
ARTÍCULO ORIGINAL

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON TUMORES HIPOFISARIOS OPERADOS POR NEUROCIRUGÍA EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL ENTRE 2010-2020

CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH PITUITARY TUMORS TREATED BY NEUROSURGERY AT THE CARDIOINFANTIL FOUNDATION BETWEEN 2010-2020.

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM TUMORES DE HIPÓFISE OPERADOS POR NEUROCIRURGIA NA FUNDAÇÃO CARDIOINFANTIL ENTRE 2010-2020

Jorge Humberto Aristizábal Maya MD¹, Luis Felipe Duarte Correales², Gizet Camila Gallo Daza², Christian Cruces Burgos², Maria Fernanda Bocanegra Amorocho², Maria Paula Lozano Mejía²

¹Jefe del servicio de Neurocirugía Fundación Cardio Infantil, Bogotá. Colombia
Jefe de la Subred integrada de servicios Norte Hospital Simón Bolívar, Bogotá. Colombia. Coordinador del programa de Neurocirugía, Universidad El Bosque Bogotá, Colombia

²Estudiante de Sexto año de medicina. Escuela Colombiana de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Correspondencia

Luis Felipe Duarte Correales. Estudiante de Sexto año de medicina. Escuela Colombiana de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Cundinamarca, 110121, Colombia, Carrera 13 No. 140 – 88, luisduartte@gmail.com

Resumen

Introducción: Los tumores hipofisarios benignos, en especial los tumores hipofisarios tipo adenoma son neoplasias benignas del cerebro que requieren tratamiento quirúrgico, y las estadísticas actuales a nivel nacional son desconocidas. Se pretendió caracterizar un grupo de pacientes con diferentes tipos de THTA después de su resección al igual que la medición de marcadores inmunohistoquímicos en una institución de cuarto nivel entre 2010 a 2020

Materiales y Métodos: Es un estudio transversal descriptivo, en el cual se incluyeron todos los pacientes con adenomas hipofisarios atendidos en el servicio de Neurocirugía en la Fundación Cardioinfantil por medio de un muestreo por conveniencia. Se analizan datos sociodemográficos (edad, sexo) así como el reporte de patología, y valores de marcadores KI-67 y la expresión de p53.

Resultados: De 1988 historias clínicas, 53 cumplieron criterios para su inclusión en el estudio. El tumor hipofisario más frecuente fue el tumor productor de gonadotropinas (32.1%), seguido por el tumor no productor (18,9%), y fue más frecuentes en hombres. El marcador KI-67 no estuvo presente en todas las neoplasias clasificadas como atípicas, tampoco mostró asociación como predictor de recidiva de neoplasias.

Conclusiones: existe una variación importante tanto en la frecuencia de presentación como en los tipos de tumores hipofisarios más presentados en la institución, contrario a las estadísticas halladas en la literatura. Se requieren nuevos estudios para identificar los marcadores inmunohistoquímicos presentes en los diferentes tipos de adenomas hipofisarios.

Palabras clave: Neoplasias pituitarias, adenoma, inmunohistoquímica, neurocirugía, gen p53.

Abstract

Introduction: Benign pituitary tumors, especially adenoma are benign neoplasm of the brain that require surgical treatment, and the current national statistics are unknown. The aim was to characterize a group of patients with different types of pituitary adenoma-like neoplasms after its resection as well as the measurement of immunohistochemical markers in a fourth level institution in the period between 2010 and 2020.

Methods: A cross-sectional study was performed including all the patients with pituitary adenomas treated at the Neurosurgery department at the “*Fundación Cardioinfantil Hospital*” with a convenience sample. Sociodemographic data (age and sex) were collected as well as its official pathology reports, and values of Ki-67 markers and p53 expression analyzed.

Results: Out of 1988 medical records, 53 met criteria for inclusion in the study. The most frequent pituitary tumors were the gonadotropin-producing tumors (32.1%), followed by the non-producing tumors (18.9%) and it was more frequent in males. The Ki-67 marker was not present in all the atypical neoplasms, and did not show association as a predictor of recurrence of the pathology.

Conclusions: There is an important variation in the frequency of presentation and in the types of pituitary tumors most present at the institution, compared to statistics found in literature. New studies are required to identify the immunohistochemical markers in the different types of pituitary adenomas.

Keywords: Pituitary neoplasms, adenoma, immunohistochemistry, neurosurgery, p53 gene.

Resumo

Introdução: Os tumores hipofisários benignos, especialmente os tumores hipofisários do tipo adenoma, são neoplasias benignas do cérebro que requerem tratamento cirúrgico, e as estatísticas atuais a nível nacional são desconhecidas. Pretendeu-se caracterizar um grupo de pacientes com diferentes tipos de THTA após a sua ressecção, bem como a medição de marcadores imuno-histoquímicos em uma instituição de quarto nível entre 2010 e 2020.

Materiais e Métodos: Trata-se de um estudo transversal descritivo, no qual foram incluídos todos os pacientes com adenomas hipofisários atendidos no serviço de Neurocirurgia na Fundação Cardioinfantil por meio de uma amostragem por conveniência. São analisados dados sociodemográficos (idade, sexo), bem como o relatório da patologia e os valores dos marcadores KI-67 e da expressão de p53.

Resultados: De 1988 registros médicos, 53 preencheram os critérios de inclusão no estudo. Os tumores hipofisários mais frequentes foram os tumores produtores de gonadotrofinas (32,1%), seguidos pelos tumores não produtores (18,9%) e foram mais frequentes em homens. O marcador Ki-67 não estava presente em todas as neoplasias atípicas e não apresentou associação como preditor de recorrência da patologia.

