

# Artículo

**Título:**

Sectores binasales del complejo de células ganglionares y amplitud del potencial evocado visual como biomarcadores en el macroadenoma hipofisario.

Bi-nasal sectors of ganglion cells complex and visual evoked potential amplitudes as biomarkers in pituitary macroadenoma.

**Autores:** Odelaisys Hernández Echevarría <sup>1</sup>, Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo<sup>1,2</sup>, Mario Jesús Pérez Benítez <sup>1,2</sup>, Julio César González Gómez <sup>1</sup>, Héctor Raúl González Díez <sup>3</sup>, Daniel López <sup>1</sup>, Ibrain Piloto Díaz <sup>1</sup>.

1. Departamento de Neurooftalmología, Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", La Habana, Cuba.
2. Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba.
3. Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad de Ciencias Informáticas, La Habana, Cuba

Autor por correspondencia: Dr.C. Odelaisys Hernández Echevarría.

Email: odelaisyshe@infomed.sld.cu/ode210271@gmail.com

**Resumen:**

**Introducción:** La cirugía del macroadenoma hipofisario garantiza la supervivencia del paciente pero no la recuperación de la función visual.

**Objetivo:** Evaluar la estructura de las células ganglionares de la retina mediante tomografía de coherencia óptica y la función de la vía visual con potenciales evocados visuales para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con macroadenoma hipofisario.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, transversal y longitudinal (3 y 12 meses). Se incluyeron 42 pacientes en el longitudinal, 37 en el transversal y 35 controles, emparejados con el programa por puntaje de propensión. La evaluación neurooftalmológica completa incluyó el análisis global y segmentado de la capa de fibras nerviosas de la retina y del complejo de células ganglionares, la amplitud y latencia del

componente P100 de los potenciales evocados visuales. El análisis estadístico se condujo en R y Python. Las asociaciones se evaluaron mediante correlaciones de Spearman.

**Resultados:** Las sensibilidades de las amplitudes de la P 100 fueron de 0,999, y las especificidades de los sectores binasales del complejo de células ganglionares fueron de 0,999. Se encontraron asociaciones significativas entre los sectores binasales con amplitud a 12' ( $\rho > 0,7$ ,  $p < 0,01$ ) y la desviación mediana del campo visual ( $\rho > 0,5$ ,  $p < 0,01$ ) a los 3 meses. Los valores preoperatorios de los sectores binasales y la amplitud de la P 100 pueden predecir la desviación media y la amplitud de los potenciales evocados visuales (Oz, 12') a los 3 meses posoperatorios ( $r^2 > 0,5$ ).

**Conclusiones:** Los sectores binasales y la amplitud de la onda P100, son biomarcadores eficientes en el diagnóstico de los pacientes con macroadenoma hipofisario. Los valores prequirúrgicos de los sectores binasales y las amplitudes de la onda P 100, podrían ayudar a predecir la restauración del tráfico por la vía parvocelular tras la descompresión.

#### **Abstract:**

**Background:** Pituitary macroadenoma surgery guarantees patient survival but not recovery of visual function

The study aimed to evaluate the retinal ganglion cell structure using optical coherence tomography and the visual pathway function employing visual evoked potentials in the diagnosis and monitoring of patients with pituitary macroadenoma.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional, and longitudinal study (3 and 12 months follow-up) was conducted on forty-two patients. Thirty-five age-matched healthy controls were used in the cross-sectional one. Full neuro-ophthalmological evaluation (structural and functional) was carried out including global and segmented retinal nerve fiber layer/ganglion cell complex analysis and amplitude and latency of P100 component in the electrophysiology. Statistical data analysis was conducted with R version 3.6.3 and Python version 3.8. Associations were evaluated using Spearman's correlations.

#### **Results:**

Amplitude sensitivities were 0.999, and bi-nasal sectors of ganglion cell complex thickness specificities were 0.999. This structural parameter had the highest diagnostic value (area under curve = 0.923). Significant associations were found between bi-nasal sectors with amplitude at 12' ( $\rho > 0.7$ ,  $p < 0.01$ ) and median deviation of the visual field ( $\rho > 0.5$ ,  $p < 0.01$ ) at 3 months. Pre-surgical values of bi-nasal sectors and amplitude can predict post-surgically median deviation and amplitude (Oz, 12') at 3 months with  $r^2 > 0.5$ .

**Conclusions:** Bi-nasal sectors of ganglion cell complex and visual evoked potentials P100 amplitude are efficient biomarkers of visual pathway damage for pituitary macroadenoma patients' management. Pre- surgical values of the bi-nasal sector and visual evoked potentials' amplitude could help to predict the restoration of parvocellular pathway traffic after decompression.

**Palabras claves:** macroadenoma hipofisario; biomarcadores; potencial evocado visual; complejo de células ganglionares.

**Keywords:** pituitary macroadenoma; biomarkers; visual evoked potential; ganglion cell complex.

## Introducción

Los adenomas hipofisarios son el tercer tipo más frecuente de tumor cerebral, representan el 15%; de estos, la mitad son macroadenomas hipofisarios (MAH) (>10 mm de diámetro).<sup>(1)</sup> La pérdida lenta y progresiva de la visión es uno de los principales motivos de consulta en neurooftalmología. La resonancia magnética (RM) es la prueba recomendada para identificar los MAH debido a su alta resolución, contraste de tejidos blandos, capacidad multiplanar y ausencia de radiación ionizante.<sup>(2-4)</sup> La RM identifica la presencia del MAH pero no informa sobre la magnitud de la compresión del quiasma óptico, ni de su repercusión en la función visual.<sup>(5)</sup>

El principal hallazgo neurooftalmológico del MAH es la hemianopsía bitemporal en el campo visual (CV). Este defecto no siempre es congruente, pudiendo aparecer otros escotomas que dependen de la anatomía del quiasma.<sup>(6)</sup> Los defectos del CV se detectan cuando al menos el 30-50% de las células ganglionares de la retina están dañadas.<sup>(7)</sup> El

CV es una prueba subjetiva y sus resultados dependen de la cooperación de los pacientes.

En los últimos años, los parámetros determinados por la tomografía de coherencia óptica (TCO) y el potencial evocado visual (PEV) se han utilizado como biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades neurodegenerativas.<sup>(8)</sup> La TCO evalúa la estructura de la retina, mientras que el PEV evalúa la función objetiva de la vía visual. Escasas publicaciones han explorado las asociaciones estructurales y funcionales.<sup>(9-11)</sup> .La evaluación de la función visual mediante PEV, ofrece una alternativa para la caracterización y el manejo personalizado de los pacientes con MAH.<sup>(12, 13)</sup> Los PEV eliminan la subjetividad dependiente del paciente y los factores de cooperación que afectan el CV.<sup>(12)</sup> La onda positiva P100 del PEV se considera el componente principal porque resultar fácil de identificar y es reproducible.<sup>(13)</sup> La latencia prolongada indica trastorno de la conducción y la disminución de la amplitud pérdida axonal debido a compresión o isquemia.<sup>(14, 15)</sup>

En los MAH, las amplitudes de los PEV pueden afectarse por el bloqueo de la conducción nerviosa de las fibras comprimidas. La latencia también se retrasa debido a la conducción lenta a través de segmentos de fibras nerviosas desmielinizados. En pacientes con MAH, la detección temprana de la disfunción visual puede modificar el tratamiento médico o quirúrgico y reducir la incidencia de daño irreversible.<sup>(7)</sup> Los PEV pudieran representar una extensión del examen clínico, pero aún no se realizan de forma rutinaria.<sup>(7, 12, 13)</sup>

La TCO, es una técnica asistida por ordenador, in vivo, no invasiva y sin contacto que proporciona imágenes transversales de alta resolución. La evaluación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del complejo de células ganglionares (CCG) mediante TCO se han utilizado como herramientas de diagnóstico en tumores que afectan la vía visual.<sup>(16, 17)</sup> La capacidad predictiva del grosor de la CFNR para la función visual posoperatoria ha sido confirmada por numerosas publicaciones.<sup>(18-21)</sup> Aunque se ha investigado la capacidad predictiva de los parámetros de la TCO, no se ha enfatizado en la segmentación del CCG. Publicaciones recientes apoyan su uso para evaluar la degeneración transináptica en tumores de la vía visual, pero no ha habido consenso sobre cuál es el biomarcador de elección.<sup>(20, 22)</sup> La evaluación del CCG de la retina y de

la función visual objetiva mediante PEV pudieran resultar herramientas útiles en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con MAH.

