueva versión

2_ Enviar versiones de documentos en Pdf "no protegido", lo que nos permite copiar información a los informes.

3_ Verificar que toda la información descriptiva de este informe sea correcta. Revisar información resaltada.

Rpta a IE01: Remite nuevas versiones con especificaciones solicitadas.

Observaciones de documentos remitidos: Se transfieren a la sección respectiva.

C. ASPECTOS METODOLÓGICOS

Criterio de evaluación	Evaluación	Observaciones
1. La solicitud incluye todos los documentos necesarios, firmas y fechas.	Rpta satisfactoria	Falta la matriz para registro de datos recolectados. Rpta a IE01: Se acoge a la observación. Se realiza y adjunta matriz para registro de datos en documento 9_Matriz-Recoleccion-Datos_v01_22mar2022_KCM
2. El protocolo incluye los datos de identificación completos	Rpta satisfactoria	Incluir a Fabricio González, como director de tesis, en la tabla de investigadores participantes en A2. Rpta a IE01: Se acoge a la observación. Se incluye en la tabla de participantes en A2, p1.
3. El título describe claramente el propósito del estudio, el lugar, el período de ejecución y la población.	Rpta satisfactoria	Se sugiere simplificar e incluir información general como sigue Estudio transversal-descriptivo para correlacionar los hallazgos radiológicos en resonancia magnética de hipófisis y niveles séricos de prolactina, con información del 2019-2022 de dos hospitales privados de Quito-Ecuador Rpta a IE01: Se acoge a la observación y se modifica en A1, p1 el siguiente cambio: <i>Estudio transversal-descriptivo para correlacionar los hallazgos radiológicos en resonancia magnética de hipófisis y niveles séricos de prolactina, con información del 2019-2022 de dos hospitales privados de Quito-Ecuador</i>
4. El período de duración del estudio está bien especificado.	Rpta satisfactoria	Corregir fecha de inicio, que debe ser posterior a la aprobación. Esta corrección implica revisar fecha de término, duración y cronograma. En la versión Pdf la duración es 4 meses; en la de Word es 2m.



		<p>Rpta a IE01: Se acoge a la observación y se modifica en A4, p1 el siguiente cambio: <i>Fecha estimada de inicio de la investigación: 01/abril/2022</i> <i>Fecha estimada de término de la investigación: 30/mayo/2022</i> <i>Periodo de duración: 2 meses.</i> <i>Se modifica el cronograma en p5.</i></p>
<p>5. Se justifica la relevancia científica/social de la investigación.</p>	<p>Rpta satisfactoria</p>	<p>Justificación descrita en B1, pp1-2. Las referencias de E, p5, son coherentes con B1. En la p2 se lee: <i>Se han realizado muy pocos estudios para valorar la correlación entre los niveles de prolactina y la visualización de adenomas en Resonancia Magnética, por lo que los resultados no han sido concluyentes.</i></p> <p>Se sugiere completar la descripción mencionando algunos estudios realizados (por quiénes y dónde), y explicar por qué estos estudios previos "no son concluyentes", lo que justificará que se realice este estudio y se puedan "generalizar" los datos a otras áreas geográficas.</p> <p>Rpta a IE01: Se acoge a la observación y se modifica en AB1, p2 el siguiente cambio: <i>En la búsqueda bibliográfica encontramos muy pocos estudios para valorar la correlación entre los niveles de prolactina y la visualización de adenomas en Resonancia Magnética2. Los estudios realizados se han llevado a cabo en un solo centro, con muestras pequeñas y no han sido reproducibles, por lo que los resultados no han sido concluyentes2. En 1992 en Suecia, Lindén y colaboradores encontraron una correlación positiva entre el nivel de prolactina sérica y el tamaño del adenoma observado en Resonancia Magnética, sin embargo, en este estudio solo se analizaron pacientes con macroadenomas, la mayoría referidos por el Departamento de Neurología, con sintomatología marcada4. En el 2013 en Pakistán, Azeemuddin y colaboradores realizaron otro estudio para analizar esta correlación en todos aquellos pacientes con sospecha clínica y bioquímica de adenoma, algunos de ellos con prolactina normal o levemente elevada. En este estudio, no se evidenció correlación entre niveles de prolactina y hallazgos de imagen2. Es importante realizar estudios multi-céntricos y con mayor número de sujetos de estudio para conocer si en realidad hay una correlación entre estos dos factores y, así, poder determinar en qué circunstancias la realización del estudio supondrá un beneficio para el diagnóstico del paciente.</i></p>
<p>6. Las metas y objetivos son claros, de acuerdo con el problema de investigación, y medibles en el tiempo que dura el estudio.</p>	<p>Rpta satisfactoria</p>	<p>Objetivo general: Determinar si los hallazgos en resonancia magnética de hipófisis se correlacionan a niveles elevados de prolactina sérica (B2, p2). 1_Completar objetivo con el cómo y para qué. Se sugiere: Determinar la correlación de hipófisis con niveles elevados de prolactina, analizando resonancias magnéticas tomadas en un período de tres años, para determinar prevalencias e información común en pacientes. En los beneficios científico-sociales, se mencionan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ayudar a radiólogos a tomar en cuenta esta correlación al momento de evaluar imágenes. • Asesorar de mejor manera a los médicos, en la toma de decisiones. <p>Rpta a IE01: 1_ Se acoge a la observación y se modifica en B2, p2 el siguiente cambio: <i>Determinar la correlación de hipófisis con niveles elevados de prolactina, analizando resonancias magnéticas tomadas en un período de tres años, para determinar prevalencias e información común en pacientes.</i></p> <p>2_Para concretar estos beneficios se requiere socializar y difundir los resultados del estudio, lo cual requerirá explicar cómo se lo hará y cuándo, e incluir un objetivo específico que abarca esta actividad.</p> <p>Rpta a IE01: 2_ Se acoge a la observación y se modifica en B3, p2 el siguiente cambio: - <i>Socializar los resultados del estudio mediante la publicación de resultados en una revista indexada inmediatamente posterior a la finalización del mismo para aportar conocimiento que ayude a médicos y radiólogos en toma de decisiones y evaluación de imágenes.</i></p>



