

**CARACTERIZACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE TUMORES DE
HIPÓFISIS EN PACIENTES NEUROQUIRÚRGICOS EN LA
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL ENTRE 2010 A 2018**

Paola Andrea Castro Rojas

Natalia Arévalo Castillo

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá

2020

**CARACTERIZACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE TUMORES DE
HIPÓFISIS EN PACIENTES NEUROQUIRÚRGICOS EN LA
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL ENTRE 2010 Y 2018**

Paola Andrea Castro Rojas

Natalia Arévalo Castillo

**Director: Jorge Humberto Aristizabal, MD. Docente facultad de medicina universidad
El Bosque**

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2020**



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Jorge Humberto Aristizabal por su tiempo y asesoramiento en el trabajo.

Agradecemos a la doctora Bibiana Pérez Hernández por su acompañamiento durante el proceso.

Dedicatoria

A nuestros padres.

CONTENIDO

1.	Introducción	9
1.1	Problemática	10
1.2	Justificación	12
2.	Pregunta clínica	14
3.	Objetivos	15
3.1	Objetivo general	15
3.2	Objetivos específicos	15
4.	Estado del arte- Marco teórico	16
4.1	Tumores del sistema nervioso central	16
4.2	Clasificación de los tumores cerebrales	18
4.3	Tumores de hipófisis tipo adenoma	19
4.4	Carcinomas hipofisarios	20
4.5	Adenomas hipofisarios típicos	21
4.6	Adenomas hipofisarios atípicos	21
4.7	Tumores lactotropos	23
4.8	Tumores corticotropos	24
4.9	Tumores gonadotropos	24
4.10	Adenomas somatotropos	25

5.	Diseño metodológico	28
5.1	Selección de datos	28
5.2	Criterios de inclusión	28
5.3	Análisis estadístico	30
6.	Consideraciones éticas	31
6.1	Limitaciones éticas del estudio	32
7.	Logística de investigación	33
7.1	Cronograma	34
8.	Bibliografía	36
9.	Anexos	42
9.1	Anexo 1	42
10.	Tablas	
10.1	Tabla 1. Extracto Clasificación de tumores del sistema nervioso central, OMS año 2016	17
10.2	Tabla 2. Diagrama de Gantt	35

Resumen

Los tumores de hipófisis ocupan el tercer puesto de los tumores primarios del sistema nervioso central, aproximadamente el 15 %, siendo pocas las estadísticas nacionales sobre la prevalencia de adenomas hipofisarios, y su relación con el pronóstico y tratamiento de los pacientes. **Objetivo general:** Describir la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de THTA según la descripción clínica de un grupo de pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente en la FCI entre los años 2010 a 2018. **Metodología:** Este protocolo de investigación plantea un estudio de tipo descriptivo transversal y propone hacer un muestreo por conveniencia ya que la elección de datos se hará con base en criterios definidos. La población de estudio serán los pacientes operados de tumores de hipófisis tipo adenoma en el periodo comprendido entre 2010 y 2018 en la Fundación Cardioinfantil que tengan estudio inmunohistoquímico y cumplan con los criterios de inclusión. Pacientes con tumores recidivantes también serán incluidos. Se realizarán pruebas estadísticas para determinar la asociación entre las diferentes variables de análisis y los tipos de tumores, de acuerdo con las características de las variables y con la escala de medición.

1. Introducción

Los tumores cerebrales, según The International Agency for Research of Cancer, hacia el año 2008 tenían una incidencia de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 2,6 casos por cada 100.000 habitantes en este mismo año a nivel mundial (1). En Estados Unidos para el año 2011, la tasa de incidencia de tumores cerebrales fue de 10 a 17 casos por cada 100.000 habitantes, según The American Brain Tumor Association (2). Basados en esto, es posible afirmar que, durante este periodo de tiempo, la incidencia de tumores cerebrales no era alarmante o de mayor preocupación en las estadísticas de mortalidad a mundial.

No obstante, 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 (3).

Los tumores cerebrales que afectan el sistema nervioso central, representan una tasa de mortalidad del 2% en adultos y son el segundo diagnóstico de cáncer más común en niños (4) con una tasa de mortalidad del 20%, siendo una de las mayores causas de muerte por cáncer en infantes (3). Estas estadísticas a nivel mundial reflejan la agresividad de los tumores cerebrales, y con las escasas posibilidades terapéuticas disponibles representan un problema para la salud (3).

Hacia el año 2011, en Colombia, la incidencia de los tumores cerebrales fue de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes para individuos masculinos, y tuvo una mortalidad de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes (5). En el caso de las mujeres la incidencia de los tumores fue de 2,5 casos y tuvo una mortalidad de 1,9 casos por cada 100.000 habitantes en este mismo año (5).

En el año 2012, el Instituto Nacional de Cancerología reportó 129 casos de lesiones encefálicas que corresponden al 2.1% sobre el total de lesiones neoplásicas corporales, de los cuales 100% de los pacientes recibieron estudio histológico (6). Adicionalmente a esto, el Instituto de Cancerología de Medellín, Colombia, estableció que el 42% de las personas con lesiones neoplásicas cerebrales pasaban los 40 años de edad (7).

Para el 2013, 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 (4).