Conclusões: Existe uma variação importante tanto na frequência de apresentação quanto nos tipos de tumores hipofisários mais comuns na instituição, em contraste com as estatísticas encontradas na literatura. São necessários novos estudos para identificar os marcadores imuno-histoquímicos presentes nos diferentes tipos de adenomas hipofisários.

Palavras chave: Neoplasias pituitárias, adenoma, imuno-histoquímica, neurocirurgia, gene p53.

Introducción

Las neoplasias encefálicas, son tumores que crecen en el cerebro y/o médula espinal, Entre las neoplasias de comportamiento benigno los Tumores Hipofisarios de Tipo Adenoma (*THTA*) ocupan el tercer lugar en frecuencia de presentación como causa de tumores cerebrales, después de los gliomas y meningiomas respectivamente y suelen representar el 15% de los tumores intracraneales (1); este tipo de tumores afectan tanto a hombres como a mujeres, con una edad de presentación frecuente entre los 30 y 60 años (2). La incidencia de THTA, es de 78 en cada 100,000 habitantes a nivel mundial, de los cuales 2% a 6% se presentan en infantes (3).

En la más reciente clasificación de tumores hipofisarios de la Organización Mundial de la Salud (*OMS*) no se recomienda el uso del término "tumor atípico", debido a que con esta definición se presenta una incidencia muy variable (2-15%) y es necesario contar con otros parámetros clínicos que validen su comportamiento (4). Los THTH se consideran de comportamiento benigno, y suelen tener un buen pronóstico después de ser removidos por medio de cirugía (5). Generalmente cursan con una clínica y un patrón histológico de comportamiento benigno, sin embargo, algunos pueden presentar inmunorreactividad altamente positiva a p53 y un comportamiento agresivo e invasivo, las cuales se consideran como características atípicas dadas por valores de KI-67 mayores al 3% (6,7).

En Colombia, actualmente no se encuentran estadísticas en la literatura actualizadas sobre la frecuencia de estos tumores, estas llegan exclusivamente hasta el año 2013 en la literatura (8, 9), y no hay estadísticas sobre su tratamiento, pronóstico, o frecuencia en la reincidencia de estos.

En la actualidad, los adenomas hipofisarios se han convertido en un motivo de consulta muy frecuente en neurocirugía, y suelen relacionarse como tumores neuroendocrinos debido a su asociación con la secreción de hormonas que pueden afectar diferentes sistemas corporales. Al ser neoplasias endocrinas, que afectan la producción de hormonas como el cortisol, prolactina y hormonas tirótropas entre otros. Según estadísticas, el adenoma productor de prolactina (*PRL*) es el más frecuente con incidencia del 30% al 50% de todos los THTA (1). Los tumores corticótrofos (*ACTH*) y somatotropos (*GH*) representan el 15% y 55,6% de todas las neoplasias benignas de hipófisis (1); en menor proporción se desarrollan los tumores tirotrófos (*TSH*) con una incidencia menor al 1% de los adenomas (2,4). Por último, existen adenomas hipofisarios de producción mixta (*GH* y *PRL*) que representan el 8% de los AH (10).

Para el 2011, se estableció una incidencia de tumores cerebrales de 2 a 19 casos por 100.000 habitantes a nivel nacional, mostrando un incremento significativo en la incidencia de tumores de este tipo en un periodo de tres años (10), y según datos en literatura se considera que la incidencia ha ido en aumento en los últimos años, evidenciado una prevalencia de 1 por cada 1.000 individuos para el 2013 (8). Se considera que la incidencia de tumores cerebrales se ha incrementado en los últimos años gracias a diferentes variables, entre ellas el creciente influjo de factores exógenos los cuales favorecen el desarrollo de neoplasias, el aumento en la esperanza de vida, y el uso de técnicas de neuroimagen que permiten una mayor detección de casos (11).

El estudio de los marcadores inmunohistoquímicos para los adenomas hipofisarios ha sido clave para determinar el comportamiento tumoral rastreando su capacidad de malignidad y tasas de recurrencia e invasión local. En el panel de inmunohistoquímica se incluye la identificación de anticuerpos específicos para un determinado tipo de hormona secretada por el tumor y los marcadores de proliferación celular como el KI-67 (proteína que se incrementa y se activa en el ciclo de división celular) y el p53, el cual esencial para inducir una respuesta celular ante el daño en el ADN, y así mismo ocasiona detención del ciclo celular en caso de mutación (10).

Con la problemática establecida, este estudio pretende introducir el tema de investigación en THTA en Colombia para incentivar estudios sobre el mismo a futuro en investigaciones, ya que actualmente no se encuentra información completa a nivel nacional; también pretende relacionar algunas de las clasificaciones usadas para tipificar los tumores encefálicos para clasificar los THTA, basados en las guías propuestas por la Revista Médica Chilena en el 2008 (7); esta información estadística se utilizará para brindar información sobre el pronóstico y tratamiento postquirúrgico de los pacientes al igual que para entender el comportamiento de los THTA y el tipo de adenoma resecado, con el fin de dar un conocimiento más amplio del que se posee sobre la epidemiología de adenomas de hipófisis.