7. El tipo de estudio corresponde a lo descrito en el diseño de la investigación.	Adecuado	Descrito en B4, p2
8. Describe la población objeto (universo) del estudio, y la muestra mínima que requiere el estudio.	Adecuado	Descrito en B4, p2
9. Describe los criterios de inclusión-exclusión y los procesos de reclutamiento de los participantes	Adecuado	Descrito en B4, p2
10. Describe las variables a analizar, y el procedimiento de análisis de datos.	Adecuado	Descrito en B4, pp2-3
11. Se explica breve, pero claramente, el proceso de recolección.	Adecuado	
12. Describe todos los procedimientos que se realizarán durante la investigación.	Rpta satisfactoria	<p>En B4.2, p3 se lee: <i>Mediante el uso de la base de datos RIS-PACS del Hospital Metropolitano y Auxiscan se obtendrán todos los estudios de Resonancia Magnética simple y contrastada de Hipófisis realizados desde el mes de enero de 2019 hasta abril del 2022.</i></p> <p>1_Debido a que no se está solicitando consentimiento de los pacientes, que son los dueños de la información, es necesario aclarar que se recolectará solo los datos de RIS-PACS que el estudio necesita y que se encuentran en la matriz diseñada para el registro de datos de este estudio. Añadir que de inmediato se anonimizará la información utilizando códigos, los mismos que se manejarán durante todas las fases del estudio. 2_Aclarar de dónde se tomarán los datos, ya que causa confusión cuando se lee en C3, p4: "El estudio únicamente pretende obtener datos desde su historia clínica". ¿Es de la plataforma RIS-PACS o la historia clínica está subida-archivada en otra plataforma?</p> <p>Rpta a IE01: 1_ Se acoge a la observación y se modifica en B4.2, p3 el siguiente cambio: <i>Mediante el uso de la base de datos RIS-PACS del Hospital Metropolitano y Auxiscan se identificarán todos los estudios de Resonancia Magnética simple y contrastada de Hipófisis realizados desde el mes de enero de 2019 hasta abril del 2022, realizando una anonimización inmediata mediante códigos que se usarán durante todas las fases del estudio.</i> 2_ Se acoge a la observación y se modifica en B4.2, p3 el siguiente cambio: <i>Desde esta plataforma, se obtendrán únicamente los datos necesarios para el estudio que se encuentran en la matriz de recolección de datos y se utilizará exclusivamente la información que se encuentra disponible en la plataforma del RIS-PACS.</i></p>
13. Describe los recursos humanos y materiales necesarios para alcanzar los objetivos del estudio.	Rpta satisfactoria	<p>1_Incluir a Fabricio González, como director de tesis, en la tabla de recursos humanos, ya que él tiene la responsabilidad de supervisar el estudio como docente-investigador-tutor. 2_Remitir matriz diseñada para registro de datos para este estudio. Deben tomarse variables de la p3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Nivel de prolactina sérica: • Presencia de imagen nodular hipocaptante en secuencias de Resonancia Magnética con contraste endovenoso: Presente o ausente. • Presencia de imagen nodular visible en secuencias de Resonancia Magnética no contrastada: Presente o ausente. • Tamaño de lesión nodular. • Asimetría de glándula hipófisis: Presente o ausente. • Abombamiento superior de la glándula hipófisis. • Depresión del piso de la silla turca: Presente o ausente. • Desviación del infundíbulo: Presente o ausente. • Otros hallazgos presentes.