1.1 Problemática

A pesar de tener acceso a estas estadísticas, se ha encontrado que no hay información detallada sobre la tasa de mortalidad o frecuencia de tipos específicos de neoplasias que afecten otros sistemas en el cerebro, como el endocrino, en Colombia. Los tumores de hipófisis tipo adenoma

(THTA) son neoplasias benignas que a pesar de ser comunes no se encuentran en las estadísticas nacionales. Este tipo de tumores suelen tener un buen pronóstico después de ser removidos por medio de cirugía (8). Posibles residuos de estos tumores suelen tener tasas de crecimiento muy bajas, sin embargo, su reincidencia es común y mucho más frecuente de lo que se espera con tumores recurrentes en un 64% en un periodo de 5 años en pacientes con resección parcial (8). En la literatura se encuentran estudios que relacionan marcadores de proliferación celular con la reincidencia de estos tumores y se establece que el monitoreo de actividad de marcadores como p53 y Ki67 que podrían ofrecer información sobre la tumor-génesis de los adenomas hipofisarios (8).

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 (1) . En Colombia, actualmente no se encuentran estadísticas en la literatura sobre la frecuencia de estos tumores, y no hay estadísticas sobre su tratamiento, pronóstico, o frecuencia en la reincidencia de estos. A pesar de tener estadísticas generales sobre la frecuencia de tumores cerebrales en Colombia, éstas llegan exclusivamente hasta el año 2013 en la literatura. Teniendo en cuenta cómo su frecuencia se incrementó significativamente entre 2011 y 2013, se considera importante conocer cómo esta frecuencia ha cambiado en los últimos años, y se considera aún de mayor importancia, analizar y entender que parte de estas estadísticas pertenece a los THTA, de los cuales no existe información (8).

1.2 Justificación

En la revisión de literatura realizada, se encontró que la incidencia de tumores cerebrales del sistema nervioso se ha incrementado en los últimos años por diferentes variables, anteriormente mencionadas.

Sin embargo, se encontró que las estadísticas más recientes realizadas en Colombia sobre los tumores del sistema nervioso central se realizaron entre los años 2012 y 2013 (9), (6). Adicionalmente, se encontró que no hay estudios estadísticos que brinden información detallada sobre tipos específicos de tumores que afecten otros sistemas como el endocrino, particularmente de los THTA.

Dado el vacío estadístico sobre su morbilidad, consideramos importante realizar un estudio de tipo descriptivo transversal con un muestreo por conveniencia, que en primer lugar nos permita brindar estadísticas en grupo poblacional en Colombia sobre la frecuencia de THTA a nivel nacional. Este estudio posibilitará comparar esta información con cifras a nivel mundial sobre la patología y la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de THTA y permitirá estudiar su relación con la descripción clínica en un grupo de pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente en la Fundación Cardioinfantil (FCI) entre los años 2010 a 2018. Todo esto 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.

La realización de este estudio se justifica en que más allá de la obtención de información estadística, ésta se utilice para brindar información sobre el pronóstico y tratamiento postquirúrgico de los pacientes al igual que para entender el comportamiento de reincidencia de los THTA teniendo en cuenta marcadores como el Ki67 y el tipo de adenoma resecado. Esto, además, podrá dar un conocimiento más amplio del que se posee sobre la epidemiología de adenomas de hipófisis.

Adicionalmente, como propósito secundario y 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 más allá de las propuestas en este protocolo de investigación que puedan ser publicadas en la literatura, ya que actualmente no se encuentra información a nivel nacional. Este estudio también pretende relacionar algunas de las clasificaciones usadas para tipificar los tumores encefálicos para clasificar los THTA inmunohistopatológicamente, basados en las guías propuestas por la Revista médica chilena en el 2008 (10).

2. Pregunta clínica

¿Cuál es la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de tumores de hipófisis tipo adenoma y su relación con la descripción clínica en un grupo de pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2010 a 2018?

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Describir la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de THTA según la descripción clínica de un grupo de pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente en la FCI entre los años 2010 a 2018.

3.2 Objetivos específicos

- Estudiar el comportamiento de la frecuencia de THTA en Colombia entre los años 2010 a 2018.
- Explorar la asociación entre variables sociodemográficas tales como edad y sexo, y el tipo de THTA.
- Relacionar la frecuencia de THTA en un grupo poblacional en Colombia con el pronóstico y tratamiento posquirúrgico de pacientes con adenomas resecaados.
- Analizar la relación entre niveles del marcador Ki 67 y la reincidencia de tumores en pacientes con tumores resecaados.

4. Estado del arte- Marco teórico

4.1 Tumores del sistema nervioso central

Los tumores del sistema nervioso central se han clasificado durante la historia de diversas formas; actualmente se dividen según su naturaleza, malignidad, topografía, célula de origen y morfología de la lesión. En el año 2004, la Organización mundial de la Salud (OMS) dividió los tumores neurológicos primarios en cuatro grados según su célula de origen y las características morfológicas de la lesión (9). Las neoplasias grado I son de bajo potencial proliferativo, con posibilidad de resección quirúrgica completa (9). En el grado II están las lesiones con capacidad infiltrativa pero poco proliferativas (9). Las neoplasias grado III son aquellas con histología que evidencia malignidad (atipia nuclear y alta actividad mitótica) (9). Por último, las neoplasias grado IV son aquellas citológicamente malignas (alta actividad mitótica y necrosis), generalmente asociadas a evolución rápida, infiltración a tejidos vecinos y resultados fatales (9). Esta clasificación permite establecer un pronóstico en cuanto a mortalidad (11).