### **Objetivos**

- Describir las alteraciones de la estructura de las células ganglionares de la retina mediante TCO y la función de la vía visual empleando PEV en pacientes con MAH.
- Evaluar la relación entre dichos marcadores y sus valores predictivos de la recuperación visual.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y longitudinal con la participación de cuarenta y dos pacientes diagnosticados con MAH en el Servicio de Neurooftalmología del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" (ICORPF) desde marzo de 2017, hasta junio de 2021. La investigación se realizó según los principios establecidos en la Declaración de Helsinki 7<sup>ma</sup> revisión Brasil, 2013.<sup>(23)</sup> El Consejo Científico del ICORPF (#12/2017) y el Comité de Ética (#27/2017) aprobaron la investigación. Los pacientes y controles sanos expresaron su voluntad de participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con síntomas sugestivos de MAH. La confirmación mediante resonancia magnética (RM) y una agudeza visual mejor corregida (AVMC) mejor que 0,5 logMAR al menos en un ojo eran indispensables para realizar el campo visual 32 dinámico en el equipo Octopus y PEV a patrón. Para el estudio transversal, los controles fueron voluntarios sanos emparejados por edad y sexo, que manifestaron su disposición a participar en el estudio.

Se consideraron como criterios de exclusión: Error refractivo esférico mayor de 5D y un astigmatismo superior a 2D, pruebas de CV preoperatorias poco confiables (definidas como más del 25% de falsos positivos, falsos negativos o pérdida de fijación), enfermedades oftalmológicas del segmento anterior que impidiera el examen del fondo de ojo, enfermedad de la retina o del nervio óptico, y la no asistencia de los pacientes.

Este estudio constó de dos partes. En la primera, se excluyó de la evaluación transversal a cinco pacientes con MAH de la muestra de 42, debido a la falta de controles apropiados emparejados por edad. Se evaluaron 57 ojos de 37 pacientes con MAH preoperatorio para determinar el valor diagnóstico de los biomarcadores propuestos. Se incluyeron ambos ojos de los pacientes cuando cumplían los criterios de selección. Se recomienda utilizar los datos de ambos ojos cuando exista un bajo grado de correlación entre ojos (*Interclasss correlation*  $\leq 0,3$ ).<sup>(24)</sup>

Se seleccionaron 35 voluntarios sanos mediante emparejamiento por puntaje de propensión como controles. Dado que tenían visión normal y existía una fuerte correlación entre los ojos, se incluyó un ojo seleccionado aleatoriamente por sujeto. Tal decisión se basó en las afirmaciones de Ying et al., sobre el análisis estadístico para

datos oculares binarios correlacionados.<sup>(25)</sup> Cuando existe un alto grado de correlación entre ojos, se recomienda utilizar datos de un solo ojo, debido a que los datos aportados por el segundo ojo puede duplicar la información estadística.<sup>(24)</sup>

En segundo lugar, se realizó una evaluación longitudinal para el análisis de la recuperación visual en 61 ojos de 42 pacientes con MAH, y se excluyeron algunos ojos debido a una AVMC preoperatoria inferior a la requerida para los protocolos de PEV y CV seleccionados. La no asistencia de los pacientes a una de las consultas de seguimiento supuso una reducción del tamaño de la muestra en las evaluaciones de seguimiento.

#### Evaluación clínica

A todos los pacientes se les realizó un examen neuroftalmológico que incluyó: AVMC (Bailey-Lovie logMAR chart, Australia), visión cromática (CV, Ishihara 16 láminas, Tokio, Japón), sensibilidad al contraste (CS, Pelli Robson, NY, EE.UU.), evaluación de la presión intraocular, reflejos pupilares, biomicroscopía con lámpara de hendidura del segmento anterior y examen del fondo de ojo mediante oftalmoscopia binocular indirecta. Los campos visuales automatizados se realizaron con el perímetro Octopus 101 (32 programas, Dynamic strategy, Haag Strait, Berna, Suiza), y el parámetro de interés fue la desviación media (DM).

#### Resonancia magnética

Se realizó la RM cerebral a todos los pacientes, para evidenciar el diagnóstico de MAH. Las imágenes incluyeron cortes axiales, coronales y sagitales a 3 mm y secuencias T1, T2, Flair y Stir. Se utilizó el mismo protocolo en el seguimiento postoperatorio.<sup>(3)</sup>

#### Potenciales evocados visuales

Los PEV a patrón se obtuvieron utilizando un sistema RETI-port/scan (Roland Consult, Brandenburg, Alemania) y se registraron monocularmente siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Electrofisiología de la Visión (*ISCEV*),<sup>(26, 27)</sup> sin midriasis y con corrección refractiva óptima. Se utilizó un montaje de tres canales con electrodos occipitales en Oz, O1 y O2, electrodo frontal de referencia (Fz) y electrodo central de masa (Cz). La latencia al pico y la amplitud del componente P100 fueron registradas.<sup>(26, 28)</sup>

#### Tomografía de coherencia óptica

Se realizó TCO (Cirrus-5000, Carl Zeiss Meditec, California, EE.UU). En cada individuo se realizaron tres escaneos utilizando dos protocolos de adquisición estándar: cubo macular (exploraciones de 512 × 128 líneas) y cubo de disco óptico (exploraciones de 200 × 200 líneas). Para el análisis de la calidad de las imágenes sólo se incluyeron exploraciones con intensidad de señal superior a 6 unidades. Parámetros como el grosor de la CFNR y el grosor global del GCC se obtuvieron mediante dos algoritmos de segmentación automática y se expresaron en micrómetros (mm). El grosor GCC global se obtuvo como la media de los grosores en diferentes localizaciones alrededor del centro foveal, como temporal-superior, superior, nasal-superior, nasal-inferior, inferior, temporal-inferior y global. La CFNR también se midió globalmente y en cuatro localizaciones peripapilares (temporal, superior, nasal e inferior). Los sectores bi-nasales del CCG se definieron como la media de los sectores inferonasal y superonasal.

#### Evaluación postoperatoria

Una vez confirmado el diagnóstico, todos los pacientes fueron remitidos al Centro Nacional de Mínimo Acceso de La Habana, Cuba, donde se realizó la cirugía transesfenoidal para la extirpación del tumor. Los pacientes fueron reevaluados a los tres y doce meses después de la cirugía. Se utilizó el mismo protocolo preoperatorio con fines predictivos.

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en una interfaz de trabajo R Studio versión 1.4.1717 con el programa estadístico R versión 3.6.3 de 2020-02-29 y Python versión 3.8. Para la distribución de normalidad de los datos y la prueba de homoscedasticidad, se utilizaron los paquetes "nortest" (prueba de Shapiro-Wilk para hasta 50 muestras de datos y prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras mayores) y "car" (prueba de Levene). Generalmente, se realizaron pruebas no paramétricas. Las correlaciones entre ojos se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon. El emparejamiento se realizó con el programa por puntaje de propensión. Los resultados se presentan utilizando el "ojo" como unidad de análisis. Se realizaron pruebas de Spearman para identificar asociaciones entre parámetros con fines predictivos. Para integrar las medidas de ambos ojos, es decir, los individuos como unidad de análisis, se utilizó la versión 1.3-2 del paquete de ecuaciones de estimación generalizada (GEE). El cual evalúa relaciones

lineales asumiendo errores distribuidos normalmente para medidas dependientes continuas y regresión logística con errores binomiales para medidas dependientes dicotómicas.<sup>(25, 29)</sup> Pandas, NumPy, SciPy y statsmodels.api se ejecutaron para la gestión de datos y el análisis estadístico, mientras que matplotlib.pyplot y seaborn se utilizaron para el diseño de los gráficos.