		<p>Rpta a IE01:</p> <p>1_ Se acoge a la observación y se agrega en la tabla de Recursos Humanos en B5, p3.</p> <p>2_ Se acoge a la observación. Se realiza y adjunta matriz para registro de datos en documento 9_Matriz-Recolección-Datos_v01_22mar2022_KCM.</p> <p>Se modifican también algunas variables en B4.5, p3. Esta modificación se realiza después de haber realizado una revisión más exhaustiva de la bibliografía que permitió concluir que estas variables son de mayor importancia para los objetivos del estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Nivel de prolactina sérica. • Presencia de imagen nodular hipocaptante en secuencias de Resonancia Magnética con contraste endovenoso: Presente o ausente. • Presencia de imagen nodular hiperintensa en secuencia T2 de Resonancia Magnética: Presente o ausente. • Tamaño de la lesión nodular. • Abombamiento superior de la glándula hipófisis: Presente o ausente. • Longitud cráneo-caudal de la glándula hipófisis. • Depresión asimétrica del piso de la silla turca: Presente o ausente. • Desviación del infundíbulo: Presente o ausente. • Otros hallazgos presentes.
14. Incluye un cronograma factible.	Rpta parcialmente satisfactoria	<p>1_ Ajustar cronograma según nuevas fechas y duración. Las actividades deben iniciar en marzo 2022.</p> <p>2_ Agrupar actividades por objetivo específico, de manera que se evidencia su logro.</p> <p>Rpta a IE01:</p> <p>1_ Se acoge a la observación y se modifica el cronograma en p5, iniciando actividades en marzo 2022.</p> <p>2_ Se acoge a la observación y se modifica el cronograma en p5, agregando objetivo específico de socialización de resultados.</p> <p>IE02: Se enmienda la fecha de inicio para 01 abril 2022, por tanto el cronograma debería reflejar este cambio. Sin embargo, las actividades del mes de marzo son la aprobación de los documentos por este Comité, por lo cual se acepta.</p>

D. ASPECTOS ÉTICOS		
Criterio de evaluación	Evaluación	Observaciones
15. Se describe cómo se han tomado en cuenta los principios bioéticos para la selección de los participantes	Adecuado	Descrito en C1, p4
16. Los beneficios que ofrece el estudio justifican los riesgos que pudieran presentarse, y se describe el proceso para minimizarlos.	Rpta satisfactoria	<p>Decir simplemente: Al ser un estudio que toma datos de manera retrospectiva, de los historiales clínicos, sin contacto con los pacientes, y manejando los procesos de anonimización necesarios para guardar la confidencialidad de los sujetos, no existe riesgo.</p> <p>Rpta a IE01: Se acoge a la observación y se modifica en C3, p4 el siguiente cambio: Al ser un estudio que toma datos de manera retrospectiva, de los historiales clínicos, sin contacto con los pacientes, y manejando los procesos de anonimización necesarios para guardar la confidencialidad de los sujetos, no existe riesgo.</p>
17. Detalla los beneficios para la población o comunidad.	Rpta satisfactoria	<p>Para concretar los beneficios científicos que se describen en C4 y C5, p4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ayudar a radiólogos a tomar en cuenta esta correlación al momento de evaluar imágenes. • Asesorar de mejor manera, a los médicos en la toma de decisiones. <p>Se debe describir: cómo, cuándo, dónde, quién y con quién se compartirán los resultados del estudio.</p> <p>Revisar observaciones en el No.6 de este informe.</p>