Posteriormente en el año 2007, la OMS organizó los tumores del sistema nervioso central en 7 grupos, según sus características histopatológicas. Más adelante, basados en esta primera división, en el año 2016 la OMS realizó la última versión conocida de la clasificación de estas neoplasias. (Tabla 1) (12).

Tabla 1.

Extracto Clasificación de tumores del sistema nervioso central, OMS año 2016

GLIOMAS BAJO GRADO	DIAGNÓSTICO OMS 2016	GRADO OMS
ASTROCITOMA	ASTROCITOMA DIFUSO IDH MUTADO	GRADO II
	ASTROCITOMA DIFUSO IDH NATIVO	GRADO II
	ASTROCITOMA DIFUSO NOS	GRADO II
OLIGODENDROGLIOMA	OLIGODENDROGLIOMA IDH MUTADO Y 1P19Q CODELETADO	GRADO II
	OLIGODENDROGLIOMA NOS	GRADO II
OLIGOASTROCITOMA	OLIGOASTROCITOMA NOS	GRADO II
GLIOMAS ALTO GRADO		
ASTROCITOMA ANAPLÁSICO	ASTROCITOMA ANAPLÁSICO IDH MUTADO	GRADO III
	ASTROCITOMA ANAPLÁSICO IDH NATIVO	GRADO III
	ASTROCITOMA ANAPLÁSICO NOS	GRADO III
OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO	OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO IDH MUTADO 1P19Q	GRADO III
	OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO NOS	GRADO III
OLIGOASTROCITOMA ANAPLÁSICO	OLIGOASTROCITOMA NOS	GRADO III
GLIOBLASTOMA	GLIOBLASTOMA IDH MUTADO	GRADO IV
	GLIOBLASTOMA NATIVO	GRADO IV
	GLIOBLASTOMA NOS	GRADO IV
MEDULOBLASTOMA		
MEDULOBLASTOMA GENÉTICAMENTE DEFINIDO	MEDULOBLASTOMA SHH ACTIVADO Y P53 MUTADO	GRADO IV
	MEDULOBLASTOMA SHH ACTIVADO Y P53 NATIVO	GRADO IV
	MEDULOBLASTOMA NO WNT NO SHH	GRADO IV

MEDULOBLASTOMA HISTOLÓGICAMENTE DEFINIDO	MEDULOBLASTOMA CLÁSICO	GRADO IV
	MEDULOBLASTOMA DESMOPLÁSICO NODULAR	GRADO IV
	MEDULOBLASTOMA CON NODULARIDAD EXTENSA	GRADO IV
	MEDULOBLASTOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICO	GRADO IV
	MEDULOBLASTOMA NOS	GRADO IV

Clasificación de los tumores del sistema nervioso central. Tomado de: Louis DN, Ohgaki H and Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. ISBN-13 978-92- 832-4492-9).

4.2 Clasificación de los tumores cerebrales

Con respecto a los tumores cerebrales, la primera clasificación de los tumores se dio en el año 1836 por Cruveilhier, quien los dividió en tumores grasos, óseos, carnosos, quísticos y melanosos según hallazgos microscópicos (13). En la actualidad, se reconocen tres tipos de tumores encefálicos: los neuroepiteliales, los meningiomas y los tumores metastásicos (14). Los tumores neuroepiteliales a su vez, se subdividen en: Meduloblastomas, Glioblastomas, tumores de células germinales, Ependimomas, Craneofaringiomas, Gliomas del tronco encefálico, Gliomas y Astrocitomas (14).

The Central Brain Tumor Registry of the United States determinó que los meningiomas son los tumores encefálicos primarios más frecuentes, con un porcentaje de 34% sobre el total de casos; seguidos de los tumores de los lóbulos cerebrales con un porcentaje del 22% (9).

En una revisión de la literatura realizada por el doctor Luis Contreras en el año 2017, se menciona que en Estados Unidos los Glioblastomas son los tumores malignos más frecuentes con una incidencia de 3.2 casos por 100.000 habitantes, seguido por el astrocitoma de tercer grado con una tasa de 0.51 casos por 100.000 habitantes y en tercer lugar el linfoma, que reportó una incidencia de 0.43 casos por 100.000 habitantes (11). En este mismo estudio el doctor Contreras determinó que las neoplasias cerebrales benignas más frecuentes fueron los meningiomas con una tasa de 7.93 y THTA tipo adenoma con 3.65 casos por 100.000 habitantes (11).

4.3 Tumores de hipófisis tipo adenoma

Para entrar en detalle y en relación con los THTA, en el año 2004 la OMS propuso tres tipos de tumores hipofisarios que son: adenoma hipofisario típico, atípico y carcinoma hipofisario (15). Siendo los adenomas el 10-15% y los carcinomas el 0.2% del total de tumores hipofisarios (15). Una segunda clasificación, divide las lesiones según sus características tintoriales en acidófilo, basófilo y cromófilo (15), (11). El tercer método de clasificación, divide específicamente a los adenomas hipofisarios en no funcionantes y los hipersecretores de hormonas (16). Un estudio realizado en el hospital de Santa María en Lisboa, Portugal en el año 2016, concluyó que los adenomas de tipo atípicos corresponden al 12.7 de los adenomas hipofisarios (17).