## Resultados

### Estudio transversal

#### Características de los sujetos en el momento preoperatorio

Para estimar el valor diagnóstico de los biomarcadores propuestos, la muestra incluyó 57 ojos de 37 pacientes con MAH y 35 ojos de 35 controles sanos. La distribución por edad y sexo fue de  $50,8 \pm 11,4$ , 21 mujeres/16 hombres, para los pacientes con MAH, y de  $50,5 \pm 11,6$ , 21 mujeres/14 hombres, para los controles (**Tabla 1**). Sólo se utilizó un ojo por individuo del grupo control debido a la elevada correlación entre ojos. Dado que no existía correlación en los pacientes con MAH, se incluyeron ambos ojos cuando estaban disponibles.

#### Examen clínico

La DM del CV es la media de todos los defectos locales de la sensibilidad retiniana. Este parámetro no está relacionado con la edad, y los valores normales se encuentran en el intervalo de  $0 \pm 2$  dB, en el 90% de los CV normales. En pacientes con MAH y defecto de CV, los valores de DM superan los 3 dB. Las estadísticas descriptivas del CV y la psicofísica visual se resumen en la **Tabla 1**. La DM de los pacientes con MAH en el examen preoperatorio ( $10,8 \pm 7,0$ ) fue superior a los valores de los controles ( $-2,1 \pm 1,6$ ),  $p < 0,001$ . La AVMC, VC, SC 1m y SC 3m también fueron significativamente diferentes ( $p < 0,001$ ).

#### Potenciales evocados visuales

Las amplitudes de los PEV en Oz para todas las frecuencias espaciales del estímulo disminuyeron significativamente en los pacientes con MAH en comparación con los controles (Oz-60':  $4,2 \pm 2,4$  frente a  $14,5 \pm 5$  mV; Oz-20':  $3,9 \pm 2,8$  frente a  $16,0 \pm 5,0$  mV; Oz-12':  $3,7 \pm 3,1$  frente a  $16,0 \pm 7,0$  mV,  $p < 0,001$ ). La latencia en Oz sólo se prolongó para 60' ( $p < 0,001$ ) y 20' ( $p < 0,01$ ). **La Tabla 1** incluye el resultado de la estadística descriptiva significativa de los PEV en Oz, O1 y O2.

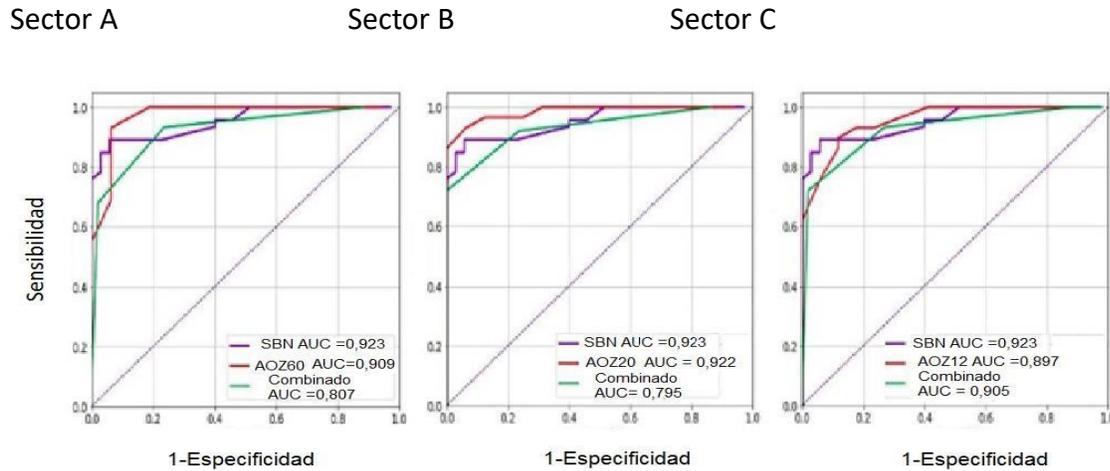
**Tabla 1. Evaluación neurooftalmológica.** Los valores corresponden a 57 ojos de 37 pacientes con macroadenoma hipofisario prequirúrgico y 35 ojos de 35 controles. Se muestran los valores de P relacionados con la comparación de controles sanos y pacientes.

Parámetros (unidades)		Controles		Pacientes MAH		Valor P Student Test	AUC	Coeficiente GEE	
		N (ojos)	Media ± DE	N (ojos)	Media ± D			OI	OD
DM (dB)		28	-2,1 ± 1,6	55	10,8 ± 7,0	8,5 x 10 <sup>-12**</sup>	0,94	2,2	1,7
AVMC (VAR/LogMAR)		27	98 ± 4 / <b>0</b>	52	83 ± 19 / <b>0,4</b>	3,4 x 10 <sup>-7***</sup>	0,83	-2,5	-2,6
VC			21 ± 0	57	11 ± 8	9,6 x 10 <sup>-10*</sup>	0,90	-5,9	-4,8
SC 1m			1,50 ± 0,30	54	1,0 ± 0,4	5,6 x 10 <sup>-8**</sup>	0,86	-1,0	-3,4
SC 3m			1,50 ± 0,15	29	1,0 ± 0,4	1,6 x 10 <sup>-10**</sup>	0,93	-2,2	-2,0
PEV Latencia (ms)	OZ-60'	16	106 ± 5	29	119 ± 16	7,7 x 10 <sup>-5***</sup>	0,86	2,1	0,1
	OZ-20'		111 ± 7		122 ± 14	1,8 x 10 <sup>-3**</sup>	0,72	1,2	0,2
	OZ-12'		120 ± 10		126 ± 14	9,6 x 10 <sup>-2</sup>	0,65	0,3	0,6
	O1-60'		107 ± 8		121 ± 18	6,3 x 10 <sup>-4***</sup>	0,81	0,7	1,0
	O1-20'		111 ± 10		123 ± 15	4,4 x 10 <sup>-3**</sup>	0,66	0,9	-0,0
	O1-12'		116 ± 13		127 ± 16	1,4 x 10 <sup>-2*</sup>	0,72	1,1	-1,0
	O2-60'		109 ± 7		120 ± 16	4,4 x 10 <sup>-3**</sup>	0,76	1,3	-0,1
	O2-20'		110 ± 8		121 ± 15	2,1 x 10 <sup>-2*</sup>	0,71	1,1	-0,3
	O2-12'		114 ± 9		122 ± 27	1,5 x 10 <sup>-2*</sup>	0,72	1,0	-0,4
PEV Amplitud (µV)	OZ-60'	16	14,5 ± 4,7	29	4,2 ± 2,4	2,8 x 10 <sup>-7***</sup>	0,84	-1,5	-4,1
	OZ-20'		15,6 ± 5,1		3,9 ± 2,8	1,4 x 10 <sup>-10**</sup>	0,86	-1,6	-4,2
	OZ-12'		15,7 ± 7,2		3,7 ± 3,1	2,2 x 10 <sup>-7***</sup>	0,84	-3,0	-1,4
	O1-60'		10,8 ± 2,9		3,5 ± 2,2	6,0 x 10 <sup>-10**</sup>	0,85	-3,3	-0,9
	O1-20'		11,8 ± 3,4		3,0 ± 2,0	6,9 x 10 <sup>-8***</sup>	0,87	-1,8	-0,4
	O1-12'		11,6 ± 4,9		4,0 ± 6,4	6,2 x 10 <sup>-7***</sup>	0,93	-13,6	-3,7
	O2-60'		10,9 ± 4,1		3,6 ± 2,1	4,4 x 10 <sup>-7***</sup>	0,89	-6,1	-0,1
	O2-20'		11,4 ± 3,7		2,8 ± 1,8	1,4 x 10 <sup>-11**</sup>	0,87	-0,6	-0,6
	O2-12'		11,0 ± 4,9		2,8 ± 2,0	1,6 x 10 <sup>-9***</sup>	0,91	-0,5	-3,0
TCO CFNR (µm)	CFNR global	35	101 ± 11	46	81 ± 15	1,3 x 10 <sup>-9***</sup>	0,79	-1,1	-1,4
	ST		64 ± 11		51 ± 10	5,3 x 10 <sup>-7***</sup>	0,80	-0,6	-1,9
	SS		122 ± 13		101 ± 25	1,5 x 10 <sup>-4***</sup>	0,72	-0,9	-0,7
	SN		82 ± 12		64 ± 13	2,7 x 10 <sup>-8***</sup>	0,83	-1,6	-0,6
	SI		134 ± 19		107 ± 24	2,1 x 10 <sup>-7***</sup>	0,78	-0,6	-1,3
TCO CCG (µm)	CCG global	35	85 ± 5	46	67 ± 12	1,9 x 10 <sup>-10**</sup>	0,86	-1,5	-2,0
	ODS1/OIS3		85 ± 6		71 ± 12	3,7 x 10 <sup>-7***</sup>	0,80	-0,1	-3,6
	ODS2/OIS2		85 ± 5		64 ± 12	2,6 x 10 <sup>-10**</sup>	0,86	-1,9	-2,2
	ODS3/OIS1		86 ± 5		62 ± 13	4,8 x 10 <sup>-11**</sup>	0,87	-2,8	-0,9
	ODS4/OIS6		85 ± 5		60 ± 13	1,8 x 10 <sup>-12**</sup>	0,93	-4,4	-0,8
	ODS5/OIS5		84 ± 6		67 ± 12	1,3 x 10 <sup>-9**</sup>	0,87	-0,5	-2,5
	ODS6/OIS4		86 ± 6		76 ± 13	7,9 x 10 <sup>-5***</sup>	0,67	1,8	-6,2
	SBN		87 ± 6		61 ± 13	4,6 x 10 <sup>-12**</sup>	0,92	-2,0	-2,1

