

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

Relación entre la inmunohistoquímica y la recidiva tumoral en pacientes mestizos ecuatorianos con adenomas de hipófisis no funcionantes

Trabajo de titulación

Wladimir Lenyn Yanez Perez MD.

Fabricio González-Andrade, MD, PhD
Director de trabajo de titulación

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito
para la obtención del título de Neurocirujano

Quito, 29 de diciembre de 2024

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

Hoja de aprobación de trabajo de titulación

Relación entre la inmunohistoquímica y la recidiva tumoral en pacientes mestizos ecuatorianos con adenomas de hipófisis no funcionantes

Wladimir Lenyn Yanez Perez

Nombre del director del Programa:	Fred Sigcha Baez
Título académico:	MD.
Director del programa de:	Neurocirugía
Nombre del Decano del colegio Académico:	Iván Cevallos Miranda
Título académico:	MD. FACS
Decano del Colegio:	Especialidades médicas
Nombre del Decano del Colegio de Posgrados:	Dr. Darío Niebieskikwiat
Título académico:	PhD.

Quito, diciembre 2024

© 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: Wladimir Lenyn Yanez Perez

Código de estudiante: 00216762

C.I.: 1757787831

Lugar y fecha: Quito, 29 de diciembre de 2024

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Unpublished document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

“Este trabajo científico está dedicado a:

Melissa, quien me apoyó y amó incondicionalmente por tantos años. No lo hubiese logrado sin ti, jamás te olvidaré.

Mi madre, quien con su amor, esfuerzo y sacrificio me hizo ser el hombre quien soy.

Mis hermanos que, a pesar de la distancia, siempre me han apoyado.

A mi familia en Venezuela, que se han mantenido a pesar de las dificultades.”

In memoriam

“En honor a mi tío Williams Yanez,

a mi amiga Katherine Villacrés,

y a los que ya no me acompañan físicamente.”

“Disce quasi semper victurus vive quasi cras moriturus”

Agradecimientos

A Dios, por haberme permitido cumplir este reto personal y profesional.

A la Universidad San Francisco de Quito, que me dio la oportunidad y el honor de ser el primer egresado extranjero como neurocirujano.

Al Dr. Iván Cevallos Miranda, decano y docente de posgrado de la USFQ.

Al Dr. Fred Sigcha Baez, nuevo director del programa de postgrado de neurocirugía de la USFQ y un gran amigo.

A los docentes y tutores involucrados en mi formación académica.

A todo el personal médico de neurocirugía del HCAM, en especial a la Dra. Marlin Puente, Dr. Christian Valencia y al Dr. Christian Diez; excelentes cirujanos y amigos.

Al todo el personal de enfermería, auxiliar, trabajo social y limpieza del servicio de neurocirugía del HCAM, por ustedes es que avanza el servicio.

A los pacientes que son fuente inagotable de estudio y conocimientos.

A todos los compañeros de postgrado, sobre todo al Dr. Luis Núñez del Arco, Dr. Juan Miguel Alemán, Dr. Gabriel Flores, Dra. Kariam Sabando y Dr. Cristian Oñate; que muchas veces han visto en mí lo que yo no he podido.

A mi familia, Melissa, Hilda, Vladimir, Yanahy y Franklin; ya que sin ellos no hubiese podido ser esto posible, gracias por siempre creer en mí.

A Ana Gómez Fino, tu amistad es el mejor regalo que la vida me ha dado.

A Luis Mena y Rocío cabezas por el apoyo.

A Walkenys Waldroph, Francesco Sardella, David Rondón, Nina y Moncho.

A todos aquellos involucrados en mi formación personal y profesional.

Resumen

Objetivo: Relacionar la inmunohistoquímica en adenomas de hipófisis no funcionantes con la recidiva tumoral en pacientes mestizos ecuatorianos.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de cohortes en el que se recolectaron los datos en nuestro centro entre abril 2013 y abril 2023, con una población de 339 pacientes que fueron sometidos a exéresis tumoral. Se realizó el análisis de la inmunohistoquímica y adicionalmente, se consideraron factores como la presencia de tumor residual y la necesidad de reintervenciones quirúrgicas como relación para la recidiva tumoral.

Resultados: En el 37,17% de los pacientes se realizó resección subtotal, observándose recidiva en el 46,23%. El 45,45% de los pacientes cursó con marcador positivo para prolactina en la inmunohistoquímica, y de estos, el 42,86% presentaron recidiva, siendo estadísticamente significativo ($p=0,004$), e indicando más del doble de riesgo de recidiva. La presencia de tumor residual observada en el 37,17%, duplica la probabilidad de riesgo de presentar complicaciones visuales y hormonales tardías. Finalmente, el criterio de reintervención quirúrgica observado en el 25,51% aumentó el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Conclusión: Los pacientes con marcador positivo para prolactina tienen más del doble de riesgo para recidiva; así como los que presentan tumor residual, quienes también tuvieron el doble de probabilidad de experimentar alteraciones visuales-hormonales tardías en comparación con aquellos sin tumor residual. Finalmente, la necesidad de reintervenciones quirúrgicas se relaciona significativamente con un aumento en las complicaciones y mortalidad.

Palabras clave (MeSH): adenoma hipofisario, adenoma silente, cirugía hipófisis, inmunohistoquímica en adenomas hipofisarios

Abstract

Objective: To relate immunohistochemistry in non-functioning pituitary adenomas with tumor recurrence in Ecuadorian patients.

Methods: A retrospective observational cohort study was conducted, collecting data in a single center between April 2013 and April 2023. The study included a population of 339 patients who underwent tumor resection. Immunohistochemistry analysis was performed, and additional factors such as the presence of residual tumor and the need for surgical reinterventions were considered in relation to tumor recurrence.

Results: Subtotal resection was performed in 37.17% of the patients, with tumor recurrence observed in 46.23% of these cases. Positive immunohistochemical markers for prolactin were found in 45.45% of the patients, among whom 42.86% experienced recurrence, a statistically significant result ($p=0.004$), indicating more than double the risk of recurrence. The presence of residual tumor, observed in 37.17% of the patients, nearly doubled the likelihood of late visual and hormonal complications. Additionally, the criterion of surgical reintervention, observed in 25.51% of the cases, increased the risk of long-term complications.

Conclusion: Patients with a positive marker for prolactin have more than double the risk of recurrence; those with residual tumor also had double the probability of experiencing late visual-hormonal alterations compared to those without residual tumor. Finally, the need for surgical reinterventions is significantly associated with an increase in complications and mortality.

Keywords (MeSH): Immunohistochemistry in pituitary adenomas, pituitary adenoma, pituitary surgery, silent adenoma.

Lista de abreviaturas

ACTH	Hormona adrenorticotrópica
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
FSH	Hormona foliculoestimulante
HGH	Hormona de crecimiento
IGF-1	Somatomedina / Factor insulínico 1 de crecimiento
IHQ	Inmunohistoquímica
LH	Hormona luteinizante
OMS	Organización Mundial de la Salud
PACAPI 1-38	Péptido activador de la adenil-ciclasa 1-38
PRL	Prolactina
TSH	Tirotropina / Hormona estimulante de la tiroides
U/dl	Unidades / decilitros

Tabla de contenido

Resumen	7
Abstract	8
Lista de abreviaturas.....	9
Introducción	12
Metodología y diseño de la investigación.....	16
Análisis de datos.....	20
Conclusión.....	39
Referencias	40
Índice de anexos	43

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de pacientes con adenoma hipofisarios y recidiva según características clínicas al ingreso hospitalario.....	20
Tabla 2. Distribución de los pacientes con adenoma hipofisarios por recidiva según características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y desenlace terapéutico.....	23
Tabla 3. Distribución de los pacientes con adenoma hipofisarios por mejoría visual mediata según características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y desenlace terapéutico.....	25
Tabla 4. Distribución de los pacientes con adenoma hipofisarios por alteración visual y hormonal tardía según características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y desenlace terapéutico.....	27
Tabla 5. Relación multivariante para la presencia de recidiva, mejoría visual y presentación de clínica tardía.....	28

Introducción

El diagnóstico de los adenomas de hipófisis no funcionantes es subclínico en etapas tempranas, y la mayoría de los pacientes se diagnostican tardíamente, cuando aparecen síntomas por compresión de estructuras adyacentes a la región selar, cabe acotar que no se toma en cuenta la inmunohistoquímica para diagnóstico o predecir recidiva en esta entidad. Estos adenomas representan la patología neuroendocrina benigna más frecuente en la silla turca y del 10 al 15% de todos los tumores intracraneales, con una prevalencia aproximada de 1 caso por cada 1,000 personas [1]. Cuando estas lesiones se presentan, la sintomatología es variable y heterogénea debido a desequilibrios hormonales o a la expansión tumoral *per se* como efecto de masa, afectando estructuras como el quiasma óptico, estructuras relacionadas con el seno cavernoso, como la arteria carótida interna, los nervios craneales, entre otros. Se clasifican según el tamaño en macroadenomas (>10 mm) y microadenomas (<10 mm), así como dependiendo de si son productores de hormonas (funcionantes) o no productores (no funcionantes) [2].

Los reportes de la literatura sobre la edad más común al inicio de la patología establecen un rango entre los 40 y los 69 años, con una mediana de 55 años [3]. En cuanto al sexo, se ha determinado que no existe una prevalencia significativa entre hombres y mujeres en países norteamericanos o europeos; sin embargo, en Latinoamérica se reporta mayor frecuencia en el sexo femenino en países como Venezuela (66%), Argentina (66-73%), México (61%), Colombia (55.9%) y Brasil (57.6-62.78%) [4]. En Ecuador también se ha descrito una prevalencia en mujeres del 63% [5].