		<p>Rpta a IE01: Se acoge a la observación y se modifica en C5, p4 el siguiente cambio. <i>La información obtenida será redactada en un artículo de investigación, el cual será publicado en una revista médica indexada inmediatamente posterior a la finalización del mismo. De esta manera, radiólogos y médicos de otras especialidades podrán tener más información al momento de evaluar imágenes y tomar decisiones.</i></p> <p>Además, se modifica en B3, p2, como esta descrito en la respuesta a la observación 6 en este documento.</p>
18. Explica claramente los procesos para asegurar la confidencialidad de los datos que se recolectan en cada fase de la investigación.	Rpta satisfactoria	<p>Ref. observaciones en el No.12 de este informe. Completar descripción diciendo que se manejarán los códigos asignados, en lugar de nombres, durante todas las fases del estudio. Para la publicación de datos se utilizarán datos grupales, no individuales.</p> <p>Rpta a IE01: Se acoge a la observación y se modifica en C2, p4 el siguiente cambio: <i>Una vez que los pacientes sean seleccionados y agregados a la base de datos del estudio, se les asignará un código compuesto por el número de sujeto (001) y se manejará la información mediante este código, en lugar de nombres, durante todas las fases del estudio. En la publicación de datos se utilizarán datos grupales, no individuales.</i></p>
19. Describe claramente el proceso para almacenar los datos en la fase postestudio, garantizando su seguridad.	Rpta satisfactoria	<p>En C2 se lee: "La información será manejada únicamente por los autores del estudio". Completar información describiendo el proceso para almacenar los datos en la fase postestudio, estipulando el tiempo que se guardará la información, lugar, custodios y qué se hará con la información al finalizar el tiempo estipulado de almacenamiento.</p> <p>Rpta a IE01: Se acoge a la observación y se agrega en C2, p4 el siguiente cambio: <i>En las fases posteriores al estudio los datos se almacenarán únicamente de forma digital en un dispositivo de almacenamiento externo con clave de seguridad para su acceso, custodiado por el investigador principal por un período de 3 años, y será eliminado al finalizar el tiempo estipulado de almacenamiento.</i></p>
20. Describe las medidas adoptadas para garantizar la autonomía y los derechos de los participantes.	Adecuado	<p>En C2 se describe su derecho a la confidencialidad: <i>Una vez que los pacientes sean seleccionados y agregados a la base de datos del estudio, se les asignará un código compuesto por el número de sujeto (001) y se mantendrá de esta manera en el análisis de datos y publicación de resultados del estudio, por lo cual la confidencialidad de los participantes no será violentada.</i></p>
21. Justifica de manera sustentada las razones por las que el estudio requiere un texto de consentimiento modificado.	Adecuado	Estudio retrospectivo utilizando datos de la plataforma RIS/PACS.
22. Se evidencia la idoneidad ética del investigador principal.	Adecuado	Presenta los tres certificados básicos solicitados, todos ellos vigentes.
23. Se evidencia la experticia técnica del investigador principal.	Adecuado	El IP es un estudiante del posgrado de imagenología, que tiene como tutor a un docente-investigador.

D. ASPECTOS JURÍDICOS		
Criterio de evaluación	Evaluación	Observaciones
24. La investigación contempla y aplica la legislación y normativa nacional e internacional vigente.	Adecuado	Se cumple con el proceso de revisión de un estudio exento: presidente y coordinación de gestión (consultor externo).