La inmunohistoquímica es una técnica de laboratorio que permite el estudio de tejidos procedentes de biopsias, autopsias y citologías a través de la localización de moléculas pertenecientes al tejido mediante el empleo de anticuerpos como las proteínas tipo inmunoglobulinas (10). El tipo de molécula usada en la inmunohistoquímica brinda una alta especificidad ya que contienen una alta afinidad para el reconocimiento de moléculas específicas y una buena capacidad de fijación a dichas sustancias (10). Según la hormona que secreta el tumor se reparten en adenomas somatotropos (10-14%), lactotropos (27-29%), los tirotropos (1%), corticotropos (12-14%) y los adenomas gonadotropos (7-15%) (17), (18), (19).

4.4 Carcinomas hipofisarios

Los carcinomas de la glándula hipófisis, son neoplasias poco frecuentes y agresivas, que generalmente se presentan como macroadenomas invasivos, secretores de corticotropina (ACTH) o prolactina (16). Hacia el año 2007, sólo se habían reportado 140 casos a nivel global (16). Generalmente cursan con metástasis en cerebro, médula espinal, leptomeninges, huesos, hígado, nódulos linfáticos, ovarios, corazón o pulmones al momento del diagnóstico (16). Presentan sintomatología relacionada al efecto de masa intracraneal o asociada al sitio de metástasis (16).

Son altamente agresivos, el incremento de su densidad microvascular, y de los marcadores Ki-67 y p53 arrojan una aproximación al nivel de malignidad que presenta el tumor (16). Son neoplasias de muy mal pronóstico, en el cual se ha documentado que aproximadamente el 80% de los pacientes diagnosticados fallecen en los primeros 8 años y el 66% de los diagnosticados

con presencia de metástasis fallece en el primer año posterior al descubrimiento de la patología (16).

4.5 Adenomas hipofisarios típicos

Los adenomas típicos de la glándula hipófisis ocupan el tercer lugar dentro de las neoplasias intracraneales, con una cifra de 10% sobre el total de tumores de encéfalo (18). Los adenomas no funcionantes (AHNF) son el tipo más frecuente de este tumor, con un porcentaje de 25-30% del total de adenomas. Los AHNF son generalmente bajos secretores de las hormonas folículo estimulante (FSH) y Luteinizante (LH), por lo que suelen ser asintomáticos sistémicamente lo que dificulta su diagnóstico temprano, pero con el crecimiento pueden llegar a producir sintomatología local como hemianopsia temporal, afección de la visión central, disminución de la agudeza visual, oftalmoplejía, cefalea, afectación de los pares III, IV y VI, y las ramas oftálmica y maxilar del V, licuorrea, crisis uncinadas, trastornos de la personalidad y anosmia (19).

4.6 Adenomas hipofisarios atípicos

Con respecto a los adenomas hipofisarios atípicos, son aquellos que han demostrado un comportamiento mayormente agresivo (15). Adicionalmente se han visto características como el pleomorfismo nuclear, la necrosis, mayor número de mitosis, comportamiento localmente agresivo y Ki67 mayor de los 3-5% no presentes en los adenomas típicos (18). El Ki-67 es un

antígeno proteico nuclear expresado en la mayoría del ciclo celular que funciona como marcador de la actividad proliferativa y se ha asociado con tumores plurihormonales, con una mayor capacidad de proliferación y un mayor riesgo de crecimiento e invasión tumoral (18).

4.7 *Tumores lactotropos*

Con respecto a los tumores hipersecretantes, se mencionarán generalidades de la hormona implicada en cada tumor, la sintomatología causada y el eje corporal involucrado (20). El primer grupo de neoplasia hipersecretante a tratar son los lactotropos, en el cual la hormona directamente afectada es la prolactina (20).

Los lactotropos son tumores adenohipofisarios productores de prolactina, generalmente benignos, pueden ser diagnosticados incluso accidentalmente, ya que pueden ser asintomáticos en el 11% de los pacientes (21). Se consideran adenomas frecuentes, 30-40% del total de adenomas hipofisarios. Los lactotropos malignos son muy poco frecuentes y se asocian con mal pronóstico y una prolactina plasmática mayor a 1.000 ng/mL (21).

La prolactina es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente en la adenohipófisis por las células lactotropas (22). Es una sustancia multifuncional, se reconocen por lo menos 300 funciones diferentes en el cuerpo humano (22). Normalmente, las señales que estimulan la secreción de esta hormona son la succión del pezón durante la lactancia, el estrés, el aumento de los esteroides del ovario, en especial los estrógenos, entre otros (22). El hipotálamo se encarga de

la regulación de la secreción y la inhibición de la prolactina, especialmente de la inhibición, siendo la Dopamina el mayor inhibidor de la síntesis y secreción de prolactina (22). Los niveles plasmáticos en un individuo sano son de 5 µg/L en hombres y 5 - 15 µg/L en mujeres (22).

La clínica que presentan los pacientes sintomáticos, está relacionada a la hiperprolactinemia, los síntomas más comunes son galactorrea, hipogonadismo hipogonadotrópico, oligomenorrea e infertilidad en adultos, por el efecto inhibitorio sobre la hormona del crecimiento hipotalámica (21). La clínica es más frecuente en niños, y cursa con hipogonadismo primario y retraso de la pubertad (21).