Leyenda, PEV- Potenciales evocados visuales, TCO-Tomografía de Coherencia Óptica, DM: Desviación Media, AVMC- Agudeza Visual Mejor Corregida, VC: Visión de Color, SC 1m: Sensibilidad al Contraste a 1m, SC 3m: Sensibilidad al Contraste a 3m, CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina, CCG-Complejo de Células Ganglionares, O1, O2, Oz: Derivaciones, 60'-20'-12': Frecuencias espaciales, OD-Ojo derecho, OI-Ojo izquierdo, AUC-Area Under Curve (Recipient Operating Curve).

Tomografía de coherencia óptica

El CCG global y los sectores binasales disminuyeron significativamente en el grupo de MAH en comparación con los controles ( $67 \pm 12$  frente a  $85 \pm 5$  mm, y  $61 \pm 13$  frente a  $87 \pm 6$  mm,  $p < 0,001$ ). **La tabla 1** resume las estadísticas descriptivas de los parámetros de la TCO. El valor diagnóstico de los biomarcadores propuestos se presenta en la **Tabla 1**, y las curvas ROC de los parámetros propuestos se muestran en la **Figura 1**.



Análisis		PEV	PEV	PEV
Bootstrap	SBN	Amplitud	Amplitud	Amplitud
Valor P		60'	20'	12'
SBN	-	0,002**	0,000***	0,002**
Combinada 60'	0,129	0,062	-	-
Combinada 20'	0,201	-	0,157	-
Combinada 12'	0,017*	-	-	0,002**

**Figura 1. Recipient Operating Curve y análisis de Bootstrap con 10 000 iteraciones, en el momento prequirúrgico.** Amplitudes de los potenciales evocados visuales en la derivación Oz vs. sectores binasales del complejo de células ganglionares y la combinación de ambos. Se muestran los valores de P obtenidos para los SBN: sectores binasales del complejo de células ganglionares. PEV: potenciales evocados visuales. Sector A. Amplitud Oz a 60', Sector B. Amplitud Oz a 20'. Sector C. Amplitud Oz a 12' P: nivel de significación estadística. \*\*\* :  $p < 0,001$ , \*\* :  $p < 0,01$ , \* :  $p < 0,05$ .

### Estudio longitudinal

Los 61 ojos incluidos en el grupo de 42 de pacientes con MAH (23 pacientes de sexo femenino/19 pacientes de sexo masculino) se analizaron en el estudio de seguimiento. Cuarenta y cuatro ojos fueron evaluados a los 3 meses y 30 ojos a los 12 meses en el posoperatorio debido a la no asistencia de los pacientes a una de las consultas de seguimiento (**Tabla 2**).

#### Examen clínico

Los principales resultados de la evaluación neurooftalmológica de seguimiento del grupo de MAH se resumen en la Tabla 2. La DM se redujo significativamente a los 3 meses posquirúrgicos ( $p$  0-3 meses  $< 0,05$ ), y un año después, el valor medio alcanza la mitad de la prequirúrgica ( $p$  0-12 meses  $< 0,01$ ). La mejora de la AVMC se apreció al año de la cirugía ( $84 \pm 18$  frente a  $93 \pm 10$  VAR,  $p$  0-12 meses  $< 0,05$ ), mientras que el CV, la SC a 1m y 3m permanecen estadísticamente invariables.

#### Potenciales visuales evocados

La amplitud P100 de los PEV preoperatorios en Oz mejoró significativamente para todas las frecuencias espaciales y derivaciones a los 12 meses de la cirugía ( $0,001 < p$  0-12 meses  $< 0,05$ ). La latencia mejoró significativamente sólo en una derivación (Oz) para las frecuencias espaciales de 60' y 12' a los 12 meses ( $p < 0,05$ ) (**Tabla 2**).

#### Tomografía de coherencia óptica

La TCO evidenció que el CCG global sigue disminuyendo en el posoperatorio (línea de base;  $67 \pm 11$ , 3 meses;  $62 \pm 10$ , y 12 meses:  $61 \pm 12$ ;  $p$  0-3 meses  $< 0,05$ ,  $p$  0-12 meses  $< 0,05$ ), así como los sectores binasales del GCC (línea de base;  $61 \pm 12$ , 3 meses;  $56 \pm 11$ , 12 meses;  $55 \pm 17$ ;  $p$  0-3 meses  $< 0,05$ ,  $p$  0-12 meses  $< 0,01$ ) también. La CFNR mostró una reducción significativa a los 3 y 12 meses en comparación con la evaluación preoperatoria ( $p$  0-3 meses  $< 0,05$  y  $p$  0-12 meses  $< 0,01$ ) (**Tabla 2**).

#### Relación estructura-función

Los principales parámetros analizados para la estructura retiniana incluyeron el CCG global, el segmentado y la CFNR. La función visual se evaluó mediante la DM del campo visual (función subjetiva) y las amplitudes de los PEV (función objetiva). Se evidencia las

asociaciones significativas entre los parámetros analizados. Hubo una asociación significativa entre la DM del campo visual y la amplitud del PEV a los 12 meses de la cirugía en Oz en todas las frecuencias espaciales, siendo la más fuerte a 12' ( $\rho = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ). La DM del campo visual mostró también asociación significativa con el CCG global y los sectores binasales del CCG a los tres meses ( $\rho = 0,59$  y  $\rho = 0,57$ ,  $p < 0,01$ ). Además, la amplitud del PEV en Oz a 12' se asoció significativamente con el CCG global y los sectores binasales del CCG a los tres meses ( $\rho = 0,74$  y  $\rho = 0,71$ ,  $p < 0,01$ ). La CFNR no mostró asociación con los parámetros funcionales ( $\rho = 0,1$ ,  $p = 0.152$ ).

Se estimó el valor predictivo del CCG global, de los sectores binasales del CCG, y la amplitud del PEV en Oz en la recuperación de la visión de los pacientes con MAH (**Figura 2**). Las amplitudes de los PEV prequirúrgicas a 12' y 20' se correlacionaron fuertemente con los valores de amplitud del PEV correspondientes, determinados a los 3 meses posquirúrgicos ( $\rho > 0,89$ ), mientras que fue moderada al año ( $\rho > 0,54$ ) (**Sección A**). Los valores prequirúrgicos del CCG global y de los sectores binasales mostraron correlaciones de moderadas a fuertes ( $\rho > 0,6$ ) con los valores posquirúrgicos de la amplitud del PEV a 12' (**Sección B**).

#### TABLA3

Teniendo en cuenta las asociaciones, se obtuvieron funciones de predicción a partir de las curvas mejor ajustadas (**Figura 3**). La amplitud de los PEV en Oz a 12' preoperatorio podía determinar la DM del campo visual a los 3 meses mediante  $Y = 23 e^{-0,8x}$  con  $r^2 = 0,62$  (**Sector A**). El CCG global preoperatorio podría predecir amplitud del PEV en Oz a 12' a los tres meses como  $Y = 0,14 x - 8,4$  con  $r^2 = 0,54$  (**Sector B**). Los sectores binasales prequirúrgicos podría estimar la amplitud del PEV en Oz a 12' a los tres meses por  $Y = 0,21 x - 9,1$  con  $r^2 = 0,73$  (**Sector C**).