De este modo, se planteó el presente estudio, con el objetivo de describir las características y frecuencia de presentación de los diferentes tipos de THTA según el tipo de neoplasia encefálica resecada en un grupo de pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente en la FCI-IC entre los años 2010 y 2020, con el fin de dar a conocer los resultados obtenidos a la comunidad médica colombiana, principalmente a los especialistas en neurocirugía, endocrinología, industria farmacéutica y entes de control epidemiológico.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y de Ética de la Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) manteniendo de igual manera el anonimato en todo momento.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo. Se incluyeron pacientes registrados en la base de datos del servicio de neurocirugía de la FCI-IC, desde el mes de enero de 2010 hasta diciembre de 2020. Para su inclusión se tuvieron en cuenta todos los pacientes a quienes se les hubiera practicado cirugía de la hipófisis en el periodo descrito con reporte de patología y su respectiva caracterización histoquímica, así como también valores de KI-67, reporte de p53 y CAM 5,2.

De los pacientes seleccionados se obtuvieron datos sociodemográficos como edad y sexo y el reporte de patología que incluye la inmunohistoquímica valor para KI-67, expresión positiva o negativa de p53, citoqueratina CAM 5,2 y la subtipificación del tipo de adenoma presentado. La fuente de información inicial fue una estadística institucional del servicio de neurocirugía, previa autorización por parte del comité de ética, se procedió a iniciar la recolección de

datos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados, datos tomados de la historia clínica que fueron registrados en un formato diseñado para tal fin.

El plan de análisis se hizo según naturaleza de las variables, previo cálculo de la distribución de la población, (mediante la prueba de kolmogorov smirnov por tratarse de muestra mayor a $n=50$), las variables cuantitativas se presentan según su distribución con medidas de tendencia central y dispersión (en distribución paramétrica) y medianas y RIQ (en distribución no paramétrica). Para las variables cualitativas, se presentaron los datos en términos de números absolutos y proporciones.

Para el cálculo de frecuencia de los diferentes tipos de neoplasias se tomaron en el numerador los casos "positivos" y en el denominador la totalidad de la muestra ($n=53$).

Resultados

De las 1988 historias clínicas revisadas de procedimientos neuroquirúrgicos en la FCI-IC durante el periodo comprendido entre los años 2010 a 2020, se observó que 101 (5%) de estos estuvieron relacionados con patologías con indicación quirúrgico de la región selar; entre estos 53 pacientes tenían tumor de hipófisis tipo adenoma.

Caracterización sociodemográfica

En cuanto a la población que cumplió criterios para su selección en el presente estudio ($n=53$) se encontró lo siguiente:

Se obtuvo una muestra final de $n=53$, quienes estuvieron en un rango de edad entre 17 y 81 años; los pacientes presentaban una edad media de 50,4 años, (IC95% 17-81 años).

El principal tumor hipofisario, con un 32,1% fue aquel productor de ambas gonadotropinas (FSH-LH), con un promedio edad de presentación de 57,2 años. Seguido del tumor no productor de ninguna de las hormonas hipofisarias, con un 18,9% y promedio de edad de 57,6 años (Figura 1).

La mayor prevalencia de tumores hipofisarios en hombres fueron las neoplasias productores de GO con un 18,9%; en las mujeres hubo una mayor presentación de tumores hipofisarios productores de ACTH y PRL.

En los adenomas de hipófisis productores de varias hormonas (PLU) se presentó una distribución equivalente tanto en hombres como en mujeres (7,5%). Ver Figura 1.

La edad promedio de presentación varió entre los diferentes tipos de tumores, siendo los THTA secretores de prolactina los de presentación más temprana (promedio de edad 30.7 años) y los tumores secretores de GO los de presentación más tardía (edad promedio 57.2 años de edad). Ver Figura 2.

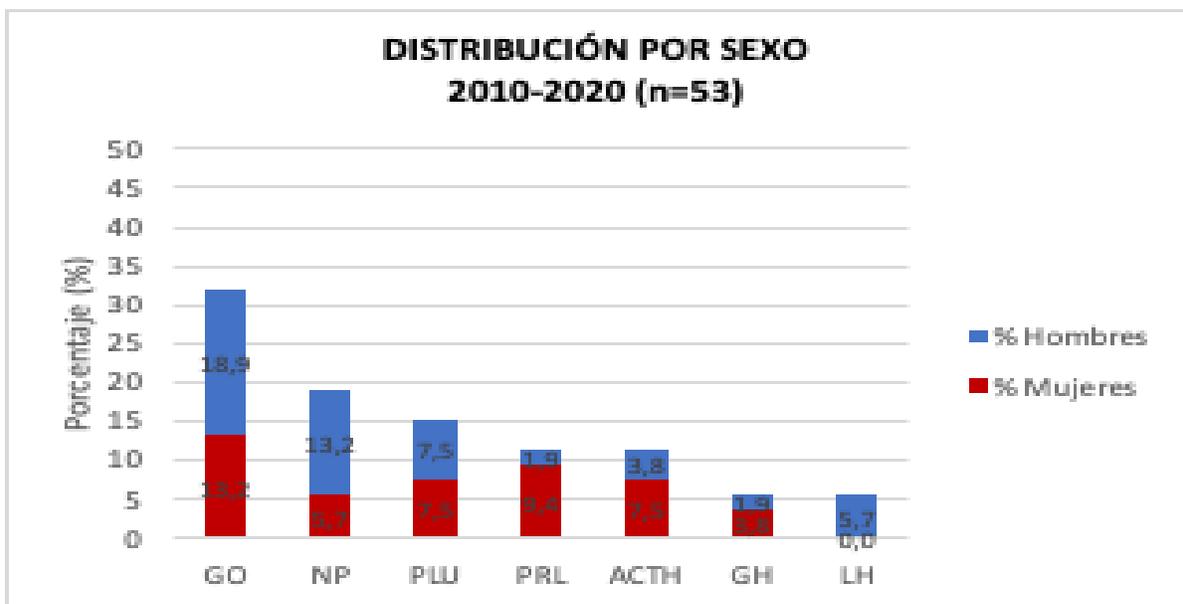


Figura 1. Distribución de tumores hipofisarios según sexo (n=53).