Los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes, debido a la alta incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a la edad, suelen presentar múltiples comorbilidades al momento del diagnóstico [6]. La OMS estima que 250 millones de personas

viven con al menos una afección crónica, principalmente en poblaciones de bajos ingresos, sobrerrepresentadas por poblaciones nativas y afrodescendientes, las cuales presentan altas tasas de hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus no controlada. Sin embargo, estas afecciones no guardan relación con los adenomas hipofisarios [7].

Tomando en cuenta el comportamiento de los adenomas como masas en expansión dentro de una estructura ósea relativamente rígida, como lo es la silla turca, la compresión de estructuras como el quiasma óptico, ubicado inmediatamente superior a la silla, y el estiramiento de las meninges pueden causar cefalea y trastornos visuales, siendo la hemianopsia bitemporal la manifestación más frecuente. Esto también dependerá de la extensión y dirección del tumor (supraselar o paraselar), lo que puede generar síntomas adicionales, como disminución de la agudeza visual por atrofia del nervio óptico, afección presente en hasta la mitad de los pacientes debido a la cronicidad del cuadro clínico. Otros síntomas incluyen invasión al seno cavernoso en aproximadamente un 48% [8], lo que se traduce en alteraciones de los nervios craneales que discurren a través de dicha estructura, observadas en un 15% de los casos [9]. El nervio craneal más frecuentemente afectado es el tercero, seguido del sexto y, posteriormente, del cuarto nervio craneal [10].

Por otro lado, la mayoría de los adenomas hipofisarios no funcionantes presentan un perfil hormonal normal. Sin embargo, el efecto de masa del tumor *per se* puede causar compresión del tallo hipofisario, lo que aumenta la presión intraselar y, a su vez, disminuye el flujo sanguíneo portal [11]. Esto da como resultado otro mecanismo de cefalea, además de la fisiopatología de la hiperprolactinemia leve y el hipopituitarismo, los cuales pueden observarse al momento del diagnóstico [12].

Al establecer el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionante sintomático (clínica, imagenología y perfil hormonal), la primera línea de tratamiento es la cirugía. Esta puede realizarse mediante abordaje microscópico transeptoefenoidal o endoscópico endonasal, y, en

casos excepcionales, en tumores muy grandes extraselares o cuando el seno esfenoidal no está neumatizado, se opta por el abordaje transcraneal.

La invasión al seno cavernoso y el diámetro tumoral máximo son predictores negativos de una resección tumoral total, la cual es variable en el tiempo, oscilando entre un 27% [13] y un 83% [14]. Esta variabilidad puede depender de las mejoras tecnológicas a lo largo de los años, el tipo de centro médico y la experiencia del neurocirujano [15].

A pesar de una resección tumoral incompleta, también conocida como subtotal, la descompresión ósea de la silla turca mejora significativamente la sintomatología, especialmente la cefalea y los defectos visuales, en hasta el 80% de los casos. Incluso, algunas series reportan una mejoría de la función hipofisaria [16].

Por otra parte, aunque las complicaciones transquirúrgicas y postquirúrgicas son poco frecuentes, están directamente relacionadas con la técnica quirúrgica y la experiencia del neurocirujano. Estas complicaciones pueden incluir hemorragia en el lecho quirúrgico (hasta un 2.8%), empeoramiento visual (hasta un 2.4%), fístula de líquido cefalorraquídeo (hasta un 4.2%), lesión de la arteria carótida (hasta un 1.4%), meningitis y oftalmoplejía (hasta un 1.9%) [17]; además, se observa diabetes insípida transitoria en hasta un 15% de los casos y diabetes insípida permanente en hasta un 5% [18].

En cuanto a la tasa de recidiva, esta es del 17% en pacientes con resección total, frente al 43% en aquellos con tumor residual [18]. En estos últimos, el tumor residual debe ser evaluado mediante resonancia magnética nuclear de la silla turca al menos 3 meses después del postoperatorio, ya que realizar el estudio antes solo mostraría cambios postquirúrgicos, dificultando la observación.

La recidiva en la enfermedad residual, según diversas series, es alta y variable, oscilando entre el 33.5% y el 73% de los casos [19]. Esto frecuentemente requiere nuevas intervenciones quirúrgicas o tratamiento con radioterapia. Las recomendaciones incluyen la observación de

estos pacientes con tumor residual durante un período de entre 5 y 10 años para monitorear la posible recidiva tumoral [19]. La mortalidad perioperatoria es muy rara, alcanzando hasta el 1.2% [20].

Por otro lado, la inmunohistoquímica (IHQ) utiliza un anticuerpo y una peroxidasa que, al unirse con el antígeno, tiñen las células proliferantes, permitiendo revelar dicha proliferación de células derivadas de la adenohipófisis. Esto no significa que el adenoma sea productor de hormonas, sino que indica la estirpe neuroendocrina de esta patología mediante un marcador positivo [21].

En algunas series, se denomina adenomas silentes a aquellos que no son productores, pero presentan marcadores de inmunohistoquímica positiva [22]. Sin embargo, la literatura no considera la inmunohistoquímica para evaluar la recidiva, sino que utiliza la tinción con el anticuerpo Ki-67, el marcador proliferativo más estudiado, especialmente en el contexto de la agresividad tumoral [23]. Por este motivo, la IHQ podría desempeñar un papel relevante tanto en el diagnóstico como en la recidiva.

El propósito de esta investigación fue analizar la relación de la inmunohistoquímica (IHQ) en los adenomas hipofisarios no productores con el desenlace terapéutico en pacientes ecuatorianos mestizos sometidos a intervención quirúrgica en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito entre 2013 y 2023.

Metodología y diseño de la investigación

Diseño del estudio: Estudio observacional retrospectivo de cohortes.

Número de participantes: n= 339.

Escenarios: Servicio de neurocirugía del Hospital de especialidades Carlos Andrade Marín y sometidos a intervención quirúrgica por adenomas de hipófisis no funcionante entre abril 2013 hasta abril 2023. Quito, Ecuador.

Participantes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años residentes en Ecuador.
- Diagnóstico de adenoma hipofisario CIE10: D35.2 al ingreso.
- Estudio de imagen de resonancia magnética nuclear simple y contrastada de silla turca, así como campimetría computarizada prequirúrgica y postquirúrgica.
- Perfil hormonal hipofisario prequirúrgico y postquirúrgico.
- Abordaje de exéresis subgingivolabial (sublabial) transeptoefenoidal microscópico.
- Histopatología del adenoma que incluya inmunohistoquímica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Diagnóstico de otra u otras patologías de la región sellar (Craneofaringiomas, meningiomas, entre otros).
- Abordaje de exéresis transcraneal o endoscópico.

Variables: Se realizaron subdivisiones en bloques de las variables según una matriz de operacionalización de variables:

Bloque 1: Datos generales como código único de paciente, sexo, edad, fecha de ingreso y fecha de diagnóstico.

Bloque 2: Antecedentes patológicos como Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipotiroidismo, Hidrocefalia, Prolactinoma, cirugía previa de la región sellar o cirugía de colocación de derivación ventrículo-peritoneal.

Bloque 3: Cuadro clínico de ingreso, trastornos de campo visual por campimetría computarizada, cefalea y/o crecimiento de partes acras.

Bloque 4: Perfil hormonal hipofisario de ingreso, Hormona de crecimiento (HGH), Prolactina (PRL), Hormona corticotropa (ACTH), Hormona tirotrópica (TSH), Hormona luteinizante (LH), Hormona Folículoestimulante (FSH).

Bloque 5: Lo inherente a la cirugía, fecha, abordaje realizado, tipo de resección, complicaciones transquirúrgicas y complicaciones postquirúrgicas.

Bloque 6: Inmunohistoquímica: proliferación celular en el tejido estudiado por patología.

Bloque 7: Resultados postquirúrgicos, si hubo mejoría visual por campimetría, progresión y/o recidiva tumoral por Resonancia Magnética Nuclear de encéfalo, así como la mortalidad asociada de manera mediata (< 6 meses) y tardía (> 6 meses).

Fuente de datos: Se accedió a los datos para la investigación las historias clínicas del Hospital Carlos Andrade Marín en Quito, Ecuador del sistema IBM AS400®.

Mediciones: Se realizaron mediciones clínicas como edad, proporción de trastornos visuales; medición de perfil hormonal hipofisario pre y postquirúrgico, así como medición en la campimetría por confrontación; medición de la inmunohistoquímica en el histopatológico; medición de las complicaciones trans y postquirúrgicas; y finalmente se midieron los desenlaces terapéuticos en contexto de proporción de mejoría visual, recidiva y mortalidad.

Control del sesgo: Una sola persona recopiló la información del sistema de historias clínicas mencionado anteriormente. Se utilizó una hoja de recolección de datos previamente diseñada. Los campos visuales fueron valorados mediante campimetría computarizada, así como el análisis de estudios de imagen con Resonancia Magnética Nuclear de silla turca tanto pre como postquirúrgico en el mismo centro de salud.

Tamaño del estudio: Se incluyeron 339 pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el periodo de abril de 2013 a abril de 2023. Este número representa la muestra de pacientes con adenomas hipofisarios que fueron sometidos a una intervención quirúrgica, y se utilizó para analizar los desenlaces terapéuticos y las características clínicas asociadas a la recidiva y otras complicaciones.