#### TABLA4

### Discusión

El presente estudio demostró la importancia de la amplitud de la onda P 100 del PEV en asociación con el grosor de los sectores binasales del CCG para el diagnóstico precoz de la compresión de la vía visual en el MAH, así como para monitorizar y predecir la

recuperación visual tras la cirugía. Las fortalezas de esta investigación radican en la homogeneidad y tamaño de la muestra, el alto porcentaje de pacientes que asistieron a las evaluaciones posquirúrgicas, la inclusión de ambos ojos para el análisis, debido a que se demostró matemáticamente la independencia entre ojos, y la integración de los datos en individuo como unidad de análisis mediante GEE.

#### Estudio transversal:

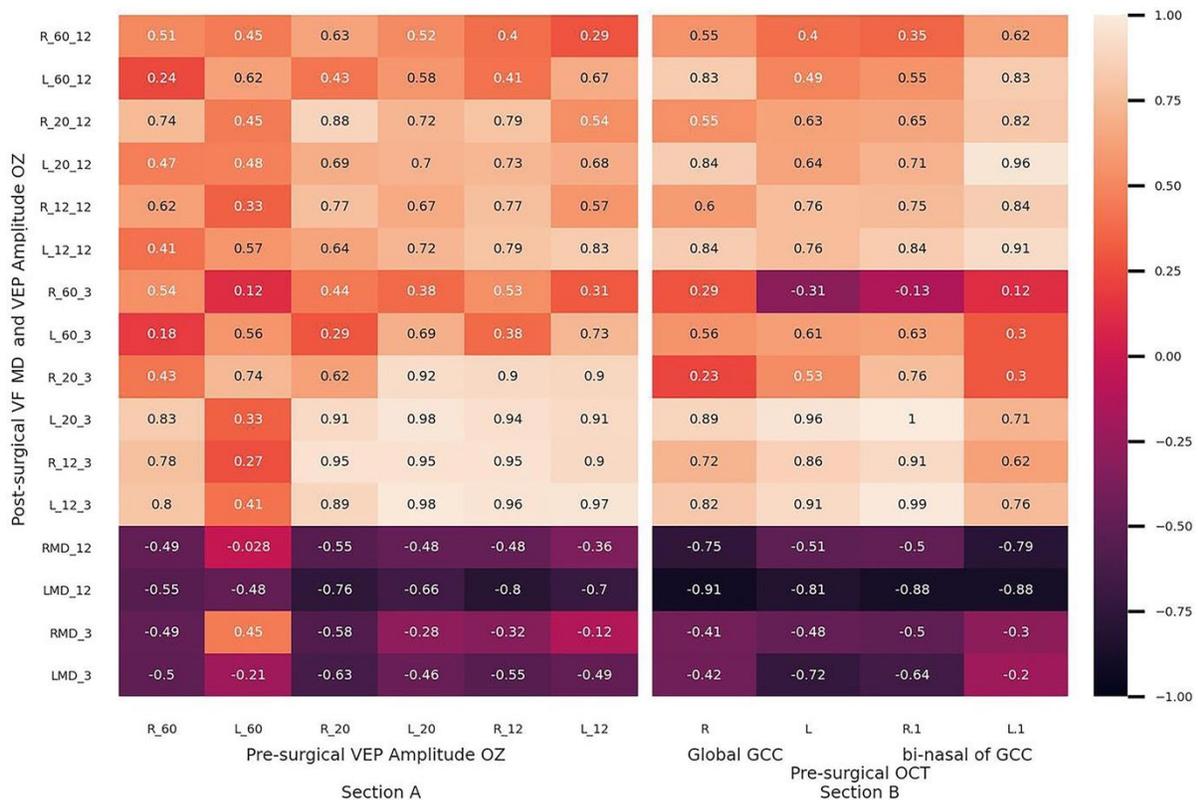
Algunos autores han descrito que la pérdida de visión cromática está fuertemente asociada a los defectos del CV por compresión del quiasma.<sup>(30-33)</sup> Slatkeviciene *et al.* (2016) informaron que la SC es aproximadamente 2,4 veces menor en sujetos con MAH que en individuos sanos.<sup>(34)</sup> En el presente estudio, la AVMC, VC, SC a 1m y 3m fueron diferentes entre los pacientes con MAH y los controles ( $p < 0,001$ ). Cinco pacientes no mostraron defectos del CV en el examen prequirúrgico, lo que coincide con lo descrito por otros autores.<sup>(19, 35, 36)</sup> En el resto de los pacientes con MAH y defectos del CV (88%), la DM fue un parámetro confiable para detectar daño compresivo.<sup>(37, 38)</sup>

Los neurooftalmólogos abordan la sospecha de MAH por signos y síntomas mediante la evaluación de varios parámetros utilizando pruebas estructurales y funcionales. La RM identifica la presencia de una masa anormal en la región selar, pero no permite medir de forma cuantificable el daño de las fibras nerviosas ni la función visual. El diagnóstico del MAH se confirma mediante la evaluación anatomopatológica de los tumores extirpados quirúrgicamente. Entre las pruebas funcionales, los PEV se han utilizado ampliamente en relación con la latencia, que refleja la velocidad de conducción a lo largo del segmento desmielinizado de las fibras nerviosas.

Estudios anteriores han considerado la latencia de la onda P100 del PEV como un marcador diagnóstico de cambios funcionales tempranos antes de la aparición de otras características clínicas en los MAH.<sup>(13)</sup> La amplitud del PEV ha sido escasamente explorada.<sup>(7)</sup> En el presente estudio, la amplitud de la onda P 100 del VEP, discriminó entre pacientes con MAH y controles. El análisis GEE evidenció una probabilidad de 2,5 veces de ser clasificado como paciente con MAH cuando los individuos muestran una amplitud del PEV disminuida, signos y síntomas clínicos típicos. El análisis Bootstrap reveló que la amplitud de la P100 era un parámetro más confiable que la latencia a 60' y

12' (AUC Amplitud 60' de 0,909 frente a AUC Latencia 60' 0,860,  $p = 0,049$  y AUC Amplitud 12' 0,897 frente a AUC Latencia 12' 0,648  $p = 0,021$ ), para el diagnóstico del MAH.

El uso de la CFNR peripapilar medida por TCO y la segmentación del grosor macular para cuantificar la pérdida axonal se ha documentado previamente en lesiones compresivas del quiasma, así como las asociaciones entre el adelgazamiento de la CFNR, el CCG y el campo visual.<sup>(18, 19, 39, 40)</sup> Además, Yum *et al.*, (2016) evidenciaron la capacidad diagnóstica del CCG global para detectar cambios estructurales retinianos tempranos por la compresión del quiasma MAH, en la que seleccionaron el ojo peor como unidad de análisis y detectaron que el sector superonasal del CCG mostraba una tasa de detección estadísticamente significativa en el grupo con MAH. En dichas investigaciones, el AUC relacionado con los sectores inferonasal y superonasal de los grosores del CCG fue mejor que los grosores globales del CCG para discriminar entre la MAH preperimétrico y los controles.<sup>(35)</sup> En el presente estudio, el análisis bootstrap confirmó los hallazgos de Agarwal *et al.*, y Tieger *et al.*, debido a que el CCG fue un parámetro más confiable que la CFNR (AUC GCC 0,858 frente a AUC RNFL 0,781,  $p = 0,018$ ).<sup>(19, 41)</sup> Además, los sectores binasales del CCG fueron el biomarcador más útil para el diagnóstico del MAH (AUC bi-nasal de GCC 0,923 frente a AUC ST de CFNR 0,798,  $p = 0,045$  y AUC bi-nasal 0,923 frente a AUC GCC 0,858,  $p = 0,023$ ). La GEE reveló una probabilidad 2 veces mayor de ser un paciente con MAH cuando los signos y síntomas están presentes y el grosor del CCG está reducido, particularmente en las áreas binasales del CCG.