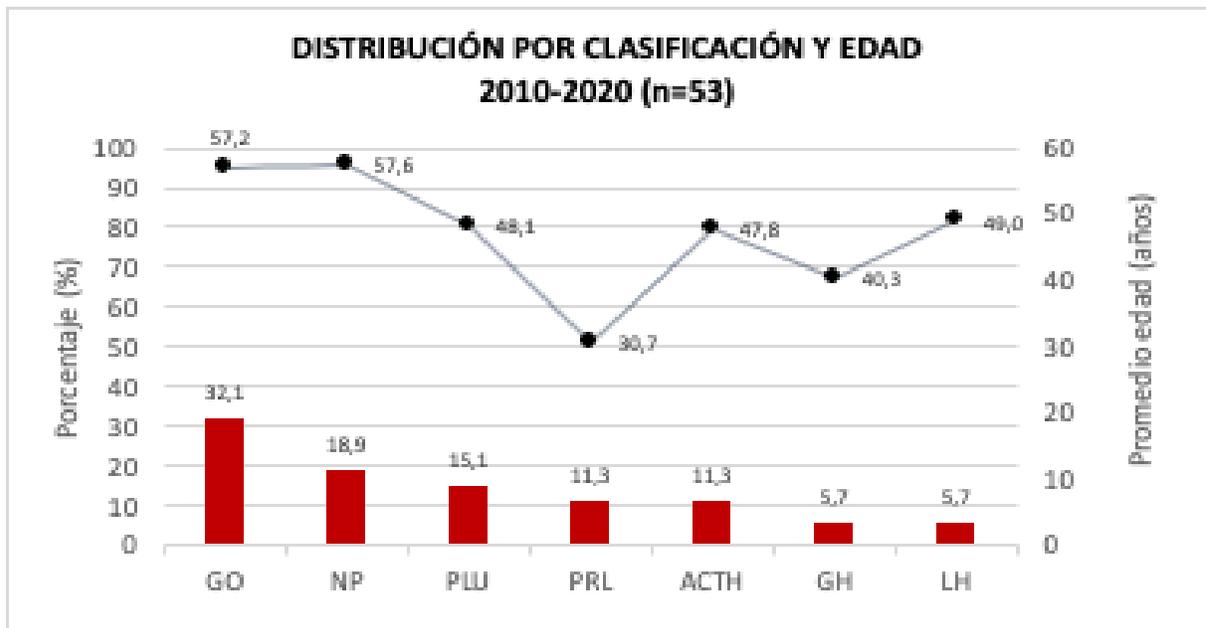


Figura 2. Distribución de frecuencia por tipo de tumores hipofisarios y promedio de edad de presentación de la neoplasia (n=53).

Por otro lado, a partir de la totalidad de datos obtenidos de la muestra (n=53), no presentaron en su mayoría (73,6%) una subclasificación específica y el 22,6% fueron de características atípicas. Así mismo, se pudo observar que hay una mayor presentación de recidivas en tumores hipofisarios productores de LH con un 33,3%. Del grupo de los tumores no clasificados, en su mayoría (n=15) se presentaron en productores de hormonas Gonadotropas.

También es importante mencionar que se encontró que los tumores hipofisarios plurihormonales son los que más suelen presentar una distribución inmunohistoquímica atípica, alrededor del 50% (figura 3).

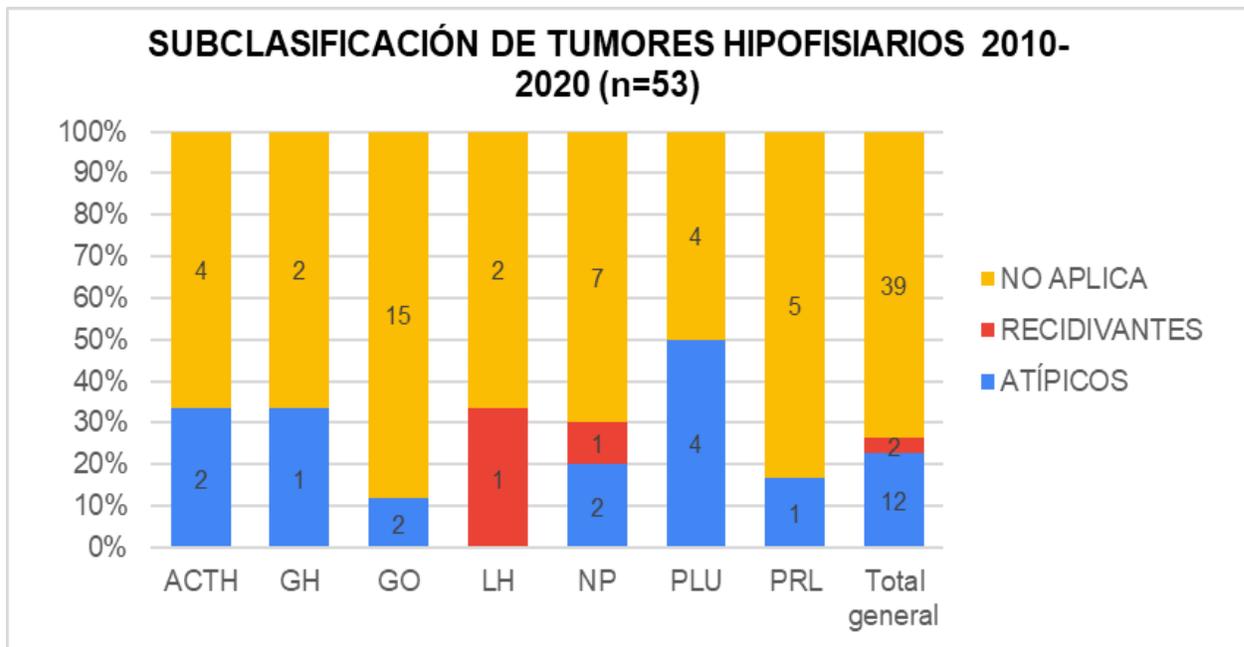


Figura 3. Subclasificación de los tumores hipofisarios y su tipo de presentación (n=53).