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



RESOLUCIÓN Y JUSTIFICACIÓN		
Periodo de revisión: Desde 22 febrero hasta 23 marzo 2022		
Revisores	Evaluación	Justificación de la resolución
IS. Revisor de metodología de la investigación	Aprobado	Cumple con los estándares técnicos, metodológicos, éticos y jurídicos
AMM. Revisor de aspectos éticos, bioéticos y jurídicos	Aprobado	Ha solventado todas las observaciones realizadas, a satisfacción.

ANEXO C: AUTORIZACIÓN PARA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO HOSPITAL METROPOLITANO

**Hospital Metropolitano**
Hospital-Metropolitano S.A.S.
Av. Mariana de Jesús s/n y Nicolás Arbeta
Quito - Ecuador
(593-2) 399-8000
1800 HMETRO
www.hospitalmetropolitano.org

CAR/DMED – ENS/003 – 2022
Quito, 28 de enero de 2022

Doctora
Karol Cardenas Montalvo
Medico Posgradista de Imagenología
USFQ - HM
Presente.-

De nuestra consideración

Por medio de la presente se informa que cuenta con la autorización respectiva para realizar su proyecto de tesis en el Hospital Metropolitano, para la obtención del título de especialista.

Con el siguiente tema: "CORRELACIÓN ENTRE HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN RESONANCIA MAGNETICA DE HIPOFISIS Y NIVELES SERICOS DE PROLACTINA. ESTUDIO TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO REALIZADO EN EL PERIODO ENTRE ENERO 2019 A ABRIL 2022 EN EL HOSPITAL METROPOLITANO Y AXXISCAN EN QUITO, ECUADOR".

Los datos recolectados solo se utilizarán para la finalidad de esta investigación y se manejarán de forma anónima.

En caso de publicación el investigador se compromete a publicar en la revista MetroCiencia.

Atentamente,


Dra. Alexandra Toala T
Jefa de Enseñanza Médica


Dr. Raul Jervis Simmons
Director Médico

CC: XIMENA CADENA, EXPEDIENTES CLINICOS
LCDA. MARIA ELENA VILLACRES, DIRECTORA DE ATENCION A PACIENTES
DR. CRISTIAN ARMIJOS, JEFE DE RADIOLOGIA

**Hospital Metropolitano**
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA MEDICA

ANEXO D: AUTORIZACIÓN PARA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO HOSPITAL AXXIS

CONVENIO DE CONFIDENCIALIDAD

Comparecen a la suscripción del presente Convenio de Confidencialidad, por una parte la compañía AXXISCAN S.A. con número de RUC 1792106524001, debidamente representada por el doctor Fernando Haro Ortuño, en calidad de Gerente General y como tal Representante Legal, parte a la cual en adelante y para efectos del presente documento se denominará como "AXXISCAN S.A.", y por otra parte la médico postgradista **KAROL LISSETTE CARDENAS MONTALVO**, con C.C. **0915066856**, por sus propios y personales derechos, parte a la cual se denominará INVESTIGADORA.

Los intervinientes declaran que son legalmente capaces para contratar, obligarse y obligar a sus representadas, quienes libre y voluntariamente acuerdan celebrar el presente Convenio de Confidencialidad circunscrito dentro de las siguientes cláusulas:

PRIMERA: ANTECEDENTES

AXXISCAN S.A es una compañía dedicada a brindar servicios médicos de imagen. Está constituida legalmente en el Ecuador, mediante escritura pública celebrada el veinte y seis (26) de octubre del dos mil siete (2007), inscrita en el Registro Mercantil el diez (10) de julio del dos mil veinte (2020), su número de RUC es 1792106524001, domiciliada en la ciudad de Quito.

La Investigadora se encuentra realizando su trabajo de titulación, para el cual ha propuesto el tema: "CORRELACION ENTRE HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN RESONANCIA MAGNETICA DE HIPOFISIS Y NIVELES SERICOS DE PROLACTINA. ESTUDIO TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO REALIZADO EN EL PERIODO ENTRE ENERO 2019 A ABRIL 2022 EN EL HOSPITAL METROPOLITANO Y AXXISCAN EN QUITO, ECUADOR"; razón por la cual requiere realizar acceso a la base de datos AXXISCAN S.A. y al sistema RIS-PACS que dispone AXXISCAN S.A.