Variables cuantitativas: Las incluidas fueron edad, proporción de trastornos visuales, perfil hormonal hipofisario pre y postquirúrgico, campimetría por confrontación y proporciones de desenlace terapéuticos.

Métodos estadísticos: Los análisis se realizaron utilizando los paquetes estadísticos RStudio e IBM SPSS® versión 29. Se emplearon estadísticas descriptivas para resumir las variables cualitativas en tablas, representando sus valores absolutos y relativos, mientras que las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (rango intercuartílico).

El supuesto de normalidad para las variables cuantitativas fue evaluado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dado que las variables no seguían una distribución normal, se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparar las diferencias en variables continuas, como la edad, entre los grupos con y sin recidiva, con y sin mejoría visual temprana, y con y sin alteración visual-hormonal tardía.

Para analizar la relación entre las variables cualitativas, se emplearon pruebas Chi-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher, según correspondiera. Estas pruebas se utilizaron para comparar variables como la presencia de prolactina, el tipo de resección, el tratamiento quirúrgico y el tumor residual postoperatorio entre los distintos grupos.

Se ajustó un modelo de regresión logística multivariante para identificar los factores asociados con la recidiva, la mejoría visual temprana y la alteración visual-hormonal tardía. Las variables significativas incluidas en el modelo fueron la presencia de prolactina, el tipo de tratamiento (nueva cirugía/reintervención), y la presencia de tumor residual postoperatorio. La significancia estadística se estableció en un p-valor $<0,05$.

Aspectos éticos: Fue aprobado por carta de interés institucional del Hospital Carlos Andrade Marín, según oficio CII-HECAM-2024-030, el 23 de mayo de 2024. Posteriormente, los datos fueron recopilados desde el sistema IBM AS400®. La información obtenida es confidencial y fueron anónimos todos los datos individuales. El equipo de investigación conserva los datos. Se recibió la aprobación del Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), con la aprobación No 145-2024-CA24045TPG-CEISH-USFQ, el 10 de julio de 2024.

Análisis de datos

Tabla 1. Distribución de pacientes con adenoma hipofisarios y recidiva según características clínicas al ingreso hospitalario

Características clínicas al ingreso	Total	Recidiva		p-valor
		No	Si	
Edad (mediana (IQR))^{1/}	54 (42-62)	54 (43-62)	53 (42-60)	0,304
Sexo (n (%))^{2/}				
Masculino	148 (50,68)	102 (51)	46 (50)	0,900
Femenino	144 (49,32)	98 (49)	46 (50)	
Antecedentes (n (%))^{2/}				
HTA	65 (19,17)	46 (19,74)	19 (17,92)	0,693
DM tipo 2	47 (13,86)	36 (15,45)	11 (10,38)	0,210
Hipotiroidismo	82 (24,19)	59 (25,32)	23 (21,7)	0,470
Prolactinoma	22 (6,49)	14 (6,01)	8 (7,55)	0,594
Cirugía previa de hipófisis	65 (19,17)	44 (18,88)	21 (19,81)	0,841
Cirugía DVP	5 (1,47)	3 (1,29)	2 (1,89)	0,650
Cuadro clínico (n (%))^{2/}				
Trastorno de campo visual				
Normal	72 (21,24)	59 (25,32)	13 (12,26)	0,024*
Hemianopsia bitemporal	200 (59)	126 (54,08)	74 (69,81)	
Hemianopsia temporal (unilateral)	31 (9,14)	20 (8,58)	11 (10,38)	
Amaurosis	7 (2,06)	7 (3)	0 (0)	
Cuadrantanopsia	6 (1,77)	5 (2,15)	1 (0,94)	
Hemianopsia + Amaurosis	23 (6,78)	16 (6,87)	7 (6,6)	
Cefalea	148 (43,66)	105 (45,06)	43 (40,57)	0,439
Crecimiento de partes acras	45 (13,27)	39 (16,74)	6 (5,66)	0,005*
Perfil hormonal prequirúrgico (n (%))^{2/}				
Normal	142 (55,47)	78 (49,37)	64 (65,31)	0,206
HGH elevada	41 (16,02)	32 (20,25)	9 (9,18)	
ACTH elevada	4 (1,56)	3 (1,9)	1 (1,02)	
Prolactina elevada efecto tallo	12 (4,69)	8 (5,06)	4 (4,08)	
Prolactina elevada real	12 (4,69)	9 (5,7)	3 (3,06)	
TSH baja	21 (8,2)	14 (8,86)	7 (7,14)	
Cortisol bajo	2 (0,78)	1 (0,63)	1 (1,02)	
Testosterona baja	3 (1,17)	1 (0,63)	2 (2,04)	
Hipopituitarismo	16 (6,25)	9 (5,7)	7 (7,14)	
Panhipopituitarismo	3 (1,17)	3 (1,9)	0 (0)	

Nota: IQR=Rango Intercuartílico; 1/Prueba de Mann Whitney; 2/ Prueba Chi-cuadrado o exacto de Fisher; * diferencias significativas

Fuente: Hospital participante; elaboración propia

En la tabla 1 se presenta la relación entre la presencia o ausencia de recidiva y las características clínicas al ingreso, observándose lo siguiente:

La mediana de edad fue de 54 años en el total de la población estudiada, con un rango entre los 42 y los 62 años. Se observó una diferencia en la mediana de un año entre los pacientes con recidiva (53 años) y sin recidiva (54 años).

En cuanto al sexo, el 50,68% de los pacientes fueron hombres (148 pacientes) y el 49,32% mujeres (144 pacientes). Entre los pacientes sin recidiva, el 51% fueron hombres y el 49% mujeres; mientras que, en los pacientes con recidiva tumoral, la proporción fue del 50% para ambos grupos. Por otro lado, entre los antecedentes de los pacientes, se identificó que la enfermedad crónica más prevalente en la población estudiada fue el hipotiroidismo, presente en el 24,19% de los individuos (82 pacientes), seguido por hipertensión arterial sistémica en el 19,17% (65 pacientes) y diabetes mellitus tipo 2 en el 13,86% (47 pacientes).

En cuanto a los antecedentes quirúrgicos, el 19,17% de los pacientes tuvo cirugía previa de hipófisis, y el 1,47% presentó cirugía para colocación de derivación ventrículo-peritoneal asociada a hidrocefalia. En relación con la recidiva, se observó una tasa del 21,7% en pacientes con hipotiroidismo; 17,92% en los hipertensos; 10,38% en los diabéticos; 19,81% en los operados previamente; y hasta el 1,89% en los pacientes con shunt ventrículo-peritoneal.

En relación con el cuadro clínico, se observa que el 21,24% (72 pacientes) tiene campo visual normal, mientras que el 59% (200 pacientes) presentó hemianopsia bitemporal al momento del ingreso. Otros trastornos visuales observados incluyeron hemianopsia temporal unilateral (9,14%), amaurosis (2,06%), cuadrantanopsias (1,77%) y trastornos mixtos (hemianopsia con amaurosis - 6,78%).

Además, el 43,66% (148 pacientes) presentó cefalea, y el 13,27% (45 pacientes) mostró crecimiento de partes acras. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de trastorno visual y la recidiva; los pacientes con recidiva tuvieron una menor proporción de trastornos visuales normales (12,26% frente a 25,32%, $p=0,024$). De manera similar, se

observó significancia estadística en cuanto al crecimiento de partes acras, con un menor porcentaje de pacientes en el grupo con recidiva (5,66% frente a 16,74%, $p=0,005$).

Por otra parte, los resultados del perfil hormonal prequirúrgico demuestran que el 55,47% de los pacientes presentaron un perfil dentro de los valores estandarizados internacionalmente. En el grupo que presentó alteración hormonal, se observó que el 16,02% tuvo niveles elevados de hormona de crecimiento, seguida de una disminución de la hormona tirotrópica en un 8,2%, efecto tallo en un 4,69% y, finalmente, hipopituitarismo en un 6,25%.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con adenoma hipofisarios por recidiva según características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y desenlace terapéutico

Características quirúrgicas, inmunohistoquímica y desenlace	Total	Recidiva		p-valor
		No	Si	
Quirúrgicas				
Tipo de adenoma (n (%))	330			
Macroadenoma	(97,35)	224 (96,14)	106 (100)	0,063
Microadenoma	9 (2,65)	9 (3,86)	0 (0)	
Tipo de resección (n (%))	213			
Total	(62,83)	156 (66,95)	57 (53,77)	0,022*
Subtotal	126	77 (33,05)	49 (46,23)	
Complicaciones transquirúrgicas (n (%))	55 (16,22)	42 (18,03)	13 (12,26)	0,182
Complicaciones postquirúrgicas (n (%))	122	77 (33,05)	45 (42,45)	0,094
Tumor residual postoperatorio (n (%))	117	69 (29,61)	48 (45,28)	0,005*
Tratamiento (n (%))	233			
Ninguno/observación	(68,73)	210 (90,13)	23 (21,7)	<0,001*
Nueva cirugía / Reintervención	71 (20,94)	1 (0,43)	70 (66,04)	
Radiocirugía / Radioterapia	35 (10,32)	22 (9,44)	13 (12,26)	
Inmunohistoquímica				
HGH (n (%))	217	147 (82,58)	70 (78,65)	0,437
Prolactina (n (%))	111 (48,9)	61 (41,78)	50 (61,73)	0,004*
ACTH (n (%))	62 (23,22)	46 (25,84)	16 (17,98)	0,151
LH (n (%))	68 (28,33)	47 (30,52)	21 (24,42)	0,315
TSH (n (%))	36 (13,48)	28 (15,73)	8 (8,99)	0,128
FSH (n (%))	27 (10,67)	18 (10,53)	9 (10,98)	0,914
Células nulas (n (%))	26 (8,1)	17 (7,59)	9 (9,28)	0,611
Desenlace				
Clínica mediata: Mejoría visual antes 6 meses (n (%))	224	148 (94,27)	76 (88,37)	0,102
Clínica tardía: Alteración visual-hormonal más de 6 meses (n (%))	63 (18,58)	19 (8,15)	44 (41,51)	<0,001*
Mortalidad (n (%))	36 (10,62)	30 (12,88)	6 (5,66)	0,056