Expresión de biomarcadores en los diferentes tipos de tumores tipo adenoma (n=53)

En cuanto a la observación de datos asociados con el marcador tumoral p53, se encontró que el 88,7% (n=47) no presentó expresión alguna de dicho marcador. De la ausencia de la expresión del p53, se encontró una prevalencia de los tumores hipofisarios sin subclasificación alguna y únicamente se observaron 2 recidivas asociadas a LH y tumores no productores. En cuanto a los tumores hipofisarios con expresión de p53 se observó que en su mayoría (11,3%) presentaban una distribución celular atípica únicamente. No obstante, esto no es una regla de obligatorio cumplimiento ya que algunos tumores de presentación atípica no expresaron p53 (n=6). (Figura 4).

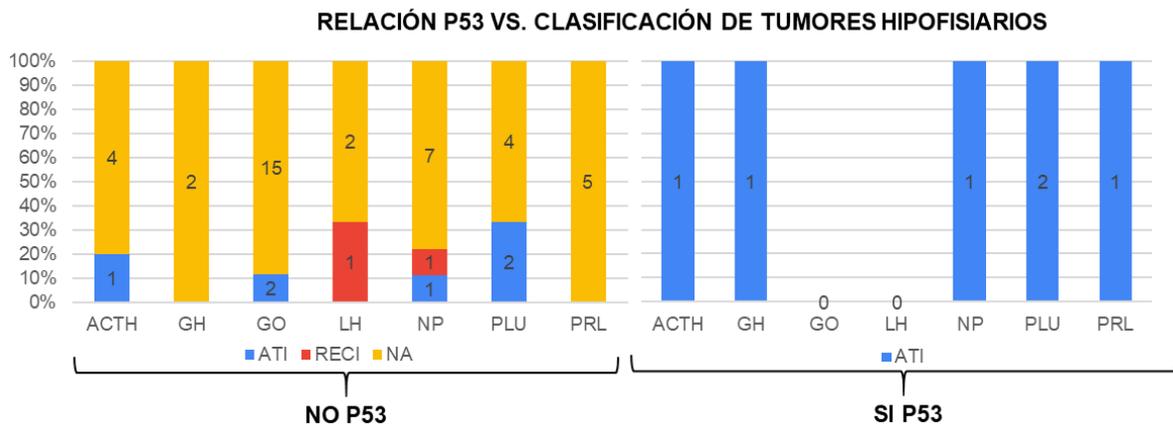


Figura 4. Comparación de la expresión de P53 con respecto a la clasificación de los tumores hipofisarios.

Por otra parte, en cuanto a la citoqueratina CAM 5.2 se observó, en su mayoría los tumores productores de ACTH atípicos no tienden a expresar la citoqueratina mencionada, al igual que los tumores de tipo LH el cual únicamente fue de tipo recidivante. El otro caso de tumor recidivante se presentó en los tumores hipofisarios no productores.

Por otro lado, los tumores hipofisarios recidivantes no tienden a tener expresión de ningún tipo de la citoqueratina. Sin embargo, no se encuentra una relación directa entre tumor hipofisario y el tipo de hormona que produce con la expresión o no de la CAM 5.2 ya que la distribución suele ser muy homogénea.

En la muestra de estudio se observó que los tumores hipofisarios plurihormonales atípicos son los que más tienden a expresar de manera positiva la citoqueratina CAM 5,2 en un 60%, Mientras que los tumores productores de LH y FSH (GO) a pesar de que tener expresión de CAM 5.2 no tienen a ser los atípicos los que la expresan sino aquellos en los que no aplica la subclasificación presentada en el estudio. (Figura 5).

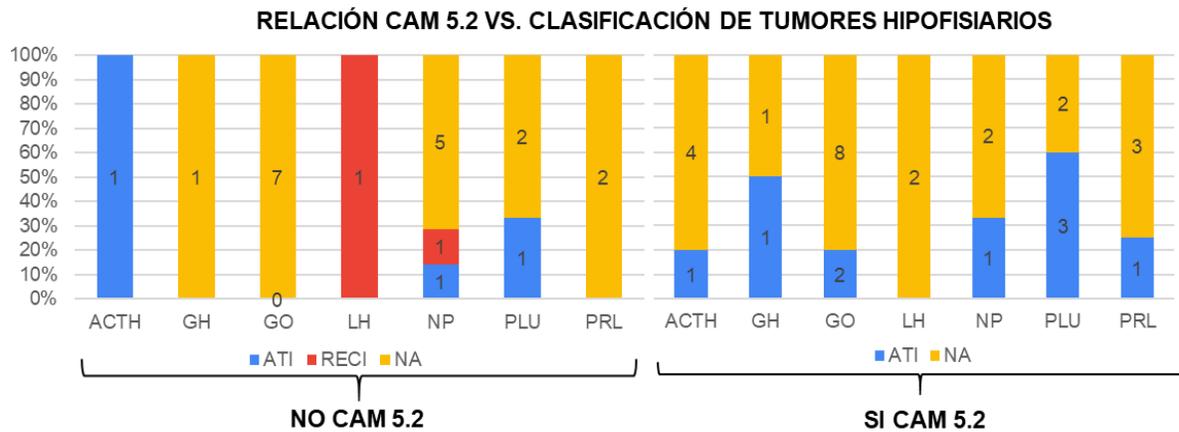


Figura 5. Comparación de la expresión de CAM 5.2 con respecto a la clasificación de los tumores hipofisarios.