El segundo grupo de tumores hipersecretantes son los tirotrópos, que son adenomas poco frecuentes, constituyentes del 2% del total de los tumores adenohipofisarios, son secretores de TSH. La Tirotrófica (TSH) es una hormona liberada en la adenohipófisis tras la estimulación de la hormona liberadora de Tirotrófica (TRH), que posteriormente induce la liberación de hormonas tiroideas, triyodotironina y tiroxina, en la glándula tiroides (23). Por la sobreproducción de TSH causan un cuadro de hipertiroidismo en los pacientes, con ausencia de exoftalmos y presencia de mixedema pretibial (24). Adicionalmente en algunos pacientes se han observado signos y síntomas causados por el efecto de masa del tumor (24).

4.8 *Tumores corticotropos*

El tercer grupo a tratar son los tumores corticotropos productores de corticotropina.

La Corticotropina (ACTH) es un péptido de 39 aminoácidos, secretado en la adenohipófisis (23). La estimulación fisiológica de la síntesis de ACTH se produce en situaciones de estrés físico o psicológico (23). Su función principal es estimular dos de las tres zonas de la corteza suprarrenal, la zona fascicular que secreta los glucocorticoides (cortisol y corticosterona) y la zona reticular que produce andrógenos (dehidroepiandrosterona y la androstendiona) (25).

Son tumores adenohipofisarios generalmente silenciosos (43%), por lo cual no presentan clínica endocrinológica de entrada, sino que cursan tardíamente con clínica de macroadenoma, que causa un efecto de masa (26). Otro porcentaje de tumores sintomáticos, producen una clínica relacionada con la hipersecreción de ACTH como el síndrome de Cushing, manifestado por obesidad troncular, hipertensión arterial, fatiga, debilidad muscular, amenorrea, hirsutismo, estrías, edemas, intolerancia a la glucosa, osteoporosis y trastornos psiquiátricos (25).

4.9 *Tumores gonadotropos*

El cuarto grupo son los gonadotropos, productores de gonadotropinas, aunque sólo el 35% de ellos son productores de cantidades excesivas de FSH y LH (26). Las gonadotropinas son hormonas glucoproteicas que controlan la función gonadal masculina y femenina (25). Las hormonas que conforman este grupo son: la hormona foliculo estimulante (FSH) encargada de la

estimulación de la maduración del folículo y la hormona luteinizante (LH) que realiza la estimulación de la esteroidogénesis en las células tecales ováricas y en las células de Leydig testiculares (25). Una hipersecreción de gonadotropinas, podría causar agenesia ovárica, alteraciones cromosómicas como el síndrome de Turner y existencia de una pubertad precoz en niños (27).

4.10 Adenomas somatotropos

Como quinto grupo de adenomas hipersecretantes, están los somatotropos que constituyen el 10-15%, secretores de hormona del crecimiento que es una hormona pleiotrópica, secretada en la hipófisis, entre sus funciones se destaca el incremento de la proliferación de precursores neurológicos en respuesta al estrés neuronal, regulación del perfil lipídico, restauración de la función endotelial, regulación de la función cardíaca y potencia la revascularización en territorios isquémicos, entre otros (28).

Clínicamente, en los pacientes con tumor somatotropo se han observado niveles elevados de hormona del crecimiento y del factor de crecimiento de insulina 1 (29). Si el tumor se presenta en niños, produce crecimiento corporal excesivo, lo que conlleva a gigantismo con hiperglicemia asociada (29). La neoplasia que se presenta en adultos, cursa con crecimiento de los huesos cortos de manos y pies, y en los huesos del cráneo, nariz, mandíbula y de algunos tejidos blandos tales como lengua, hígado y riñones (29).

Generalmente, son tumores sub-diagnosticados, dada su tendencia a ser asintomáticos. Por lo cual cuando se realiza el diagnóstico, suelen estar en etapas avanzadas. Generalmente son diagnosticados con neuroimágenes (4). Siendo la Tomografía Axial Computarizada (TAC) el examen más rápido y accesible en la mayoría instituciones para detectar masas intracraneales, sin embargo, la Resonancia Magnética (RM) es más sensible para detectar tumores infiltrantes de bajo grado de malignidad o metástasis múltiples (4). No obstante, para lograr realizar la clasificación inmunohistoquímica descrita previamente en el texto, se requiere acceder al tejido, por lo que esta etapa diagnóstica sólo se lleva a cabo posterior a la resección tumoral por neurocirugía (4).

El tratamiento general de estos tumores es la cirugía, que puede ser curativa por sí sola en los tumores bien delimitados, y puede combinarse o no con quimioterapia y radioterapia según los diferentes tipos histológicos tumorales (4). Entre las medidas generales se pueden considerar numerosos tratamientos sintomáticos o de complicaciones no específicas como la hipertensión endocraneana, el edema vasogénico, la hidrocefalia obstructiva, las crisis convulsivas, el dolor, el delirium o estados confusionales, entre otros (4).

Adicionalmente, las personas con resección de la glándula hipófisis sufren deficiencia hormonal dada la relación de esta glándula con la regulación y secreción de numerosas hormonas antes mencionadas en el texto, lo que puede desencadenar patologías posteriores (4). Por esta

premisa, este trabajo tiene como uno de sus objetivos analizar el impacto que tiene el realizar un estudio inmunohistoquímico del tejido obtenido en el tumor hipofisario en el tratamiento y pronóstico, según la hormona que estaba implicada en la patología. Investigando, a través de la literatura, si varía el tratamiento y pronóstico entre los diferentes tipos de tumor, teniendo presente los tipos más frecuentes según las estadísticas que arroje el estudio (4).