**Figura 2**

Los diagramas térmicos muestran valores rho de las correlaciones de Spearman entre los parámetros prequirúrgicos y posquirúrgicos. (Sección A) Amplitud del potencial evocado visual prequirúrgico: amplitud Oz vs. desviación mediana del campo visual posquirúrgico y amplitud del potencial evocado visual en Oz a los 3 y 12 meses. (Sección B) Complejo de células ganglionares y sectores binasales prequirúrgicos vs. desviación mediana del campo visual posquirúrgico y la amplitud en Oz del potencial evocado visual a los 3 y 12 meses. OI: ojo izquierdo, OD: ojo derecho. SBN del CCG: sectores binasales del complejo de células ganglionares.

### Estudio longitudinal

La recuperación visual tras la cirugía transesfenoidal se produce en varias fases. La mejoría inicial puede durar desde unos minutos hasta unos días. Los cambios significativos adicionales pueden continuar durante meses. No existe consenso entre los clínicos sobre la frecuencia con la que debe realizarse el seguimiento posoperatorio de los pacientes con MAH. Algunos autores sugieren un seguimiento con RM cada 1-2 años.<sup>(22)</sup> Los estudios de seguimiento de MAH revisados en la literatura tienen varias limitaciones: (i) El número de sujetos que acuden a la consulta es bastante reducido, (ii) no hay consenso respecto al momento de la evaluación, y (iii) existe una variabilidad

significativa en la selección de pruebas y biomarcadores.<sup>(12, 19, 20, 41)</sup> En el presente estudio, hubo diferencias significativas para la AVMC entre los exámenes prequirúrgicos y a los 12 meses ( $p < 0,05$ ), y Taghvaei *et al.*, informaron resultados similares, en la evaluación a los 3 meses; por el contrario, Wang *et al.*, no encontraron diferencias después de un seguimiento de 2 años.<sup>(12, 20)</sup>

La DM del campo visual ha sido evaluada para estimar la recuperación visual por grupos de autores. Wang *et al.*, (2020) evaluaron a pacientes con varios tipos de lesiones que comprimían el quiasma óptico y encontraron diferencias tan pronto como, a las seis semanas de la cirugía, pero ninguna diferencia con las evaluaciones posteriores. Los valores prequirúrgicos de VC y SC, en la investigación que se presenta, fueron similares a los del informe de Wang *et al.* La recuperación posquirúrgica no mejora entre los tres y los doce meses.

Taghvaei *et al.*, (2019) clasificaron el PEV como una prueba auxiliar cuantitativa y objetiva útil para evaluar las mejoras visuales posoperatorias en pacientes con MAH, pero no encontraron un aumento significativo de la amplitud a los 3 meses después de la cirugía. Los autores reconocieron como limitaciones de dicho estudio: el pequeño tamaño de la muestra y la falta de evaluación visual estructural. La presente investigación evidenció una recuperación significativa del tráfico magnocelular y parvocelular 12 meses después de la cirugía y la utilidad de la amplitud del PEV en cada derivación (O1, O2 y Oz) y frecuencia espaciales de estímulo (60', 20' y 12'), como biomarcador para evaluarla. Danesh-Meyer *et al.*, describieron mejores resultados visuales en pacientes con un grosor de la CFNR prequirúrgico superior a 80 mm.<sup>(39)</sup> Tieger *et al.*, (2017) y Blanch *et al.*, (2018) evaluaron el CCG global como posible marcador de descompresión quirúrgica. Tieger *et al.*, describieron la persistencia del daño en el sector nasal al año de seguimiento en ocho pacientes.<sup>(19)</sup> Otros autores también informaron del adelgazamiento de la CFNR y el CCG.<sup>(42-44)</sup>

Los resultados presentados en la Tabla 2 concuerdan con los hallazgos antes mencionados, la CFNR global y, en menor grado, el CCG siguen disminuyendo después de la cirugía ( $p < 0,05$ ). Podría interpretarse que la función visual mejora a pesar de la falta de recuperación del grosor del CCG porque la lesión compresiva bloquea la transmisión de impulsos en los axones del nervio óptico que aún no han sido destruidos.

Después de la descompresión, la transmisión nerviosa se puede restaurar en aquellos axones que sobrevivieron a la lesión sostenida, pero todavía un subconjunto de células ganglionares entrará en apoptosis.<sup>(45, 46)</sup>

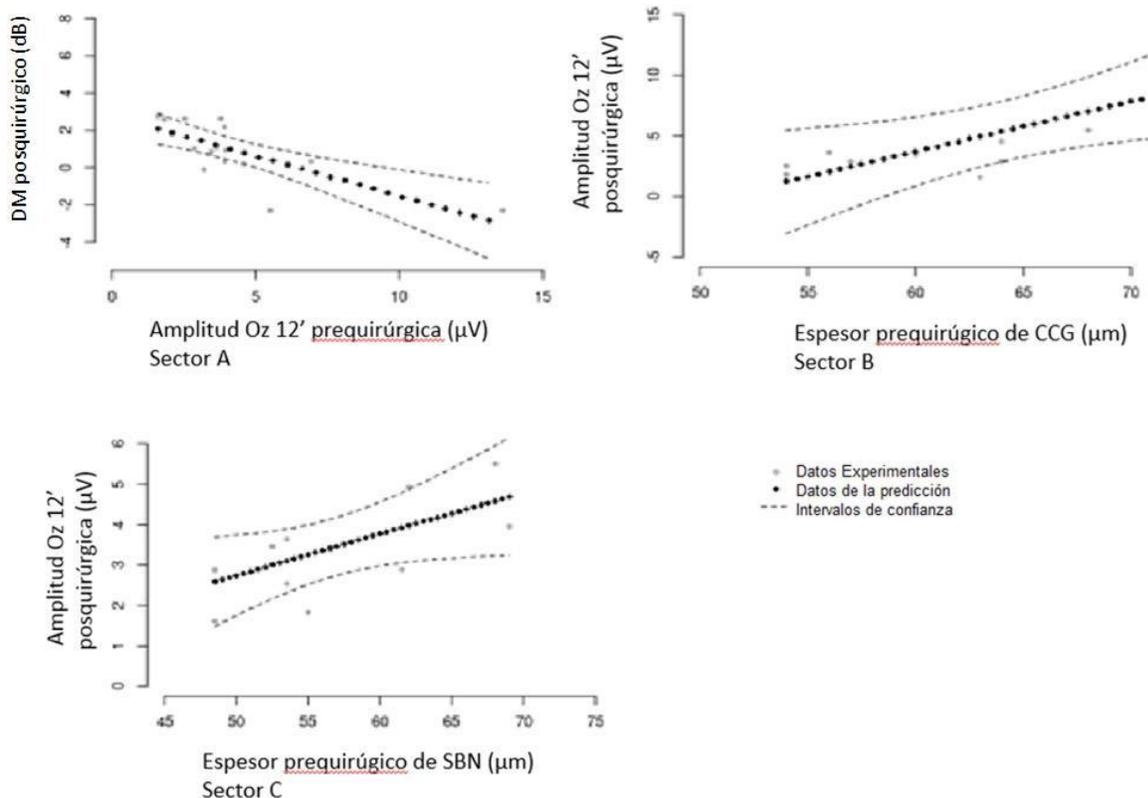
Varios autores han sugerido que el adelgazamiento de la CFNR podría ser un indicador de atrofia del nervio óptico secundaria a la compresión, pero no implica que se hayan perdido células ganglionares.<sup>(39, 42, 43)</sup> La muerte de las células ganglionares de la retina se produce tras una lesión axonal y parece depender del inicio de la apoptosis debido al fallo de los mecanismos neuroprotectores.<sup>(45, 47)</sup> Las células de la retina interactúan estrechamente entre sí y la muerte de una sola célula libera glutamato que desencadena una cascada excitotóxica, lo que resulta en la producción de óxido nítrico y la desregulación de otros metabolitos que afectan a la supervivencia de las células circundantes.<sup>(46)</sup> En el presente estudio, el grosor global del CCG disminuyó con el tiempo; dicha reducción fue menos significativa que el adelgazamiento de la CFNR, lo que concuerda con el estudio de Salah.<sup>(43)</sup> El aumento de la amplitud del PEV tras la descompresión que resultó en el desbloqueo del tráfico axonal fue más significativo que la variación estructural, por lo que la electrofisiología detectó la recuperación de la visión mejor que la TCO.

Relación estructura-función y predicción de la recuperación visual.