En cuanto a la relación de los tumores con respecto al porcentaje de KI-67 se observó una presentación global de dicho marcador de proliferación tumoral promedio del 5% con intervalo mínimo del <1% y máximo de 30%. El mayor número de casos (n=17) fue de tipo LH y FSH, los cuales presentaron un KI de 4% en promedio y ninguno de estos presentó expresión de p53. En segundo lugar se encuentran los no productores, en el cual en su mayoría se presentaron en hombres y el 90 % de estos (n=9) no expresaron p53. En este grupo se presentó un caso de recidiva.

Por otro lado, los tumores lactotropos (PRL) y corticotropos (ACTH) (11,3% cada uno) fueron los que tuvieron el promedio de KI-67 más elevado con respecto a los demás datos obtenidos, (12% y 7%, respectivamente). Es importante mencionar que existió una menor expresión positiva de P53 en los productores de PRL con respecto a los de ACTH, así como también en el caso de los productores de gonadotropinas de los casos que se presentaron el 100% no tuvieron expresión para el marcador p53. Finalmente, de los tumores hipofisarios que fueron clasificados como atípicos (22%) se observó que la mayoría tenían expresión de KI-67 por encima del 3% (Tabla 1) y expresión de p53 con respecto al subtipo histopatológico del tumor.

No.de casos	Sexo	Subtipo histopatológico	Promedio de KI67 (Intervalo)	Expresión p53	No. de atípicos	No. Recidivas
17	7 mujeres	LH Y FSH	4% (<1-20)	0 Si	2 (KI67<1%;3%)	0
	10 hombres			17 No		
10	3 mujeres	No Productores	3% (1-10)	1 Si	2 (KI67=10%;3-4%)	1
	7 hombres			9 No		
8	4 mujeres	PLU	3% (<1-8)	2 Si	4 (KI67<1%;5%;6-8%;7-8%)	0
	4 hombres			6 No		
6	4 mujeres	ACTH	7% (1-30)	5 Si	2 (KI67=3%;6%)	0
	2 hombres			1 No		
6	5 mujeres	PRL	12% (<1-21)	1 Si	1 (KI67=3-4%)	0
	1 hombre			5 No		
3	2 mujeres	GH	5% (<1-5)	1 Si	1 (KI67=5%)	0
	1 hombre			2 No		
3	3 Hombres	LH	2% (1-4)	3 No	0	1

Tabla 1. Intervalo de KI67

Discusión

Las neoplasias cerebrales son en su mayoría de origen benigno, sin embargo, su comportamiento en algunas ocasiones puede ser agresivo y malignizante. Los tumores de mayor caracterización son los tumores hipofisarios de tipo adenoma (THTA), los cuales representan entre el 13% y 15% de todos los tumores cerebrales, según la literatura actualmente publicada a nivel mundial (2, 12).

Para el presente estudio, datos de una institución de cuarto nivel de complejidad, se describe una muestra de pacientes atendidos en el servicio de neurocirugía con tumor hipofisario de tipo benigno, la frecuencia se evidenció que apenas representaban el 5%. Se observó que el 2,7% de los casos presentaron THTA en mujeres, con un rango de edad entre los 17 y 81 años. Estos datos están en parte acorde con lo observado en otros estudios de literatura como los de Tortosa et al. (2) en 2017 sugirió que los tumores hipofisarios de tipo adenoma afectan en iguales proporciones a ambos sexos y suelen encontrarse con mayor frecuencia, aunque no limitándose, a una edad entre los 30 y 60 años. (2). Por su parte, Contreras en el mismo año, (13) describió que los THTA representan el 25,4% de todos los tumores cerebrales, aumentado su incidencia en la adolescencia (entre los 14-19 años) siendo para él, los más frecuentes en este grupo etario y con una afinidad por el género femenino (14). En el informe estadístico CBTRUS del año 2016, a partir de los datos recolectados se observó que en el sexo femenino es más frecuente que se presenten tumores hipofisarios (15).

Por otro lado, en el estudio publicado por American Brain Tumor Association (16) se analizaron diferentes datos recolectados por organizaciones gubernamentales en Estados Unidos hasta el 2013, y encontraron que los tumores hipofisarios son más frecuentes en población hispana en comparación con la no hispana. (17). Es importante mencionar que en Colombia no existen estudios observacionales publicados a la fecha que evidencien las mismas variables, por lo que estos datos no pueden ser comparados a nivel nacional.

En la clasificación de la OMS del 2017 se describe que los tumores hipofisarios productores de gonadotropinas (FSH Y LH) son los tumores hipofisarios más frecuentes en pacientes masculinos por encima de la sexta década de la vida (12), información que se correlaciona con lo observado en el presente estudio,

con una edad promedio de presentación de 57,2 años y adicionalmente fueron los de mayor prevalencia.