Nota: Prueba Chi-cuadrado o exacto de Fisher, * diferencias significativas

Fuente: Hospital participante; elaboración propia

En la tabla 2 se presenta la relación entre la presencia o ausencia de recidiva y las características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y el desenlace terapéutico, observándose lo siguiente:

Según el tipo de adenoma y su tamaño, el 97,35% (330 pacientes) se clasificaron como macroadenoma. En cuanto al tipo de resección, el 62,83% de los pacientes se sometieron a una cirugía resectiva total, frente al 37,17% que tuvo una resección considerada subtotal. Los pacientes con recidiva presentaron una menor proporción de resección total (53,77%) frente al 66,95% en aquellos sin recidiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,022$).

En cuanto a las complicaciones, el 16,22% de los pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas y hasta el 35,99% complicaciones postquirúrgicas. Asimismo, en el 34,51% (117 pacientes) se encontró tumor residual postoperatorio, lo que mostró significancia estadística ($p=0,005$) en los pacientes con recidiva, con un 45,28% de tumor residual, frente al 29,61% en aquellos sin recidiva.

Acerca del tratamiento posterior a la cirugía, se observó que el 68,73% de los pacientes no requirieron una nueva intervención y, de estos, el 21,7% presentó recidiva. Por el contrario, el 20,94% de los pacientes fueron considerados para reintervención; estos pacientes tuvieron una mayor proporción de recidiva, con un 66,04% frente al 0,43% en aquellos sin recidiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Con relación a la presencia de marcadores positivos en la inmunohistoquímica, se observó que la hormona de crecimiento fue positiva en el 81,27%, seguida de la prolactina en un 48,9%, la hormona luteinizante en un 28,33%, la hormona adrenocorticotrópica en un 23,22%, la hormona tirotrópica en un 13,48% y la hormona foliculoestimulante en un 10,67%. Los pacientes con recidiva presentaron una mayor proporción de un marcador positivo para prolactina, con un 61,73% frente al 41,78% en aquellos sin recidiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,004$).

El 92,18% de los pacientes (224) presentó mejoría clínica mediata en relación con el trastorno visual previo dentro de los primeros 6 meses postquirúrgicos. En contraste, el 18,58%

(63 pacientes) presentó alteraciones clínicas tardías, tanto visuales como hormonales, después de los 6 meses de la cirugía. Los pacientes con recidiva presentaron una mayor proporción de clínica tardía, con un 41,51% frente al 8,15% en aquellos sin recidiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 3. Distribución de los pacientes con adenoma hipofisarios por mejoría visual mediata según características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y desenlace terapéutico

Características quirúrgicas, inmunohistoquímica y desenlace	Total	Clínica mediata-Mejoría visual		p-valor
		No	Si	
Quirúrgicas				
Tipo de adenoma (n (%))	233			
Macroadenoma	(68,73)	23 (21,7)	210 (90,13)	1,000
Microadenoma	1 (0,41)	0 (0)	1 (0,45)	
Tipo de resección (n (%))	147			
Total	(60,49)	12 (63,16)	135 (60,27)	1,000
Subtotal	96 (39,51)	7 (36,84)	89 (39,73)	
Complicaciones transquirúrgicas (n (%))	38 (15,64)	2 (10,53)	36 (16,07)	0,746
Complicaciones postquirúrgicas (n (%))	90 (37,04)	9 (47,37)	81 (36,16)	0,331
Tumor residual postoperatorio (n (%))	91 (37,4)	11 (57,9)	80 (35,7)	0,060
Tratamiento (n (%))	153			
Ninguno/observación	(62,96)	7 (36,84)	146 (65,18)	0,048*
Nueva cirugía / Reintervención	62 (25,51)	8 (42,11)	54 (24,11)	
Radiocirugía / Radioterapia	28 (11,52)	4 (21,05)	24 (10,71)	
Inmunohistoquímica				
	146			
HGH (n (%))	(79,78)	15 (83,33)	131 (79,39)	1,000
Prolactina (n (%))	70 (45,45)	10 (71,43)	60 (42,86)	0,041*
ACTH (n (%))	35 (19,13)	1 (5,56)	34 (20,61)	0,204
LH (n (%))	45 (27,44)	2 (13,33)	43 (28,86)	0,242
TSH (n (%))	16 (8,7)	2 (11,1)	14 (8,5)	0,661
FSH (n (%))	22 (12,87)	2 (12,5)	20 (12,9)	1,000
Células nulas (n (%))	19 (8,4)	1 (5,3)	18 (8,7)	1,000
Desenlace				
Mortalidad (n (%))	28 (11,52)	5 (26,32)	23 (10,27)	0,035*

Nota: Prueba Chi-cuadrado o exacto de Fisher, * diferencias significativas

Fuente: Hospital participante; elaboración propia

En la tabla 3 se presenta la relación entre la presencia o ausencia de mejoría visual inmediata (< 6 meses) con las características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y desenlace

terapéutico, observándose lo siguiente:

De los 233 pacientes con macroadenoma, el 90,13% presentó mejoría visual mediata tras la cirugía. Asimismo, de los pacientes en los que se realizó resección total, el 60,27% tuvo mejoría visual mediata, mientras que los pacientes con resección subtotal mejoraron en un 39,73%. Además, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tipo de tratamiento recibido, ya que los pacientes que no requirieron tratamiento adicional luego de la cirugía presentaron una mayor proporción de mejoría visual mediata en comparación con aquellos sin mejoría (65,18% vs. 36,84%; $p=0,048$).

En cuanto a la inmunohistoquímica y la mejoría visual inmediata, se evidenciaron marcadores positivos para la hormona de crecimiento en un 79,39%, prolactina en un 42,86%, hormona luteinizante en un 28,86% y hormona adrenocorticotrópica en un 20,61%. Sin embargo, se observó una mayor proporción de positividad en el marcador de prolactina en pacientes que no presentaron mejoría visual mediata, con un 71,43% de los casos frente al 42,86% de aquellos que tuvieron mejoría visual, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,041$).

Por otro lado, se observó una mortalidad del 11,52% (28 pacientes). De estos, los que no presentaron mejoría visual tuvieron una mayor proporción de mortalidad (26,32%) en comparación con aquellos que sí presentaron mejoría visual (10,27%), con una $p=0,035$.

Tabla 4. Distribución de los pacientes con adenoma hipofisarios por alteración visual y hormonal tardía según características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y desenlace terapéutico.

Características quirúrgicas, inmunohistoquímica y desenlace	Total	Alteración visual- hormonal (tardía)		p-valor
		No	Si	
Quirúrgicas				
Tipo de adenoma (n (%))				
Macroadenoma	330 (97,3)	268 (97,1)	62 (98,4)	1,000
Microadenoma	9 (2,7)	8 (2,9)	1 (1,6)	
Tipo de resección (n (%))				
Total	213 (62,83)	177 (64,13)	36 (57,14)	0,300
Subtotal	126 (37,17)	99 (35,87)	27 (42,86)	
Complicaciones transquirúrgicas (n (%))	55 (16,22)	49 (17,75)	6 (9,52)	0,110
Complicaciones postquirúrgicas (n (%))	122 (35,99)	97 (35,14)	25 (39,68)	0,498
Tumor residual postoperatorio (n (%))	117 (34,51)	85 (30,8)	32 (50,79)	0,003*
Tratamiento (n (%))				
Ninguno/observación	233 (68,73)	211 (76,45)	22 (34,92)	<0,001*
Nueva cirugía / Reintervención	71 (20,94)	34 (12,32)	37 (58,73)	
Radiocirugía / Radioterapia	35 (10,32)	31 (11,23)	4 (6,35)	
Inmunohistoquímica				
HGH (n (%))	217 (81,27)	177 (83,1)	40 (74,07)	0,129
Prolactina (n (%))	110 (48,46)	86 (47,51)	24 (52,17)	0,572
ACTH (n (%))	62 (23,22)	52 (24,3)	10 (18,87)	0,402
LH (n (%))	68 (28,33)	59 (30,73)	9 (18,75)	0,099
TSH (n (%))	36 (13,48)	31 (14,49)	5 (9,43)	0,335
FSH (n (%))	27 (10,67)	22 (10,84)	5 (10)	0,864
Células nulas (n (%))	26 (8,1)	18 (6,82)	8 (14,04)	0,103
Desenlace				
Mortalidad (n (%))	36 (10,62)	32 (11,59)	4 (6,35)	0,223

Nota: Prueba Chi-cuadrado o exacto de Fisher, * diferencias significativas

Fuente: Hospital participante; elaboración propia

En la tabla 4 se presenta la relación entre la presencia o ausencia de clínica tardía (alteración visual/hormonal) con las características quirúrgicas, inmunohistoquímicas y desenlace terapéutico, observándose lo siguiente:

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de

tumor residual postoperatorio, ya que los pacientes con clínica tardía presentaron una mayor proporción de tumor residual (50,79%) en comparación con aquellos que no desarrollaron estas alteraciones posteriores a los 6 meses (30,8%), con una $p=0,003$. Además, los pacientes que no requirieron una nueva intervención o tratamiento adicional presentaron una menor frecuencia de clínica tardía (34,92%) en comparación con aquellos que no presentaron estas alteraciones (76,45%). Por otro lado, los pacientes considerados para reintervención presentaron mayor incidencia de clínica tardía en comparación con los que no mostraron alteraciones (58,73% vs. 12,32%; $p<0,001$).