Pocos grupos han explorado las asociaciones entre marcadores estructurales y funcionales prequirúrgicos en pacientes con MAH. *Sousa et al.*, compararon los parámetros de los PEV multifocales y el volumen macular mediante TCO. Sus hallazgos indicaron una correlación moderada entre las amplitudes con el volumen macular y el grosor peripapilar de la CFNR. Este estudio tuvo la limitación del número relativamente pequeño de pacientes incluidos (27 ojos/21 pacientes) y que el PEV multifocal es una técnica bastante laboriosa.<sup>(48)</sup> *Tieger et al.*, informaron de asociaciones entre la CFNR y el CCG con la DM, pero fueron muy discretas ( $r^2 = 0,15$  y  $0,25$ ).<sup>(19)</sup> *Taghvaei et al.*, (2019) informaron que la latencia y la amplitud de la onda P100 del PEV se correlacionaron significativamente con la puntuación de la perimetría automática estática y la AVMC.<sup>(12)</sup> En el presente estudio, los parámetros estructurales se asociaron con los funcionales 3 meses después de la cirugía. Además, se obtuvieron correlaciones significativas entre la amplitud del PEV en Oz y la DM en la evaluación de 12 meses.

Es importante predecir si los pacientes tienen más probabilidades de obtener resultados visuales favorables, debido a que esto podría ayudar a tomar decisiones sobre la intervención quirúrgica. Múltiples informes que utilizan análisis multivariados han demostrado que la edad y el tamaño del tumor no son predictores visuales significativos.<sup>(49-51)</sup> Ni Agarwal *et al.*, ni Tieger *et al.*, pudieron analizar estadísticamente la capacidad predictiva de los parámetros de la TCO en la estimación de la recuperación visual debido al número limitado de pacientes (cinco y ocho ojos, respectivamente) que asistieron al seguimiento.<sup>(19, 41)</sup>

Poczos *et al.*, (2022) evaluaron el valor predictivo de la amplitud de los PEV prequirúrgica y el grosor del CCG para estimar la DM de la perimetría a los seis meses posquirúrgicos tras descompresión en una muestra heterogénea (16 pacientes); el CCG mostró una asociación moderada con la DM ( $\rho = 0,63$ ,  $p < 0,01$ ), pero no se encontró asociación con la amplitud de los PEV ( $\rho = 0,26$ ,  $p > 0,05$ ). No existe consenso en la literatura sobre qué medir y cuándo debe hacerse. En el presente estudio, como se ha indicado, la TCO y el CV deben realizarse antes de la cirugía y a los tres meses. Pocos autores han utilizado los PEV para monitorizar la recuperación visual posquirúrgica sin éxito porque los periodos de seguimiento eran más cortos que en el presente estudio. Las amplitudes de los PEV deben evaluarse antes de la cirugía para predecir la recuperación a corto plazo (tres meses), pero además se observa una recuperación significativa y objetiva de la función visual después de doce meses.



**Figura 3. Valor predictivo de los biomarcadores de estructura y función en la recuperación de la función visual de los pacientes con macroadenoma hipofisario.** Amplitud Oz 12' prequirúrgica (X) vs. DM tres meses (Y),  $Y = 23 e^{-0,8 x}$ ;  $r^2 = 0,62$  (Sector A). CCG prequirúrgico (X) vs. Amplitud Oz 12' tres meses (Y);  $Y = 0,14 x - 8,4$ ;  $r^2 = 0,54$  (Sector B). Sectores binasales prequirúrgico (X) vs. Amplitud Oz 12' tres meses (Y);  $Y = 0,21 x - 9,1$ ;  $r^2 = 0,73$  (Sector C).

En las investigaciones previas, no se han comunicado ecuaciones para la estimación de la restauración de la función en la vía visual. Así, teniendo en cuenta la asociación evidenciada en los mapas térmicos (**Figura 2**), se calcularon las curvas de mejor ajuste para la predicción de la función subjetiva y objetiva (**Figura 3**) con  $0,54 < r^2 < 0,74$ . Estos resultados sugieren que los sectores binasales prequirúrgicos y la amplitud de los PEV podrían predecir la recuperación visual a corto plazo. La predicción de los resultados visuales posquirúrgicos permite al médico realizar un asesoramiento personalizado. Por lo tanto, los pacientes podrán planificar con respecto al trabajo, la familia y las rutinas sociales.

### Conclusiones y recomendaciones

Los sectores binasales del complejo de células ganglionares medidos por TCO y la amplitud de la onda P100 de los PEV son biomarcadores eficientes en detectar la pérdida axonal y por consiguiente en el diagnóstico de pacientes con MAH. La amplitud de la onda P 100 es útil para monitorizar la evolución de los pacientes. Los valores prequirúrgicos del CCG global, los sectores binasales y la amplitud de la onda P 100 del PEV en Oz están fuertemente asociados con los valores posquirúrgicos de la amplitud de los PEV y la DM del campo visual. Los datos prequirúrgicos relacionados con estos biomarcadores podrían ayudar a predecir el restablecimiento del tráfico de la vía parvocelular tras la descompresión. Se han obtenido ecuaciones para estimar la recuperación visual cuya validación está en curso y podrían mejorar los protocolos personalizados de toma de decisiones.

### **Contribución de los autores**

OHE y EBCL concibieron, diseñaron y realizaron el estudio. MJPB y HGD realizaron todos los análisis estadísticos. OHE, JGG y DLF recopilaron los datos. IPD y HGD revisaron el diseño y la interpretación de los datos. OHE redactó la primera versión del manuscrito. ECL editó la versión final del manuscrito. Todos los autores contribuyeron a la revisión del manuscrito y aprobaron la versión presentada.

### **Agradecimientos**

Agradecemos a los neurocirujanos Luis Alonso Fernández y Tania Leyva Mastrapa su excelente desempeño y a los optometristas: Diamara Ferro Hernández, Juliet González Medina, Vilma Salazar Gil y René Llánes Rodríguez por su asistencia técnica. También agradecemos el apoyo y los consejos de los Doctores en Ciencia Marcelino RíoTorres, Raúl Hernández Silva. Estamos profundamente agradecidos a todos los pacientes y voluntarios sanos que aceptaron participar en esta investigación.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *Jama*. 2017;317(5):516-24.
2. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the pituitary: Recent advances. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(Suppl3):S216.
3. Gadelha MR, Barbosa MA, Lamback EB, Wildemberg LE, Kasuki L, Ventura N. Pituitary MRI standard and advanced sequences: role in the diagnosis and characterization of pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021.
4. Pihl-Jensen G, Wanscher B, Frederiksen JL. Predictive value of optical coherence tomography, multifocal visual evoked potentials, and full-field visual evoked potentials of the fellow, non-symptomatic eye for subsequent multiple sclerosis development in patients with acute optic neuritis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(3):391-400.
5. Castro Revollo M, Contreras Molina F. Resonancia magnética en adenomas de hipófisis. *Revista Médica La Paz*. 2012;18(2):27-33.
6. Racette L, Fischer M, Bebie H, Holló G, Johnson C, Matsumoto C. Visual field digest: A guide to perimetry and the Octopus perimeter. *Köniz, Switzerland: Haag-Streit AG*. 2016;289.
7. Lachowicz E, Lubiński W. The importance of the electrophysiological tests in the early diagnosis of ganglion cells and/or optic nerve dysfunction coexisting with pituitary adenoma: an overview. *Documenta Ophthalmologica*. 2018;137(3):193-202.
8. Mendoza-Santiesteban CE, Hedges III TR, Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod F, Kaufmann H. Selective retinal ganglion cell loss in familial dysautonomia. *Journal of neurology*. 2014;261(4):702-9.
9. Costello F, Burton JM. Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis? *Eye and brain*. 2018;10:47.
10. Kim N-H, Kim HJ, Park C-Y, Jeong KS, Cho J-Y. Optical coherence tomography versus visual evoked potentials for detecting visual pathway abnormalities in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Clinical Neurology*. 2018;14(2):200-5.
11. Heidari M, Radcliff AB, McLellan GJ, Ver Hoeve JN, Chan K, Kiland JA, et al. Evoked potentials as a biomarker of remyelination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(52):27074-83.
12. Taghvaei M, Sadrehosseini SM, Ostadrahimi N, Sarraf P, Zeinalizadeh M. Preoperative visual evoked potential in the prediction of visual outcome after pituitary macroadenomas surgery. *Pituitary*. 2019;22(4):397-404.
13. Popescu M, Carsote M, Popescu IAS, Costache A, Ghenea A, Turculeanu A, et al. The Role of the Visual Evoked Potentials in Diagnosing and Monitoring Pituitary Adenomas. *Res & Sci Today*. 2021;21:27.
14. Echevarría OH, Garbey YEC, Silva YH, Rodríguez RL, Ferrás RC, Hernández DF. Electrofisiología de la visión: generalización de estudios normativos en individuos sanos. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2015;28(1):23-33.
15. Nowicki KW, Johnson SA, Goldschmidt E, Balzer J, Gross BA, Friedlander RM. Visual Evoked Potentials and Intraoperative Awakening in Ophthalmic Artery Sacrifice During Aneurysm Clipping: 2 Cases and Literature Review. *World Neurosurgery*. 2020;139:395-400.