Por otro lado, en el presente estudio se observó que los tumores no productores, fueron el segundo tumor más frecuente (18,9%) con edad cercana a los 60 años (57,6 años), lo cual se correlaciona con los estudios realizados por Buurman et Saeger (18) y otro realizado por Ovalles y cols (19), en los que encontraron que en su mayoría eran adenomas de células nulas y productores de gonadotropinas, constituyendo el segundo tipo de tumor más común (20,21). Así mismo, en la revisión de la literatura realizada por Ntali et al. en el 2018 (21) se encontró que los tumores no productores representan del 14 al 54% de todos los tumores hipofisarios y se encontró una incidencia entre los 40 y los 50 años.

En cuanto a la presentación según la inmunohistoquímica de los tumores hipofisarios, se observa algo similar. Con referencia a este tema, Niveiro en el 2003 confirma que al observar en su inmunohistoquímica dichos tumores presentan una alta positividad para la prolactina (22), Halperin y cols en el año 2012, encontró que dichos tumores aparte de ser los más frecuentes tienen una afinidad por una población femenina de edad media (20), similar a Tortosa y cols (2) en su revisión literaria también expone que los productores de PRL representan cerca del 80% de los adenomas hipofisarios funcionantes y entre el 40-50% de todos los tumores hipofisarios.

En cuanto a los tumores productores de prolactina y de hormona corticótrofa, en el actual estudio se observó que hubo una presentación en la misma proporción (11,3% cada uno con una edad de presentación de 47,8 y 30,7 respectivamente, siendo en ambos casos más frecuentes en mujeres) (14) a diferencia de otros estudios como el realizado en el 2014 por Ovalle y Borges en el cual se sugiere que los tumores que secretan ACTH constituyen el 20% de los tumores hipofisarios y son más frecuentes en la población femenina (19).

Por otro lado, llama la atención la alta presencia de tumores clasificados como adenomas atípicos, así como también aquellos que presentaron niveles de Ki-67 muy elevados, sin ser de características atípicas. Aunque la definición de adenoma atípico contempla un valor de KI-67 >3% y expresión de p53 (23), se observó que en algunos casos la expresión KI-67 fue muy superior a dicho valor estimado, en el presente estudio la media de KI-67 en todos los tumores hipofisarios fue del 5%. En las neoplasias productoras de múltiples hormonas

tuvieron mayor presencia de KI-67 >4% ninguno presentó expresión positiva de p53; así mismo, resulta llamativa la presencia de tumores productores de ACTH con un porcentaje de KI-67 elevados. Teniendo en cuenta esto, sería posible suponer que a mayor porcentaje de KI-67 mayor probabilidad de estar ante la presencia de un tumor atípico faltando solamente la expresión de p53 para catalogarlo de esta manera.

Marialaura et. al en 2017, (4), en una serie de 50 pacientes, encontró que los tumores atípicos productores de ACTH se presentaron en 7 mujeres con un KI67 promedio de 3,5% al 5% mientras que los tumores productores de PRL se presentaron en igual proporción entre hombres y mujeres (5 mujeres 5 hombres) pero con un ki-67 entre el 3,5 y el 15% con expresión de p53 positivo (4). Mientras que en los estudios poblacionales realizados por Lya Saen en el año 2008, se encontró que los tumores pluri hormonales suelen presentar un KI-67 mayor o igual al 3% sin necesidad de ser de características atípicas (7).

Es por esto que para poder afirmar la relación del ki67 con el desarrollo de recidivas es necesario llevar a cabo un seguimiento observacional estricto para determinar datos estadísticos y de probabilidad, que indiquen el valor de KI67 para considerarlo como un marcador de probabilidad de desarrollo de recidivas, evaluando su valor predictivo positivo.

Finalmente, es importante mencionar que en la observación de la citoqueratina CAM 5,2 la cual es un marcador sensible y específico para epitelio neoplásico y no neoplásico con excepción del epitelio escamoso estratificado (24) se observó aquí que en su gran mayoría son los tumores productores de ACTH los que no expresan dicha citoqueratina, al igual que los tumores productores de LH Y NP, los cuales fueron los tumores que generaron la recidiva, por lo que se sospecha que esta citoqueratina no se expresa en tumores recidivantes. Como lo refiere Sarmiento en el 2019, (24) resulta de interés que los tumores hipofisarios productores de múltiples hormonas tienden a expresar la citoqueratina CAM 5,2 en un 60%.

Entre las limitaciones de este estudio se considera la posibilidad de que la totalidad de los tumores tengan los datos inmunohistoquímicos realizados y reportados en las historias clínicas, aunque la mayor fortaleza es que el presente estudio es uno de los pioneros en Colombia sobre la caracterización

completa de los adenomas THTD en una institución con una estadística completa y amplia, con datos de once años consecutivos.

Sin embargo, se requiere la ejecución de estudios que permitan evaluar de manera objetiva y clara esta teoría para que pueda ser propuesta en las próximas clasificaciones de los tumores Hipofisarios que se desarrollen; hacen falta más estudios observacionales con una muestra más grande y variable que permita determinar y hacer cambios en la epidemiología actual.

Conclusiones

En la presente revisión se observaron y evaluaron los aspectos inmunohistoquímicos, sociodemográficos y metodológicos más importantes para facilitar el entendimiento y comprensión del papel que juegan estas variables para acercarse un poco más a la epidemiología real que presenta la población latinoamericana. Así es como establecemos que los tumores hipofisarios representan cerca del 15% de todos los tumores cerebrales y es en un 5% los tumores pituitarios que van a necesitar intervención neuroquirúrgica.

Los tumores hipofisarios productores de gonadotropinas a lo largo del tiempo aumentan la probabilidad de que necesite de intervención neuroquirúrgica; los THTA no productores de ninguna hormona son los segundos tumores que más frecuentemente se van a presentar y que más se van a intervenir quirúrgicamente.