5. Diseño metodológico

Este protocolo de investigación propone un estudio de tipo descriptivo de corte transversal, puesto que el objetivo principal es determinar la frecuencia de THTA en pacientes de la FCI. Se ha determinado iniciar con un estudio transversal de serie de casos y no longitudinal, ya que, aunque se tienen diferentes periodos de tiempo en el estudio, los datos son independientes entre cada año y no observan al mismo paciente en diferentes intervalos de tiempo.

5.1 Selección de datos

Se propone hacer un muestreo por conveniencia, donde el tamaño de la muestra dependerá del número de pacientes diagnosticados con THTA en dicho periodo de tiempo por la FCI. Sin embargo, se conoce que la estadística va entre 8 y 10 pacientes por cada año, puesto que ese es el promedio de pacientes ingresados con THTA. El total de las muestras deberá ser alrededor de 70.

5.2 Criterios de inclusión

- Pacientes a los cuales se les haya practicado neurocirugía y se les haya diagnosticado exclusivamente en la FCI, es decir, que no sean de diagnóstico remitido de otra clínica.

- Pacientes con THTA recidivantes que desde su primer diagnóstico hayan sido tratados en la FCI, es decir, cualquier paciente con recidiva de THTA que haya sido diagnosticado por primera vez en otra clínica será excluido aun cuando la recidiva se diagnostique por la FCI.
- Pacientes que hayan autorizado el uso de sus datos clínicos para propósitos académicos y de investigación
- Pacientes con THTA sin importar su género.
- Pacientes con THTA sin importar su edad.
- Pacientes con tumores de hipófisis de tipo adenoma típico y atípico excluyendo los de tipo carcinoma.
- THTA que hayan sido inmunohistoquímicamente caracterizados como secretores excluyendo los no secretores.

También, además de tener en cuenta los criterios de inclusión mencionados, se deberá tomar nota de la edad y género del paciente. Aunque estos factores no son excluyentes en la recolección de datos, son necesarios para el análisis de datos y para el logro de algunos objetivos específicos propuestos. Además de estos dos factores, se deberá conocer el nivel de Ki67 que presente el THTA de cada paciente para así analizar estadísticamente su relación con tumores recidivantes.

5.3 *Análisis estadístico*

Los datos recolectados se tomarán en una escala de medición nominal para cada criterio incluyente, sin embargo, ya que se tendrán en cuenta factores como género y niveles de Ki67 en el análisis de datos, algunos datos serán de tipo ordinal y cuantitativo. Además de esto, ya que las variables no se relacionan entre sí puesto que cada una es independiente, los datos son no paramétricos. Para determinar si los resultados de los datos de tipo nominal y ordinal son significativos, se calcularán medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y se realizarán tablas de frecuencia y gráficos de tipo circular para variables cualitativas. Por último para comparar las variables sociodemográficas como edad y sexo con el tipo de THTA se realizarán pruebas estadísticas, de acuerdo con el tipo de variable y la escala de medición.

Este protocolo no propone una prueba piloto puesto que todo el estudio se basa en el análisis de datos clínicos archivados por la FCI y no necesita de experimentos o protocolos que requieran pruebas y ajustes para obtener resultados claros y precisos.

6. Consideraciones éticas

La resolución 8430 del año 1993 establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. De acuerdo al artículo 11, este protocolo de investigación propone un estudio de bajo riesgo ya que es un estudio en su mayoría observacional transversal donde se realizará un estudio del banco de historias de la FCI sin realizar intervenciones en la población en estudio.

Este estudio no requiere la manipulación de los datos recolectados y no expone a los pacientes a pruebas continuas ya que los datos utilizados serán exclusivamente los que se encuentren en su historial médico.

Adicionalmente no se compromete la confidencialidad del paciente ya que no se incluye el nombre, documento de identidad, números telefónicos o correos personales que puedan poner en riesgo la integridad de los pacientes diagnosticados con THTA entre los años 2010 a 2018 en la FCI. Dicha información será recolectada y utilizada por los autores de la tesis, el tutor y el médico hospitalario de neurocirugía de la FCI encargados de la recopilación de datos.

6.1 Limitaciones éticas del estudio

Como parte de los criterios de inclusión, es vital la autorización de los pacientes en el uso de sus datos clínicos para propósitos académicos, profesionales y de investigación. Por ello, una de las limitaciones que presenta este estudio es que los pacientes no otorguen consentimiento para que se incluyan sus datos dentro del muestreo de este estudio. Esto podría tener como consecuencia, un tamaño reducido de muestras para el análisis estadístico lo cual podría afectar la validación estadística de los resultados y el margen de error resultante. Así mismo, para los pacientes que deseen participar en investigaciones o estudios académicos como éste, se les pedirá que autoricen el uso de sus datos de forma escrita.

Este estudio cuenta con la firma de consentimientos informados de los pacientes intervenidos quirúrgicamente desde el 2010-2018, donde autorizan que la información proporcionada en la historia clínica sea de uso profesional, académico e investigativo (Anexo 1).

Este estudio no presenta conflictos de interés de ningún tipo.

7. Logística de investigación

Este trabajo será presentado al comité de ética de la FCI con el objetivo de conseguir el aval ético de dicha institución y solicitar permiso para acceder a la base de datos de historias clínicas. Una vez se tenga acceso a la base de datos, se procederá a iniciar la recolección de datos de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión mencionados. Los datos seleccionados serán registrados y organizados, para posteriormente realizar el análisis de datos, obtener resultados y sacar las conclusiones basadas en los objetivos del estudio.