Asimismo, al igual que en la tabla 3, se observó una mayor proporción de positividad para el marcador de prolactina en pacientes con clínica tardía. Sin embargo, en este caso, no fue estadísticamente significativo, a diferencia del resto de marcadores, que tuvieron una mayor frecuencia en pacientes sin alteraciones tardías.

Tabla 5. Relación multivariante para la presencia de recidiva, mejoría visual y presentación de clínica tardía

Variables	B	Wald	p-valor	Odds ratio (OR)	95% C.I. para OR	
					Inferior	Superior
Inmunohistoquímica y recidiva						
Prolactina	0,841	8,402	0,004*	2,318	1,313	4,092
Quirúrgicas y recidiva						
Tipo de resección						
Total (Referencia)						
Subtotal	0,049	0,027	0,869	1,051	0,584	1,891
Tumor residual postoperatorio	0,82	7,56	0,006*	2,28	1,27	4,10
Inmunohistoquímica y mejoría visual inmediata						
Prolactina	-1,233	4,010	0,045	0,291	0,087	0,974
Quirúrgicas y alteración visual/hormonal tardía						
Tratamiento						
Ninguno/observación (referencia)						
Nueva cirugía / Reintervención	2,22	44,68	<0,001*	9,22	4,81	17,69
Radiocirugía / Radioterapia	-0,15	0,06	0,803	0,86	0,26	2,81
Tumor residual postoperatorio	0,66	3,99	0,046	1,94	1,01	3,70

Nota: basada en regresión logística; *variable significativa

Fuente: Hospital participante; elaboración propia

En la tabla 5 se presenta la relación multivariante para la presencia de recidiva, basada en la prolactina, el tipo de resección y el tumor residual postoperatorio; así como la prolactina con la mejoría clínica mediata; además de la relación de la alteración visual-hormonal tardía con el tratamiento y el tumor residual postoperatorio, observándose lo siguiente:

La presencia del marcador positivo para prolactina se asoció significativamente con un mayor riesgo de recidiva (OR= 2,318; IC 95%: 1,313 - 4,092; p-valor=0,004), lo que indicó que estos pacientes tuvieron más del doble de probabilidad de presentar recidiva en comparación con aquellos que no la presentaron. En esta misma línea, la presencia de tumor residual postoperatorio se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de recidiva (OR= 2,28; IC 95%: 1,27 - 4,10; p-valor=0,006), lo que señaló que los pacientes con tumor residual tuvieron el doble de probabilidad de experimentar recidiva tumoral.

Por otro lado, la presencia del marcador de prolactina en la inmunohistoquímica se asoció de manera significativa con una menor probabilidad de mejoría visual (OR= 0,291; IC 95%: 0,087 - 0,974; p-valor=0,045), lo que sugiere que estos pacientes tuvieron un 70,9% menos de probabilidad de experimentar mejoría visual en comparación con aquellos sin la presencia del marcador de prolactina.

La necesidad de reintervención presentó una relación significativa con la aparición de clínica tardía (OR= 9,22; IC 95%: 4,81 - 17,69; p-valor < 0,001), lo que indica que existe 9,22 veces más probabilidad de presentar alteración visual/hormonal tardía en comparación con aquellos que sólo requieren observación en el tiempo, por lo que la intervención está justificada.

Finalmente, la presencia de tumor residual postoperatorio tuvo significancia estadística con la alteración visual tardía (OR= 1,94; IC 95%: 1,01 - 3,70; p-valor=0,046) e indicó que los pacientes con tumor residual postoperatorio tuvieron casi el doble de probabilidad de presentar clínica tardía en comparación con aquellos sin tumor residual.

Discusión

Edad

En la población estudiada, la mediana de edad de los pacientes fue de 54 años, situación que, de acuerdo con estudios epidemiológicos de revisión, coincide con las series norteamericanas (55 años), así como Asia (49 años). En contraste, se observa un diagnóstico más tardío en comparación con países europeos como Bélgica o Finlandia (40,3 y 40 años, respectivamente). En estos países, el diagnóstico se realiza de manera temprana debido a las características propias de sus sistemas de salud, la disponibilidad de exámenes complementarios (principalmente estudios de imagen) y la práctica de estudios hormonales rutinarios.

En este estudio, se evidencia que el diagnóstico de adenomas hipofisarios no funcionantes es cada vez más frecuente como hallazgo incidental, entendido como un tumor o lesión detectado de manera casual en ausencia de síntomas o signos específicos y determinado al realizar una exploración imagenológica por otra razón. Esto implica una disminución en la edad de diagnóstico, atribuida principalmente a la mayor disponibilidad de estudios de imagen complementarios. Además, se debe considerar que la muestra estudiada pertenece a una población con cobertura de atención médica diferenciada del promedio de la población general, al tratarse de pacientes asegurados.

Sexo

En cuanto al sexo, no se observaron diferencias significativas (50,68% hombres y 49,32% mujeres), lo que concuerda con las series norteamericanas, pero difiere de los resultados reportados en Latinoamérica, donde el sexo prevalente es el femenino. En el contexto de los pacientes estudiados, es importante considerar que la muestra no es totalmente representativa de la población ecuatoriana, ya que se trata de pacientes asegurados con empleo

formal o jubilados, grupo que corresponde mayoritariamente al sexo masculino y no necesariamente refleja diferencias anatómicas o fisiopatológicas relacionadas con el sexo.

Comorbilidades

No se encontró asociación entre las variables relacionadas con los antecedentes comórbidos y la frecuencia de recidiva tumoral, lo que puede estar relacionado con la incidencia de hipotiroidismo endémico en nuestro país, que es de aproximadamente el 8,6%, especialmente en la sierra ecuatoriana, donde los suelos son pobres en yodo. De manera similar, el desequilibrio hormonal que los adenomas de hipófisis pueden generar de forma silente en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo podría tener un impacto. Algo similar se puede explicar en relación con la hipertensión arterial sistémica, ya que, según la OMS, en Ecuador la prevalencia es del 20% de la población. Esto resalta la necesidad de nuevos estudios enfocados en demostrar esta relación.

Cuadro clínico

El diagnóstico de los tumores hipofisarios depende de la presentación clínica, y en una proporción de hasta 1/4 de los pacientes, estos se detectan de forma incidental, según estudios internacionales. La clínica es variada y heterogénea, y está determinada principalmente por los factores mecánicos compresivos sobre las estructuras nerviosas del cerebro, los cuales dependen del crecimiento o lateralización del tumor en su evolución natural. En la muestra estudiada, se observó que el 21,24% de los pacientes tenían el campo visual normal, mientras que el 59% presentaron hemianopsia bitemporal, lo que corresponde a compresión directa sobre el quiasma óptico.

El 43,66% de los pacientes presentaron cefalea, que no fue caracterizada según los criterios de la ICH. En la relación entre adenomas hipofisarios y cefalea, existen mecanismos como el tamaño tumoral, la invasión del seno cavernoso, el aumento de la presión intraselar o la tracción y desplazamiento de estructuras cerebrales, así como aquellos asociados con

hipersecreción hormonal o hipofunción hipotalámica. Estos mecanismos no están presentes en todos los pacientes, pero contribuyen a una presentación clínica heterogénea.

Desde el punto de vista molecular respecto a la cefalea, se han realizado ensayos para determinar la relación entre las concentraciones del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el péptido activador de la adenil-ciclasa 1-38 (PACAP1-38), considerando la abundante presencia de receptores de estos péptidos en los tumores hipofisarios y la mejoría de la condición con la disminución de la sintomatología (cefalea) posterior a la resección tumoral, aunque este aspecto no fue considerado en este estudio.

Perfil hormonal prequirúrgico

En el presente estudio, el 55,47% de los pacientes tuvieron un perfil hormonal dentro de los valores normales. De los que presentaron alteraciones en el perfil, el 16,02% presentaron aumento de la hormona de crecimiento (GH), lo cual no determina directamente el diagnóstico de acromegalia, principalmente por la relación de esta hormona con la somatomedina o factor insulínico de crecimiento 1 (IGF-1). Además, el 9,38% presentó aumento de prolactina (pero siempre inferior a 2000 U/dl).

Estas alteraciones hormonales encontradas demuestran la afectación en la producción hormonal, con hipofunción o hiperfunción determinada principalmente por factores de compresión mecánica tanto en la glándula hipofisaria (específicamente en la adenohipófisis), como en el tallo hipofisario o directamente en el hipotálamo. Esto no siempre está relacionado con la manifestación clínica de enfermedades, aunque dentro del espectro endocrinológico de la enfermedad casi siempre existe hipotiroidismo subclínico, según reportes de la literatura disponible. No hay que olvidar el papel que juega el aumento de la presión intrasellar, que disminuye el flujo portal hipofisario, lo que puede ocasionar hipopituitarismo, observado en el 6,25% de la población estudiada.