Con respecto a los biomarcadores de inmunohistoquímica, se pudo observar y concluir que el ki67 que suelen presentar la gran mayoría de tumores hipofisarios se acerca al 5%, y aunque no está limitado a este valor únicamente y se pueden presentar casos en los cuales haya valores muy por encima de la media. Por ende, se considera que no debe ser utilizado como un marcador que guarde relación directamente proporcional con la capacidad de recidiva tumoral, así como tampoco con respecto a si es o será de características atípicas.

Se considera necesario llevar a cabo más estudios observacionales que permitan esclarecer el papel de la citoqueratina CAM 5,2 como futuro marcador indicativo para definir a un adenoma hipofisario como atípico.

Por otro lado, según los datos del presente estudio se puede afirmar que a partir de los 50 años aumenta la predisposición para el desarrollo de este tipo de tumores y más si se presenta en una mujer latinoamericana.

Se recomienda por estas razones es necesario desarrollar más estudios observacionales y series de casos con una muestra mucho más amplia y variada, que permitan confirmar y tener certeza frente a las sugerencias aquí expuestas.

Agradecimientos

Agradecemos a todas las personas que de una u otra manera confiaron en nosotros desde el primer día, nos acompañaron y asesoraron para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Conflictos de interés

Los autores refieren que no hay ninguno.

Referencias.

1. Gilsanz A., Moreno B., Obiols G., Zugasti A., Catala M., Lucas T., Paramo C., Picó A., Torres E., Tortosa F., Varela C., Villabona C. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinología y Nutrición*. Elsevier 2006;53(1).
2. Tortosa F, Webb SM. Novel aspects in histopathology of the pituitary gland. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)* 2016; 64(3): 152-161.
3. Saeger W. Current pathological classification of pituitary adenomas. *Acta Neurochir*. 1996;625(1):1-3.
4. Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathol*. 2018 Apr;35(2):57-61. doi: 10.1007/s10014-017-0307-7. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29318396.
5. Del Basso De Caro M, Solari D, Pagliuca F, Villa A, Guadagno E, Cavallo LM, Colao A, Pettinato G, Cappabianca P. Atypical pituitary adenomas: clinical characteristics and role of ki-67 and p53 in prognostic and therapeutic evaluation. A series of 50 patients. *Neurosurg Rev*. 2017 Jan; 40(1): 105-114.

6. Beatriz Agudo. Valor pronóstico y predictivo del índice de proliferación Ki-67 en el carcinoma infiltrante de mama. Dialnet. [Internet]. Universidad de Zaragoza. España; 2017. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=202601>
7. Brito J, Saez L, Lemp M, Liberman C, Michelsen C, Araya V. Immunohistochemistry for pituitary hormones and Ki-67 in growth hormone producing pituitary adenomas. Revista médica de Chile. 2008;136(7):831-836.
8. Páez-Rodríguez AM, Burbano-Erazo NM, Merchancano-Delgado CL, Erazo-Bravo NJ, Muñoz-Bolaños AB. Caracterización de los tumores cerebrales en un Hospital Universitario de Pereira, Colombia: un estudio retrospectivo. Revista Médica de Risaralda 2013 Jul 1,;19(2):120-125.
9. Cure C.G., Aristizabal G, Aristizabal J, Roa C.L., Alvarado H. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. Scielo 2011;27(2):8.
10. American Brain Tumor Association: Sobre tumores cerebrales.[Internet]. 2012 [Consultado 21 Abril 2018] p. 84. Disponible en: <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/sobre-tumores-cerebrales.pdf>
11. Sotomayor M.C., Lucero V. N., Tanta L. H., Montenegro L. C., Gonzales-Portillo M. Carcinoma Hipofisario: A propósito de un Caso. Servicio de Neurocirugía, Hospital nacional Dos de Mayo. 2007;1:1-7.
12. Louis DN, Ohgaki H and Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. ISBN-13 978-92- 832-4492-9).
13. Contreras L.E. Brain tumor epidemiology. Rev Med Clin CONDES 2017; 28 (3) 332 – 338
14. Skorka D, Aedo M. S. Tumores hipofisarios productores de prolactina. Rev. Obstet. Ginecol 2013;8(3):169-172.
15. Louis DN, Ohgaki H and Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. CBTRUS. ISBN-13 978-92- 832-4492-9).

16. American Brain Tumor Association: Sobre tumores cerebrales.[Internet]. 2012 [Consultado 21 Abril 2018] p. 84. Disponible en: <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/sobre-tumores-cerebrales.pdf>
17. Raju G. Expression of the cytokeratin marker CAM 5.2 in cervical neoplasia. Wiley Online Library. 1988;12(4):437-443.
18. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* . 2006;154(5):753-8.
19. Ovalles M, Vera L, Borges M. Diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos productores de ACTH. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2014;12(2):89-101.
20. Halperin I, Camara R, Garcia M, Ollero D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2013;60(6):pages 308-319.
21. Ntali, G., Wass, J.A. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 21, 111–118 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>
22. Niveiro M, Lopez I, Cabrera G. Patología de los adenomas hipofisarios. *REV ESP PATOL* 2003. 2003;36(4):357-372.
23. Dubois S, Guyetant S, Menei P, Rodien P, Illouz F, Vielle B et al. Relevance of Ki-67 and prognostic factors for recurrence/progression of gonadotropic adenomas after first surgery. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 141-7
24. Raju G. Expression of the cytokeratin marker CAM 5.2 in cervical neoplasia. Wiley Online Library. 1988;12(4):437-443.