Puesto que este estudio es de carácter descriptivo, no requiere de mayor presupuesto ya que la recolección de datos es de años anteriores y se encuentra disponible en una base de datos. Paralelo a esto, este es un estudio de corte transversal que no requiere observar datos o pacientes en diferentes periodos de tiempo, por lo cual es un estudio que se puede realizar en corto tiempo. Así mismo, este estudio no pretende hacer seguimiento a los pacientes diagnosticados y no requiere la asignación de médicos de la FCI en ningún momento para que realicen consultas o seguimientos a los pacientes seleccionados.

Para este estudio se presupuesta únicamente la participación de: los estudiantes que realizan este protocolo de investigación; el tutor y el médico hospitalario de neurocirugía de la FCI encargados de la recopilación de datos; y la participación del comité de ética de la FCI, el cual

puede participar de una forma muy breve puesto que solo necesitan considerar este estudio, otorgar los permisos necesarios y posteriormente recibir los resultados del estudio. En cuanto a gastos económicos, estos se verán reflejados únicamente en los participantes sujetos a un salario que hagan parte de la FCI y de la Universidad del Bosque.

7.1 Cronograma

Se estima que este protocolo de investigación se podría llevar a cabo en un periodo de 8 meses incluyendo el tiempo de presentación a la FCI y el tiempo estimado de aprobación. Una vez se obtenga acceso a la base de datos de la FCI se estima que los investigadores realicen la recopilación de datos en un periodo de 3 meses puesto que cada año (de 2010 a 2018) deberá ser revisado y cada paciente deberá ser valorado según criterios de inclusión. Si el estudio se realiza con dos investigadores es posible iniciar el análisis estadístico con datos iniciales de los primeros años, por consiguiente, el diagrama de Gantt (tabla 3) muestra la superposición de recopilación de datos y análisis de éstos durante dos meses. De cualquier manera, se estima que el tiempo requerido para el análisis de datos es de 3 meses. El acompañamiento del tutor académico se verá reflejado en el diagrama en un periodo de 6 meses puesto que su guía en la recopilación de datos, y correcciones a medida que se realiza el estudio es vital hasta el punto final de entrega. Se estima que el tiempo necesario para la presentación del estudio y posible decisión de publicación sea de un mes.

Tabla 2.

Diagrama de Gantt

Objetivos del estudio/ Tiempo	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Presentación del estudio al comité de ética de la FCI								
Acceso a las bases de datos de la FCI para la recopilación de datos								
Análisis estadístico de datos recopilados								
Redacción de resultados y conclusiones								
Presentación del estudio al tutor académico. Realización de correcciones								
Presentación final del estudio y potencial publicación en revista científica								

Diagrama de Gantt que ilustra el cronograma para el desarrollo del estudio. Cada cuadro representa los días hábiles de un mes

8. Bibliografía

1. Saeger W. Current pathological classification of pituitary adenomas. *Acta Neurochir* [Internet]. 1996 [Consultado 17 Marzo 2018]; 65(1):1-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738481>
2. Graus F, Ciordia R, Mateos B, Zarranz J.J.. *Neurooncología, Tumores cerebrales*. En: Zarranz JJ, editor. *Neurología*. 5ª ed. España: Elsevier S.L: 2013. p. 475-506.
3. Paez A.M, Erazo-Bravo N. J., Burbano-Erazo M.N., Merchancano-Delgado C. L., Muñoz-Bolanos A.B. Caracterización de los tumores cerebrales en un Hospital Universitario de Pereira, Colombia: un estudio retrospectivo. [Internet]. 2013 [Consultado 17 Marzo 2018]: 19(2):6. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v19n2/v19n2a04.pdf>
4. Erdmann F., Winther J. F., Dalton S.O., Zeeb H., Kroyer A., Bautz A., Schmiegelow K., Schuz J. Survival from tumours of the central nervous system in Danish children: Is survival related to family circumstances?. *International journal of cancer*. [Internet]. 2017 [Consultado 21 Abril 2018]: 142(44): 671-680. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31082>
5. Alvarán L, Gómez LA, Aguirre DC, Ortiz LD. Caracterización neuropsicológica de pacientes con glioma tratados en el instituto de cancerología de Medellín. *Acta Neurol Colomb*. 2008;24(1):13-23
6. Instituto nacional de cancerología ESE ministerio de salud y protección social: Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011 [Internet]. 2015 [Consultado 21 Abril 2018] Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
7. Tortosa F., Webb SM. Atypical pituitary adenomas: 10 years of experience in a reference centre in Portugal. *Neurología* [Internet]. 2016 [Consultado 17 Marzo 2018]; 31(2):97-105. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173580816000201>

8. Matousek P., Buzrla P., Reguli S., Krajca J., Dvorackova J., Lipina R. Factors that predict the growth of residual nonfunctional pituitary adenomas: correlations between relapse and cell cycle markers. *BioMed research international*. [Internet]. [Consultado 21 Abril 2018]: 2018(1): p.1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077672/pdf/BMRI2018-1876290.pdf>
9. Ministerio de salud. Anuario estadístico. Minsalud [Internet]. 2012 [Consultado 17 Marzo 2018]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/ANUARIO>
10. Brito J., Saez L., Lemp M., Liberman C., Michelsen H., Araya A. V. Evaluación por inmunohistoquímica de la expresión de hormonas hipofisarias y del marcador de proliferación celular Ki-67 en tejido de adenomas causantes de acromegalia. *Rev Med Chile* [Internet]. 2008 [Consultado 17 Marzo 2018]: 136(7):831-836. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v136n7/art02.pdf>
11. Louis D.N., Ohgaki H., Cavenee W.K. Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours. Louis D.N., editor. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4ta ed. Suiza: WHO: 2007. p. 16-76.
12. 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. [Internet] 2011 [Consultado 21 Abril 2018]: 27(2): 8. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v27n2/v27n2a04.pdf>
13. 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>
14. 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 [Internet]. 2007 [Consultado 21 Abril 2018]:1-7. Disponible en:
http://perujournalneurosurgery.org/sites/default/files/carcinoma_hipofisiario.pdf