16. Banc A, Stan C, Florian IS. Optical coherence tomography impacts the evaluation of visual pathway tumors. *Neurosurgical Review*. 2018;41(2):415-26.
17. Chwalisz BK, Bouffard MA, Prasad S, Cestari DM. Neuroimaging diagnostic and monitoring approaches in ophthalmology. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(1):66-73.
18. Monteiro ML, Hokazono K, Fernandes DB, Costa-Cunha LV, Sousa RM, Raza AS, et al. Evaluation of inner retinal layers in eyes with temporal hemianopic visual loss from chiasmal compression using optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(5):3328-36.
19. Tieger MG, Hedges III TR, Ho J, Erlich-Malona NK, Vuong LN, Athappilly GK, et al. Ganglion cell complex loss in chiasmal compression by brain tumors. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2017;37(1):7.
20. Wang MT, King J, Symons RA, Stylli SS, Meyer J, Daniell MD, et al. Prognostic utility of optical coherence tomography for long-term visual recovery following pituitary tumor surgery. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;218:247-54.
21. Lee G-I, Park K-A, Oh SY, Kong D-S. Changes in parafoveal and peripapillary perfusion after decompression surgery in chiasmal compression due to pituitary tumors. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-8.
22. Lithgow K, Batra R, Matthews T, Karavitaki N. Management of endocrine disease: visual morbidity in patients with pituitary adenoma. *European journal of endocrinology*. 2019;181(5):R185-R97.
23. Association WM. 64thWMA General Assembly, Fortaleza Brazil, October 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Jama*. 2013;310:2191-4.
24. Zhang HG, Ying G-s. Statistical approaches in published ophthalmic clinical science papers: a comparison to statistical practice two decades ago. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(9):1188-91.
25. Ying G-s, Maguire MG, Glynn R, Rosner B. Tutorial on biostatistics: statistical analysis for correlated binary eye data. *Ophthalmic epidemiology*. 2018;25(1):1-12.
26. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials:(2016 update). *Documenta Ophthalmologica*. 2016;133(1):1-9.
27. Hamilton R, Bach M, Heinrich SP, Hoffmann MB, Odom JV, McCulloch DL, et al. ISCEV extended protocol for VEP methods of estimation of visual acuity. *Documenta Ophthalmologica*. 2021;142(1):17-24.
28. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Documenta Ophthalmologica*. 2018;136(1):1-26.
29. Wang M. Generalized estimating equations in longitudinal data analysis: a review and recent developments. *Advances in Statistics*. 2014;2014.
30. Okamoto Y, Okamoto F, Yamada S, Honda M, Hiraoka T, Oshika T. Vision-related quality of life after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(7):3405-10.

31. Barzaghi LR, Medone M, Losa M, Bianchi S, Giovanelli M, Mortini P. Prognostic factors of visual field improvement after trans-sphenoidal approach for pituitary macroadenomas: review of the literature and analysis by quantitative method. *Neurosurgical review*. 2012;35(3):369-79.
32. Yu F-F, Chen L-L, Su Y-H, Huo L-H, Lin X-X, Liao R-D. Factors influencing improvement of visual field after trans-sphenoidal resection of pituitary macroadenomas: a retrospective cohort study. *International journal of ophthalmology*. 2015;8(6):1224.
33. Sun M, Zhang Z-Q, Ma C-Y, Chen S-H, Chen X-J. Predictive factors of visual function recovery after pituitary adenoma resection: a literature review and Meta-analysis. *International Journal of Ophthalmology*. 2017;10(11):1742.
34. Slatkeviciene G, Liutkeviciene R, Glebauskiene B, Zaliuniene D, Kriauciuniene L, Bernotas G, et al. The application of a new maximum color contrast sensitivity test to the early prediction of chiasma damage in cases of pituitary adenoma: the pilot study. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2016;30(4):295-301.
35. Yum HR, Park SH, Park H-YL, Shin SY. Macular ganglion cell analysis determined by cirrus HD optical coherence tomography for early detecting chiasmal compression. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153064.
36. Blanch RJ, Micieli JA, Oyesiku NM, Newman NJ, Biousse V. Optical coherence tomography retinal ganglion cell complex analysis for the detection of early chiasmal compression. *Pituitary*. 2018;21(5):515-23.
37. Khaliliyeh D, Feldman M, Solanes F, Villanueva P, Salgado C. Tumores selares: grosor de la capa de fibras nerviosas en tomografía de coherencia óptica de papila como factor pronóstico de recuperación visual postoperatoria. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2016;54(4):282-90.
38. Beltrame S, Rasmussen J, Plou P, Altszul M, Yampolsky C, Ajler P. Optical coherence tomography as a predictor of visual recovery in patients with pituitary macroadenomas. *Surgical Neurology International*. 2018;9(Suppl 3):S57-S65.
39. Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, Matheos K, Stylli S, Nichols A, et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(7):1098-104.
40. Meyer J, Diouf I, King J, Drummond K, Stylli S, Kaye A, et al. A comparison of macular ganglion cell and retinal nerve fibre layer optical coherence tomographic parameters as predictors of visual outcomes of surgery for pituitary tumours. *Pituitary*. 2022:1-10.
41. Agarwal R, Jain VK, Singh S, Charlotte A, Kanaujia V, Mishra P, et al. Segmented retinal analysis in pituitary adenoma with chiasmal compression: A prospective comparative study. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(9):2378.
42. Moon CH, Hwang SC, Kim B-T, Ohn Y-H, Park TK. Visual prognostic value of optical coherence tomography and photopic negative response in chiasmal compression. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(11):8527-33.
43. Salah SH, Ali AM. Prognostic Value of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex after Optic Chiasmal Decompression. *Open Journal of Modern Neurosurgery*. 2018;9(1):23-34.
44. Poczos P, Česák T, Jirásková N, Macháčková M, Čelakovský P, Adamkov J, et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials in evaluation of optic chiasm decompression. *Scientific reports*. 2022;12(1):1-10.

45. Horton JC. Ganglion cell complex measurement in compressive optic neuropathy. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2017;37(1):13.
46. Pietrucha-Dutczak M, Amadio M, Govoni S, Lewin-Kowalik J, Smedowski A. The role of endogenous neuroprotective mechanisms in the prevention of retinal ganglion cells degeneration. *Frontiers in neuroscience*. 2018:834.
47. Levin L. Intrinsic survival mechanisms for retinal ganglion cells. *European journal of ophthalmology*. 1999;9(1\_suppl):S12-S6.
48. Sousa RM, Oyamada MK, Cunha LP, Monteiro ML. Multifocal visual evoked potential in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression: correlation with standard automated perimetry and OCT findings. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(11):4436-46.
49. Müslüman AM, Cansever T, Yılmaz A, Kanat A, Oba E, Çavuşoğlu H, et al. Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes. *World neurosurgery*. 2011;76(1-2):141-8.
50. Lee S, Kim S-J, Yu YS, Kim YH, Paek SH, Kim DG, et al. Prognostic factors for visual recovery after transsphenoidal pituitary adenectomy. *British journal of neurosurgery*. 2013;27(4):425-9.
51. Hisanaga S, Kakeda S, Yamamoto J, Watanabe K, Moriya J, Nagata T, et al. Pituitary macroadenoma and visual impairment: postoperative outcome prediction with contrast-enhanced FIESTA. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38(11):2067-72.