SEGUNDA: OBJETO:

El presente convenio tiene por objeto establecer los términos que rigen el uso y la protección de la información que las partes intercambiarán y tendrán acceso, así como garantizar la no divulgación de dicha información, de conformidad a lo establecido en el Art. 66, numeral 19 de la Constitución de la República, que establece como derecho ciudadano "la protección de datos de carácter personal, que incluye el acceso y la decisión sobre información y datos de este carácter, así como su correspondiente protección. La recolección, archivo, procesamiento, distribución o difusión de estos datos o información requerirán la autorización del titular o el mandato de la ley".

Aplicando expresamente lo dispuesto en el Art. 30 de la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales, en adelante LOPDP que señala textualmente lo siguiente: "Datos relativos a la salud.- Las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud y los profesionales de la salud pueden recolectar y tratar los datos relativos a la salud de sus pacientes que estén o hubiesen estado bajo tratamiento de aquellos, de acuerdo a lo previsto en la presente Ley, en la legislación especializada sobre la materia y demás normativa dictada por la Autoridad de Protección de Datos Personales en coordinación con la autoridad sanitaria nacional.

Los responsables y encargados del tratamiento de datos así como **todas las personas que intervengan en cualquier fase de este, estarán sujetas al deber de confidencialidad, de tal manera que se garantice una seguridad adecuada de los datos personales**, incluida la protección contra el tratamiento no autorizado o ilícito y contra su pérdida, destrucción o daño accidental, mediante la aplicación de medidas técnicas organizativas apropiadas. Esta obligación será complementaria del secreto profesional de conformidad con cada caso.

Las obligaciones establecidas en los apartados anteriores se mantendrán aun cuando hubiese finalizado la relación del obligado con el responsable o encargado del tratamiento..." (énfasis nos corresponde)

TERCERA: OBLIGACIONES DE CONFIDENCIALIDAD

En virtud del presente Convenio la INVESTIGADORA por sus propios derechos, se obliga a no: exhibir, revelar, divulgar, mostrar, comunicar, utilizar la información que por cualquier medio este relacionada con la información protegida por la Constitución y la Ley; y, en consecuencia se obliga a mantenerla de manera confidencial y privada, y a proteger dicha información para evitar su divulgación, ejerciendo sobre esta los mismos principios de diligencia que utiliza para sí misma al proteger su propia información confidencial.

La información solo podrá ser utilizada para su revisión y para el propósito expresado en los antecedentes de este Convenio, por los profesionales de la salud que intervengan en los estudios realizados, quienes deben ser conscientes de la confidencialidad de la mencionada información, para mantenerla de esa forma. Así mismo, la parte que reciba la información confidencial se obliga para con la otra parte a cumplir con los siguientes parámetros mínimos:

1. Los datos relativos a la salud generados serán tratados cumpliendo los principios de confidencialidad y secreto profesional. El titular de la información deberá brindar su consentimiento previo conforme lo determina la LOPDP.
2. Los datos relativos a la salud que se traten, siempre que sea posible, deberán ser previamente anonimizados o seudonimizados, evitando la posibilidad de identificar a los titulares de los mismos, en cumplimiento del artículo 31 y 32 de la LOPDP.
3. Las partes velarán y tomarán todas las medidas necesarias para que la información confidencial recibida sea manejada por ellas, en forma prudente y diligente adoptando las medidas necesarias para evitar su divulgación, excepto que sea requerido por autoridad competente en virtud de la Ley, proceso judicial u otro proceso regulatorio, caso en el cual deberán comunicar de inmediato dicho requerimiento a la otra parte, además de hacer su mejor esfuerzo para que la autoridad judicial o administrativa le dé un tratamiento de confidencialidad a la información requerida. En consecuencia, en caso de incumplimiento de los términos y condiciones de este Convenio por una parte, éste será responsable frente a la otra por los perjuicios correspondientes.
4. Las partes se someterán a las siguientes reglas en relación con el manejo y utilización de la Información Confidencial que se entreguen una a la otra:
 - a. En ningún caso podrán divulgarla, utilizarla para fines distintos a los aquí previstos, transferirla, ni reproducirla, ni tampoco enajenarla, sino con autorización previa por escrito de la otra parte.

b. La información no pública que se suministren las partes será usada solamente para los fines mencionados en la parte inicial de la presente cláusula y será tratada de manera confidencial.

c. Las partes custodiarán la información confidencial que reciban la una de la otra con las medidas necesarias para impedir su pérdida y que terceros diferentes a los que manejan esta información tengan acceso a ella.