15. Contreras L.E. Epidemiología de tumores cerebrales. Departamento de Neurocirugía, Clínica Las Condes [Internet]. 2017 [Consultado 21 Abril 2018]: 28(3): p 332-338. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-epidemiologia-de-tumores-cerebrales-S0716864017300585>

16. 14- Díaz N. V. Manual anatomía patológica: Fundamento biológicos de la inmunohistoquímica. [Internet]. 2010 [Consultado 21 Abril 2018]: p. 49. Disponible en:
<https://www.netlab.com.ec/publicaciones/MANUAL-PROCEDIMIENTOS-ANATOMIA-PATOLOGICA.pdf>

17. Sinning M. Brain tumor classification. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2017 [Consultado 17 Marzo 2018]:28(3) p. 339-342. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-clasificacion-de-los-tumores-cerebrales-S0716864017300597>

18. 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. [Internet]. 2006 [Consultado 21 Abril 2018]; 53(1):13-18. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-del-diagnostico-tratamiento-S1575092206710609?redirectNew=true>

19. American brain tumor association: Sobre tumores cerebrales.[Internet]. 2012 [Consultado 21 Abril 2018]: p. 82 Disponible en:
<https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/sobre-tumores-cerebrales.pdf>

20. Skorka D, Aedo M. S., Iribarra A. C. Tumores hipofisarios productores de prolactina. Rev. Obstet. Ginecol. [Internet]. 2013 [Consultado 21 Abril 2018]: 8(3): 169-172. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/descargarPDF/684/0711.pdf>
21. Pérez J.M. Fisiología de la prolactina. Instituto de Investigaciones Biomédicas [Internet]. España: 1995 [Consultado 21 Abril 2018]:1-14. Disponible en: <http://digital.csic.es/bitstream/10261/78144/1/Fisiolog%C3%ADa%20de%20la%20prolactina.pdf>
22. Pignatta A, Danilowicz K., Manavela M., Loto, M, Gonzales A.S., Toloza C., Fazio L. Adenoma hipofisario productor de TSH (tirotropinoma): presentación de cinco casos. Revista Argentina de endocrinología y metabolismo [Internet]. 2014 [Consultado 21 Abril 2018]: 51(3):141-150. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v51n3/v51n3a04.pdf>
23. Vilalta N. P., Puig A. Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). Pruebas de laboratorio en endocrinología y nutrición, Elsevier [Internet]. 2007 [Consultado 21 Abril 2018]:53(2): 109-117. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-gonadotropinas-lh-fsh-corticotropina-acth--S1575092207714158>
24. Gortari P., Gonzales-Alzati M. E., Jaimes-Hoy L., Estrada A., Mancera K., Garcia-Luna C., Amaya M. I. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) del núcleo paraventricular hipotalámico y sistema límbico como reguladora de la homeostasis energética y de la conducta alimentaria en animales con ayuno, restricción alimentaria y anorexia. Salud mental [Internet]. 2012 [Consultado 21 Abril 2018]:35(5): 385-393. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n5/v35n5a5.pdf>
25. Lagares A., Gonzales P., Miranda P., Cabrera A., Lobato R.D., Ramos A., Ricoy J.R. Adenomas corticotropos silentes: Presentación de dos casos que debutaron con apoplejía hipofisaria. Neurocirugía, Elsevier [Internet]. 2004 [Consultado 21 Abril 2018]: 15(2): 159-164. Disponible en: <http://www.revistaneurocirugia.com/es-pdf-S1130147304704960>

26. Diaz L., Gonzales A., Martin A., Garcia F., Avello N., Rabal A., Rodriguez R., Mendez E. Macroadenoma hipofisario productor de gonadotropinas: presentación de un caso. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, Elsevier [Internet]. 2016 [Consultado 21 Abril 2018]: Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-congresos-59-congreso-nacional-sociedad-espanola-52-sesion-casos-clnicos-3489-comunicacion-adenoma-hipofisario-productor-de-gh-40211>
27. Devesa J., Devesa P, Reimunde P. Hormona de crecimiento: acciones y aplicaciones preventivas y terapéuticas. *Medicina Clinica*, Elsevier [Internet]. 2010 [Consultado 21 Abril 2018]: 135(14): 665-670. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-S002577530901464X-S300>
28. De Jaime M. N., López I. A., Cabrera G. Patología de los adenomas hipofisarios. *Revista Española de patología* [Internet]. 2003 [Consultado 21 Abril 2018]: 36(4). Disponible en:
<http://www.patologia.es/volumen36/vol36-num4/36-4n03.htm>
29. Damjanov I. Sistema central nervioso. En: Molnar P, editor. *Patologia secretos* 3ra ed. España: Elsevier: 2010. P 448-477