Tipos de tumor hipofisario

En los pacientes estudiados, la gran mayoría fueron macroadenomas, teniendo en cuenta que solo se consideraron pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico. Por tal motivo, no se podrían considerar como datos epidemiológicos generalizables a la caracterización de los adenomas hipofisarios. En la IHQ se observaron marcadores positivos para casi todas las líneas celulares (véanse las tablas 2, 3 y 4). En este punto, hay que considerar que, si bien la IHQ permite caracterizar el tipo celular a través de sus marcadores, no determina la presencia de enfermedad o hiperproducción hormonal, y que las estirpes celulares de los tumores no son "puros". De todas maneras, se describe en la literatura que los macroadenomas constituyen alrededor de la mitad de los tumores hipofisarios; de ellos, el 30% corresponden a no funcionantes.

Complicaciones

Las complicaciones transquirúrgicas se presentaron en un 16,22%, lo que cuadruplica el porcentaje evidenciado en las series. Dado que estas complicaciones están directamente relacionadas con la experiencia del neurocirujano y el volumen de cirugías realizadas en cada hospital, esto demuestra que en el centro estudiado se debe mejorar el abordaje, la técnica quirúrgica, los implementos tecnológicos y, sobre todo, el entrenamiento del equipo de neurocirujanos para disminuir estas tasas. A su vez, las complicaciones postquirúrgicas alcanzaron el 35,99%, siendo muy variables por etiología, e incluyendo metabólicas, hormonales y cardiovasculares. Estas últimas son explicadas por el estrés asociado con el acto operatorio, así como la manipulación de estructuras nerviosas y vasculares adyacentes a la silla turca. También pueden estar relacionadas con el procedimiento anestésico y con aquellas determinadas por la estancia en la unidad de terapia intensiva, lo que motivaría estudios adicionales.

Recidiva tumoral

Se observó una relación entre la presencia de trastorno visual y la recidiva tumoral, siendo esta directamente proporcional al tamaño tumoral previo a la cirugía, así como a los factores que determinan la resección completa o incompleta. Los pacientes con recidiva presentaron una menor proporción de campo visual normal, lo que se atribuye a la compresión crónica sobre el quiasma óptico y otras estructuras del nervio óptico, que conducen a déficit del campo visual e, incluso, atrofia del nervio.

La relación entre la positividad para el marcador de prolactina y la recidiva tumoral mostró un doble de riesgo de recidiva, es decir, un aumento de 2,3 veces. En este sentido, si los adenomas productores de prolactina (prolactinomas) son los que presentan el crecimiento más acelerado y el mayor volumen entre todos los adenomas productores, se deduce que los adenomas no productores, pero con marcador positivo para prolactina en la IHQ (prolactinomas silentes), tendrían una mayor tasa de recidiva debido a estas características. Cabe puntualizar que los prolactinomas y los prolactinomas silentes son entidades completamente distintas. Este hallazgo es particular, lo que sugiere que podrían existir características histopatológicas que requieren mayores estudios para diferenciar o predecir algún subtipo relacionado con la recidiva tumoral o el fallo del tratamiento clínico.

En este estudio, una quinta parte de los pacientes presentaron antecedentes de cirugía hipofisaria y, de ellos, hasta una quinta parte tuvo recidiva. Esto implica que, si bien existe una predisposición a las recidivas, es fundamental valorar de forma individual el riesgo-beneficio de una nueva intervención quirúrgica, especialmente en pacientes con trastornos por hiperfunción hormonal o compromiso visual. No obstante, también se dispone de alternativas terapéuticas, como la radioterapia fraccionada o estereotáxica, que ofrecen eficacia, aunque con resultados limitados.

La importancia del tratamiento quirúrgico es aún mayor en casos de recidiva tumoral, ya que, cuando se logra una resección completa, la probabilidad de recidiva disminuye, considerando el carácter benigno y el crecimiento lento de los tumores hipofisarios. Por otro lado, la presencia de restos celulares tumorales en el lecho quirúrgico, particularmente en casos de invasión a estructuras vasculares como el seno cavernoso o a estructuras óseas como el seno esfenoidal, incrementa el riesgo de recidiva. Por lo tanto, uno de los principales objetivos quirúrgicos es la exéresis total de la lesión, la cual puede determinarse mediante observación directa durante el transoperatorio o a través de estudios de imagen en el postoperatorio inmediato.

En este estudio, se realizó exéresis total en el 62,83% de los pacientes, de los cuales el 53,77% presentó recidiva. En comparación, en el 37,17% de los pacientes sometidos a resección subtotal, se observó recidiva en el 46,23%. Asimismo, se determinó evidencia de tumor residual postoperatorio en el 34,51% de los pacientes, y de ellos, el 45,28% presentó recidiva.

Aunque la literatura señala que la recidiva puede presentarse en hasta el 35% de los pacientes, los resultados de este estudio demuestran que la exéresis total reduce significativamente la progresión de la enfermedad y, en consecuencia, la incidencia de recidiva tumoral.

Seguimiento y evolución clínica

Tras el tratamiento quirúrgico, el seguimiento ambulatorio mostró que el 68,73% de los pacientes no requirió una nueva cirugía, optándose por observación y seguimiento imagenológico anual; de estos, el 10% presentó recidiva tumoral. Por otro lado, el 20,94% de los pacientes fue sometido a una nueva intervención quirúrgica debido a enfermedad residual o recidiva; en este grupo, el 66,04% presentó crecimiento tumoral, asociado principalmente con la imposibilidad de lograr una resección completa en el procedimiento inicial.

Es importante destacar que, después de una primera intervención quirúrgica, la distorsión anatómica puede dificultar la identificación de estructuras durante una reintervención. Esto reduce la probabilidad de alcanzar una exéresis total y, en consecuencia, aumenta el riesgo de recidiva tumoral. Por ello, se hace necesario considerar tratamientos complementarios, como la radioterapia, que fue indicada en el 10,32% de los pacientes con recidiva.

De los pacientes tratados, el 92,18% presentaba síndrome quiasmático previo a la cirugía y reportaron mejoría del trastorno visual de manera temprana (en los primeros 6 meses), cumpliendo con el objetivo del tratamiento mediante la descompresión ósea de la silla turca y la disminución del volumen tumoral en contacto con el quiasma óptico, previamente comprimido por el tumor. Por otro lado, el 18,58% presentó alteraciones clínicas tardías (posteriores a los 6 meses); de ellos, el 41,51% presentó recidiva.

Como se mencionó previamente, la técnica quirúrgica y la extensión de la resección son factores cruciales para obtener los mejores resultados clínicos en cuanto a la mejoría visual de manera mediata. Los pacientes sometidos a resección total presentaron una mayor tasa de mejoría visual de manera mediata, con un 60,27%, en comparación con el 39,73% observado en los pacientes sometidos a resecciones subtotales, quienes lograron un 39,51% de mejoría al ser valorados hasta los 6 meses postquirúrgicos.

Los tumores hipofisarios presentan varias características de enfermedad crónica; sin embargo, los casos de mortalidad asociada únicamente a su diagnóstico son raros. La mortalidad reportada se relaciona principalmente con el déficit hormonal agudo, particularmente en el contexto de insuficiencia adrenal causada por la disminución de la ACTH. En esta investigación, se encontró un desenlace fatal en el 10,62% de este grupo, con múltiples factores implicados, como complicaciones directamente asociadas a la cirugía, enfermedades preexistentes, edad, entre otros.

Al analizar estos desenlaces, resulta interesante destacar que los pacientes con hidrocefalia previa al procedimiento o que requirieron la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal antes de la cirugía presentaron una mayor tasa de mortalidad en comparación con el resto.

Los trastornos tardíos, tanto visuales como hormonales, afectaron al 34,51% de los pacientes. De los casos con complicaciones postquirúrgicas (18,58%), el 50,79% desarrollaron alteraciones tardías asociadas a enfermedad residual, y de estos, el 58,73% cumplió con los criterios para una nueva intervención quirúrgica. Este fenómeno se explica por la persistencia de celularidad residual, que derivó en crecimiento tumoral, aumento de volumen y, en consecuencia, compresión de las estructuras nerviosas involucradas, tal como se describe en la fisiopatología relacionada.

Análisis multivariante

Al comparar de manera multivariable la positividad del marcador de prolactina en la IHQ con la evidencia de tumor residual postoperatorio, se demostró que los pacientes con marcadores positivos tuvieron más del doble de probabilidad o riesgo de recidiva en comparación con aquellos con marcadores negativos. Estos hallazgos podrían considerarse factores determinantes para el manejo complementario posterior a la cirugía, dado que los tumores con positividad para prolactina presentan una mayor probabilidad de recidiva en comparación con aquellos asociados a otros marcadores inmunohistoquímicos.

Si bien la resección subtotal, por sí sola, se asocia con un mayor riesgo de recidiva tumoral, no se evidenció un aumento adicional en la probabilidad de recidiva al combinarla con la positividad del marcador de prolactina en la inmunohistoquímica.

Al comparar los resultados de la IHQ, se observó que el marcador positivo para prolactina estuvo presente en el 71,43% de los pacientes que no experimentaron mejoría en su

trastorno visual, en comparación con aquellos que no presentaron dicho marcador, siendo este un hallazgo estadísticamente significativo.