5. Por último, y al tratarse de una investigación médico científica, la INVESTIGADORA, se compromete a cumplir con todas las obligaciones de tipo Legal existentes para el ámbito del tratamiento de los datos de salud con estos fines, en especial a lo estipulado en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales, Ley Orgánica de la Salud , Ley de Derechos y Amparo al Paciente y la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Registro de Datos Públicos; incluyendo la de tramitar cualquier autorización que sea necesaria ante la Autoridad de Protección de Datos Personales y/o la Autoridad Sanitaria Nacional.

CUARTA: CONSENTIMIENTO EXPRESO DE LOS PACIENTES:

En el caso de necesitar, dada la naturaleza de la investigación, utilizar, tratar, comunicar e investigar datos personales de los pacientes, y por lo tanto incluirlos en la Investigación, se requerirá necesariamente la manifestación de la voluntad del titular para hacerlo. El consentimiento será válido, cuando se cumpla con los requisitos establecidos en la ley y la manifestación de la voluntad sea:

1. Libre, es decir, cuando se encuentre exenta de vicios del consentimiento;
2. Específica, en cuanto a la determinación concreta de los medios y fines del tratamiento;
3. Informada, de modo que cumpla con el principio de transparencia y efectivice el derecho a la transparencia,
4. Inequivoca, de manera que no presente dudas sobre el alcance de la autorización otorgada por el titular.

El consentimiento podrá revocarse en cualquier momento sin que sea necesaria una justificación, para lo cual el responsable del tratamiento de datos personales establecerá mecanismos que garanticen celeridad, eficiencia, eficacia y gratuidad, así como un procedimiento sencillo, similar al proceder con el cual recabó el consentimiento.

QUINTA: VIGENCIA:

Las partes acuerdan que este Convenio de Confidencialidad, tendrá vigencia hasta el término de la investigación.

SEXTA: CESIÓN:

Las obligaciones surgidas en el presente Convenio de Confidencialidad no podrán ser cedidas por ninguna de las partes.

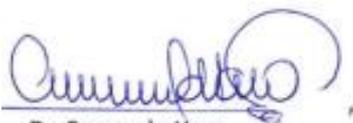
SÉPTIMA.- CONTROVERSIAS:

Para la solución de cualquier tipo de controversias que pudieran surgir con relación al presente Convenio, las partes intentarán llegar a un acuerdo entre ellas, de no lograrlo, se someten a Mediación en cualquiera de los centros de mediación acreditados en el país a elección del solicitante y si no se llegare a ningún acuerdo por ese medio, las partes, renunciando fuero y domicilio, se someten a la resolución de un Tribunal de Arbitraje de la Cámara de Comercio de Quito y a la Ley de Arbitraje y Mediación, al Reglamento del Centro de Mediación de la Cámara de Comercio de Quito y las siguientes normas:

- a. El Tribunal arbitral estará integrado por tres árbitros.
- b. El arbitraje será administrado, confidencial y se realizará derecho.
- c. Los árbitros serán seleccionados uno por cada parte y el tercero conforme a lo establecido en la Ley de Arbitraje y Mediación.
- d. El Tribunal arbitral estará facultado para la ejecución de medidas cautelares, solicitando de los funcionarios públicos, judiciales, policiales y administrativos su cumplimiento, sin que sea necesario recurrir a juez ordinario alguno.
- e. El procedimiento arbitral tendrá lugar en las instalaciones del Centro de Arbitraje y Mediación de la Cámara de Comercio de Quito.

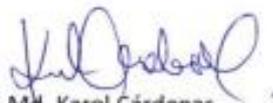
Las Partes aceptan expresamente el presente convenio y firman como aparece, en dos (2) ejemplares del mismo tenor, uno (1) para cada una de ellas.

En constancia se firma, el día 17 de febrero del 2022.



Dr. Fernando Haro

Gerente General



Md. Karol Cárdenas

Médico Posgradista USFQ