El análisis multivariante mostró que los pacientes con marcador positivo para prolactina tienen más del 70% de riesgo de no presentar mejoría visual. Estos datos sugieren que la presencia del marcador de prolactina podría estar asociada con un pronóstico desfavorable en términos de déficit visual, además de una mayor probabilidad de recidiva tumoral.

La mortalidad también estuvo relacionada con la persistencia de trastorno visual posterior a la cirugía. Se observó que, del 11,52% de los pacientes con desenlace fatal, el 26,32% no presentaron mejoría visual mediata, en comparación con el 10,57% de aquellos que sí mejoraron su trastorno visual, con significancia estadística.

En definitiva, los pacientes que se sometieron a resección total, sin evidencia de tumor residual postoperatorio y con inmunohistoquímica negativa para el marcador de prolactina, presentaron tasas más altas de mejoría visual y la menor mortalidad asociada.

Finalmente, al comparar la necesidad de reintervención quirúrgica con las alteraciones o trastornos evidenciados de manera tardía, se comprobó que estas alteraciones estaban asociadas con la recurrencia de trastornos visuales y hormonales, junto con la presencia de tumor residual postoperatorio, lo que incrementó 9 veces la probabilidad de recurrencia y justificó la necesidad de un nuevo tratamiento. Como se mencionó previamente, esto resalta la importancia de lograr una resección completa en el primer procedimiento quirúrgico programado.

Conclusión

Los pacientes con marcador positivo para prolactina tienen más del doble de riesgo de recidiva, al igual que aquellos con tumor residual, quienes también presentan el doble de probabilidad de experimentar alteraciones visuales y hormonales tardías en comparación con aquellos sin tumor residual. Finalmente, la necesidad de reintervenciones quirúrgicas se asocia significativamente con un aumento en las complicaciones y la mortalidad.

Limitaciones

Se evidenciaron algunas limitaciones en este estudio por lo que marca una pauta importante en investigaciones futuras: Primero, en la investigación y recolección previa de bibliografía sobre el tema, no se encontraron estudios previos que describieran lo que este aborda. Segundo, la falta de insumos en el laboratorio de patología de la institución que no permitió que se realizara inmunohistoquímica en todas las muestras tumorales. Y finalmente, pero no menos importante, no disponer de imágenes de resonancia magnética nuclear de encéfalo en el sistema de la institución para el análisis, sino las descripciones subjetivas realizadas por médicos adscritos en la consulta externa.

Generalización

Los resultados obtenidos en este estudio de investigación se pueden tomar como referencia local, sin embargo, son comparables en cuanto a desenlace de recidiva como se indicó en la discusión con otros estudios científicos. Esto sienta las bases para futuras investigaciones sobre todo en materia de la inmunohistoquímica en los adenomas hipofisarios no funcionantes.

Referencias

1. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):347-355. doi:10.1016/j.ecl.2020.04.002
2. Shibuya M. Welcoming the new WHO classification of pituitary tumors 2017: revolution in TTF-1-positive posterior pituitary tumors. *Brain Tumor Pathol.* 2018;35(2):62-70. doi:10.1007/s10014-018-0311-6
3. Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol.* 1936;12(2):205-216.1
4. Gold EB. Epidemiology of pituitary adenomas. *Epidemiologic Rev.* 1981;3:163-183. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036232
5. Durán E, Chacon-Aponte A, Moscote-Salazar L. Epidemiología de los adenomas hipofisarios: una vista de América Latina y el mundo. *Neurociencias Journal.* 2022; 28(3): 45–68. doi:10.51437/nj.v28i3.256
6. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann dEndocrinologie.* 2015;76(3):239-47. doi:10.1016/j.ando.2015.04.002
7. Hennis AJ, Coates A, del Pino S et al. COVID-19 and inequities in the Americas: lessons learned and implications for essential health services. *Rev Panam Salud Publica.* 2021;45:1. doi:10.26633/rpsp.2021.130
8. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Amp Res Clin Endocrinol Amp Metab.* 2009;23(5):625-638. doi:10.1016/j.beem.2009.05.005
9. Barahona Ulloa WF, García Iñiguez JD, Jiménez Encalada MG, Sacoto Molina AM. Adenomas hipofisarios: características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de 250 casos. *Neurol Argent.* 2021. doi:10.1016/j.neuarg.2021.04.002

10. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann d'Endocrinologie*. 2015;76(3):228-238. doi:10.1016/j.ando.2015.04.003
11. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2000;85(5):1789-1793. doi:10.1210/jcem.85.5.6611
12. Zhang Y, Pan Q, Jiang H et al. A prospective study of headache and neuropeptides in patients with pituitary adenomas. *Cephalalgia*. 2019;39(8):1049-1057. doi:10.1177/0333102419839963
13. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2006;91(5):1796-1801. doi:10.1210/jc.2005-2552
14. Honegger J, Ernemann U, Psaras T, Will B. Objective criteria for successful transsphenoidal removal of suprasellar nonfunctioning pituitary adenomas. A prospective study. *Acta Neurochir*. 2006;149(1):21-29. doi:10.1007/s00701-006-1044-6
15. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenomas. *JAMA*. 2023;329(16):1386. doi:10.1001/jama.2023.5444
16. Losa M, Mortini P, Barzaghi R et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg*. 2008;108(3):525-532. doi:10.3171/jns/2008/108/3/0525
17. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the united states, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and

- surgeon volume. *J Clin Endocrinol Amp Metab.* 2003;88(10):4709-4719.
doi:10.1210/jc.2003-030461
18. Zhang X, Yang F, Han N. Recurrence rate and exploration of clinical factors after pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis based on computer artificial intelligence system. *Comput Intell Neurosci.* 2022;2022:1-10.
doi:10.1155/2022/6002672
19. Woollons AC, Hunn MK, Rajapakse YR et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy. *Clin Endocrinol.* 2000;53(6):713-717.
doi:10.1046/j.1365-2265.2000.01153.x
20. Tomlinson J, Holden N, Hills R, Wheatley K, Clayton RN, Bates A et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet.* 2001;357(9254):425-431.
doi:10.1016/s0140-6736(00)04006-x
21. Tortosa F, Webb SM. Aspectos novedosos en histopatología de la hipófisis. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(3):152-161. doi:10.1016/j.endinu.2016.10.004
22. Losa M, Franzin A, Mangili F, Barzaghi L, Veglia F, Mortini P et al. Proliferation index of nonfunctioning pituitary adenomas: correlations with clinical characteristics and long-term follow-up results. *Neurosurgery.* 2000;47(6):1313-1319.
doi:10.1093/neurosurgery/47.6.1313
23. Chanson P, Wolf P. Clinically non-functioning pituitary adenomas. *Presse Med.* 2021;50(4):104086. doi:10.1016/j.lpm.2021.104086

Índice de anexos

Anexo A.	44.
Anexo B.	48.
Anexo C.	49.

MATRIZ DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

BLOQUE 1. DATOS GENERALES

	Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
1	Código del paciente	Código numérico asignado aleatoriamente en orden de ingreso a la base de datos para anonimizar la información personal de identificación	Cuantitativa ordinal	Numeración ordinal	1,2,3,...n
3	Sexo	Condición de un organismo que distingue entre género	Cualitativa nominal dicotómica	Tipo de sexo	Femenino Masculino
4	Edad al ingreso	Años de vida que tiene una persona.	Cuantitativa ordinal	Edad en años al ingreso	Edad en años
5	Fecha de diagnóstico	Fecha que se realizó el examen diagnóstico de RMN	Cualitativa	Fecha de RMN diagnóstica	Año de realización de RMN
6	Fecha de ingreso HCAM	Fecha en que ingresó el paciente	Cualitativa	Fecha de ingreso	Fecha de ingreso

BLOQUE 2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

	Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
1	Hipertensión arterial	Presión arterial elevada de forma mantenida. La AHA la define como cifras de superiores o iguales a 130/80 mmHg.	Cualitativa ordinal	Diagnóstico previo de hipertensión arterial	Sí No
2	Diabetes mellitus tipo 2	Alteración metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica, por defecto en la secreción de insulina, defecto en la acción de esta, o a ambas	Cualitativa ordinal	Diagnóstico previo de Diabetes mellitus tipo 2	Sí No
3	Hipotiroidismo	Acción o producción ineficiente de las hormonas tiroideas	Cualitativa ordinal	Diagnóstico previo de Hipotiroidismo	Sí No
4	Hidrocefalia	Acumulo excesivo de líquido cefalorraquídeo por producción o trastorno de reabsorción	Cualitativa ordinal	Diagnóstico previo de Hidrocefalia	Sí No



5	Prolactinoma	Tumor de hipófisis productor de prolactina	Cualitativa ordinal	Diagnóstico previo de Prolactinoma	Sí No
6	Cirugía previa de hipófisis	Intervención quirúrgica sobre la glándula hipofisaria	Cualitativa ordinal	Diagnóstico previo de Prolactinoma	Sí No
7	Derivación ventriculo-peritoneal	Comunicación quirúrgica entre la cavidad ventricular y peritoneal para tratamiento de hidrocefalia	Cualitativa ordinal	Diagnóstico previo de Prolactinoma	Sí No

BLOQUE 3. Cuadro clínico de ingreso

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
1 Trastorno de campo visual	Afectación del campo visual por campimetría computarizada	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> Hemianopsia bitemporal Cuadrantanopsia superior izquierda Cuadrantanopsia superior derecha Amaurosis derecha Amaurosis izquierda 	Sí No
2 Cefalea	Dolor de cabeza	Cualitativa ordinal	Cefalea y sus características	Sí No
3 Crecimiento de partes acras	Aumento o crecimiento de manos, pies, lengua	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> Manos Pies Lengua 	Sí No ¿Cuál?

BLOQUE 4. Perfil hormonal prequirúrgico

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
1 Hormona de crecimiento	Hormona estimulante del crecimiento	Cualitativa ordinal	Alta Normal Baja	Sí No
2 Prolactina	Hormona estimulante de producción de leche en las glándulas mamarias y síntesis de progesterona	Cualitativa ordinal	Alta Normal Baja	Sí No
3 Hormona corticotropina	Hormona estimulante de la glándula suprarrenal para liberación de corticoesteroides	Cualitativa ordinal	Alta Normal Baja	Sí No



4	Hormona tirotrópica	Hormona estimulante de la glándula tiroidea para la liberación de hormonas tiroideas	Cualitativa ordinal	Alta Normal Baja	Sí No
5	Hormona Luteinizante	Hormona estimulante gonadal para producción de hormonas sexuales	Cualitativa ordinal	Alta Normal Baja	Sí No
6	Hormona Foliculo-estimulante	Hormona estimulante gonadal para producción de células reproductivas	Cualitativa ordinal	Alta Normal Baja	Sí No

BLOQUE 5. Cirugía

	Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
1	Fecha de cirugía	Fecha que se realizó el procedimiento quirúrgico	Cualitativa	Fecha de cirugía	Fecha de cirugía
2	Abordaje subgingivolabial transeptoefenoidal	Abordaje clásico para exéresis de lesión sellar	Cualitativa ordinal		Sí No
3	Tipo de resección	Resección total o subtotal del tumor en la intervención quirúrgica	Cualitativa ordinal	Total Subtotal	Sí No
4	Tipo de adenoma	Clasificación de adenoma de acuerdo a tamaño >1cm macroadenoma, <1cm microadenoma	Cualitativa ordinal	Macroadenoma Microadenoma	Sí No
5	Complicaciones transquirúrgicas	Complicaciones durante el acto quirúrgico	Cualitativa ordinal	Sangrado Fístula	Sí No
6	Complicaciones postquirúrgicas endocrinológicas	Complicaciones asociadas al postquirúrgico en contexto endocrinológico con déficits hormonales	Cualitativa ordinal	Hipotiroidismo Hipocortisolismo Hipogonadismo Hipopituitarismo	Sí No

BLOQUE 6. Inmunohistoquímica

	Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
1	Inmunohistoquímica	Proliferación celular en inmunohistoquímica de adenoma hipofisario	Cualitativa ordinal	HGH Prolactina ACTH LH	Sí No



				FS H TS H Células nulas Otros	
--	--	--	--	--	--

BLOQUE 7. Resultado postquirúrgico a los 6 meses y luego de los 6 meses

	Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
1	Mejoría de campimetría	Campo visual por campimetría por confrontación	Cualitativa nominal	Mejoría No mejoría	Sí No
3	Progresión por RMN	Crecimiento de residuo tumoral en el tiempo, evaluado por Resonancia magnética	Cualitativa nominal	Aumento de tamaño de residuo tumoral >5mm	Sí No
4	Recidiva por RMN	Crecimiento tumoral de novo en el tiempo, evaluado por Resonancia magnética	Cualitativa nominal	Aparición de nueva tumoral	Sí No
5	Fallecimiento	Deceso del paciente	Cualitativa nominal	Fallecimiento	Sí No



Anexo B: Carta de interés institucional



CII-HECAM-2024-030

CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente, se manifiesta que el proyecto titulado "ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS Y RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA MEDIR DESENLACE TERAPÉUTICO LUEGO DE EXÉRESIS POR VÍA SUBGINGIVOLABIAL TRANSEPTOESFENOIDAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN DE QUITO DESDE 2013 A 2023 cuenta con el interés del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. El mismo se debe a que, potencialmente, los resultados obtenidos de este estudio podrían enriquecer el conocimiento médico y las prácticas clínicas, además de contribuir de manera significativa al avance científico y a la mejor atención de los pacientes de esta casa de salud.

Se destaca que la participación del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en este proyecto es completamente libre y voluntaria, y se asegura que, en caso de requerir datos, la institución a través de la Coordinación General de Investigación entregara a los investigadores los mismos de manera pseudoanonimizada y minimizada. Este proceso garantiza un firme compromiso con la confidencialidad y con la implementación de puntos de control estrictos para evitar la divulgación no autorizada de información, conforme a lo estipulado en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales.

Los investigadores son responsables del financiamiento y de proveer los recursos necesarios para la ejecución del proyecto de investigación. Por consiguiente, el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín no proveerá financiamiento para el desarrollo de este estudio. En caso de que el investigador requiera talento humano o insumos de este establecimiento para la ejecución de este proyecto de investigación, se debe suscribir un convenio siempre y cuando sea de interés para esta casa de salud según, siguiendo lo establecido en el Acuerdo Ministerial No. 00011-2020 "Reglamento de Suscripción y Ejecución de Convenios del MSP", publicado en el Registro Oficial – Edición especial No. 590 de 20 de mayo de 2020.

Este documento no implica una autorización ni la aprobación del proyecto o del uso de recursos humanos o insumos de la institución. Se informa, además, que una vez que la investigación obtenga la aprobación de un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos autorizado por el Ministerio de Salud Pública, el Investigador Principal estará en posición de solicitar los datos de los sujetos de estudio o datos de salud, adjuntando para su revisión el protocolo de investigación, el Compromiso de Confidencialidad, la carta de aprobación emitida por el CEISH y otros documentos de ley.

Con la certeza de que este proyecto contribuirá significativamente al avance de la medicina y al bienestar de la sociedad, reiteramos nuestro apoyo y mejores deseos para su exitosa realización.

Quito, 23 de mayo de 2024.



Dr. Raúl Francisco Pérez Tasigchana

COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACION HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN

www.iesgob.ec

Anexo C: Aprobación de investigación por el CEISH USFQ



Oficio N. 145-2024-CA24045TPG-CEISH-USFQ

Quito, 10 de Julio de 2024

Wladimir Lenyn Yáñez Perez MD.
Universidad San Francisco de Quito
Presente. -

Asunto: Aprobación de Investigación
Referencia: Investigación 2024-045TPG

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, evaluó los aspectos éticos, metodológicos y jurídicos de la investigación "Análisis de la relación entre pacientes diagnosticados de adenomas hipofisarios y resultados de inmunohistoquímica para medir desenlace terapéutico luego de exéresis por vía subgingivolabial transeptoefenoidal en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de Quito desde 2013 a 2023" con código 2024-045TPG, acordando su Aprobación.

Título de la Investigación	Análisis de la relación entre pacientes diagnosticados de adenomas hipofisarios y resultados de inmunohistoquímica para medir desenlace terapéutico luego de exéresis por vía subgingivolabial transeptoefenoidal en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de Quito desde 2013 a 2023.			
Tipo de Investigación	Investigación con uso de muestras biológicas anónimas o anonimizadas, almacenadas en establecimientos de salud			
Campo de Investigación	Ciencias de la Salud			
Equipo de Investigación	#	Rol	Nombre	Institución
	1	Investigador principal	Wladimir Lenyn Yanez Perez	Universidad San Francisco de Quito
	2	Tutor de proyecto de investigación	Christian Eduardo Valencia Padill	Hospital Carlos Andrade Marín
Duración de la investigación	6 meses			

Como respaldo de la aprobación, reposan en los archivos del CEISH-USFQ la documentación presentada por el investigador principal y la empleada por el Comité para la evaluación de la investigación.

En tal virtud, se adjunta a la presente la siguiente documentación con certificación del CEISH-USFQ:

Documentos aprobados	Idioma Versión	Fecha	# Págs.
1 Protocolo de la investigación	E03	10/07/2024	07
2 Hoja de registro de datos de pacientes	E02	03/07/2024	01
3 Matriz de operacionalización de variables	E02	03/07/2024	04

La vigencia de aprobación de la investigación es de 6 meses, desde el 10 de julio de 2024, hasta el 10 de enero de 2025, tomando en consideración las fechas de inicio, finalización y período de duración descritos en el protocolo de investigación aprobado.

Recordamos que usted deberá:

- Conducir la investigación de conformidad a lo estipulado en el protocolo de investigación aprobado por el CEISH-USFQ.
- Aplicar el consentimiento informado según los procesos y formatos aprobados por el CEISH-USFQ (si aplica).
- Solicitar al CEISH-USFQ la evaluación y aprobación de enmiendas a la investigación y/o documentación relacionada, previo a su implementación con al menos 60 días de anticipación.
- Presentar informe de inicio y final de la investigación.
- Emitir al CEISH-USFQ publicación científica oficial de la investigación.
- Cumplir con las demás obligaciones contraídas con el CEISH-USFQ en la "Declaración de Responsabilidad del investigador principal".

La documentación presentada ante el CEISH-USFQ es de responsabilidad exclusiva del investigador principal, quien asume su veracidad, originalidad y autoría.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,



El código QR vinculado corresponde a:
GULNARA PATRICIA
BORJA CARRERA

Gulnara Patricia Borja Carrera MD. PhD.
Presidente CEISH-USFQ
ceishusfq@usfq.edu.ec



El código QR vinculado corresponde a:
PATRICIA PATRICIA
GARZÓN VILLALBA

Patricia Garzón Villalba MD. PhD.
Secretaria CEISH-USFQ

