



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA

**CORRELACIÓN DEL VALOR DE PERFUSIÓN/MARCAJE ESPÍN ARTERIAL CON EL FACTOR DE
CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS RESIDUALES.**

AUTOR:

DRA. LUISA MARÍA MELO CONCEPCIÓN

CO AUTORES:

DR. OSCAR RENÉ MARRUFO MELÉNDEZ

DRAS: SARA PÉREZ. AIDEÉ GÓMEZ. VERÓNICA ANAYA Y FRANCISCA SEVERIANO

TUTORES:

DRA. LESLY PORTOCARRERO-ORTIZ

DR. ROGER ANTONIO CARRILLO MEZO

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. CAMILO RIOS

MÉXICO, DF, JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

	Páginas
I. DEDICATORIA	
II. AGRADECIMIENTO	
III. MARCO TEÓRICO	
Resumen.....	1
1.1 Antecedentes.....	2, 3, 4
1.2 Marcaje del espín arterial.....	4, 5
1.3 Hipófisis	6
1.4 Anatomía de la glándula hipofisaria por Resonancia Magnética.....	6, 7
1.5 Adenoma Hipofisario.....	7, 8
1.6 Etiología.....	9, 10
1.7 Adenoma hipofisario por Resonancia Magnética.....	10
1.8 Tratamiento.....	11
1.9 Angiogénesis de los adenomas hipofisarios.....	11, 12,13
2.1 Adenoma hipofisario y Marcaje del espín arterial.....	13, 14,15
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
V. HIPÓTESIS	16
VI. OBJETIVOS	
3.1 Objetivo General.....	17
3.2 Objetivos Específicos.....	17
VII. JUSTIFICACIÓN	18

VIII.	MÉTODOS Y TÉCNICAS	
4.1	Tipo de Estudio.....	19
4.2	Población de Estudio y Muestra.....	19
4.3	Criterios de Inclusión y Exclusión.....	20
4.4	Variables y su Operacionalización.....	20
4.5	Procedimiento de Recolección de Información y Manejo de la Muestra.....	21
IX.	PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	22
X.	DISCUSIÓN.....	23
XI.	CONCLUSIONES.....	24
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25, 26
XIV.	ANEXOS.....	27

**CORRELACIÓN DEL VALOR DE PERFUSIÓN/MARCAJE ESPÍN ARTERIAL CON EL
FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR DE LOS ADENOMAS
HIPOFISARIOS RESIDUALES OPERADOS EN EL PERÍODO ENERO-DICIEMBRE DEL
2013 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL
VELASCO SUÁREZ**

Dedicatoria:

A mi Dios porque sin el nada de esto sería realidad. Porque de el viene toda dádiva y don perfecto.

A todos a los que este proyecto le será de aportación de una u otra forma en esta carrera.

Agradecimientos

Le agradezco a mi **Dios** por haberme permitido realizar una meta más, porque sin el nada soy, nada puedo. Es mi refugio y le ha placido glorificarse en mi vida, me has dado la fuerza necesaria para siempre seguir siempre hacia adelante. Te amo mi Dios.

A mis padres, **Andrés Melo y Bárbara concepción** por ser siempre mi apoyo, mi motivo para seguir hacia adelante, han sido los mejores padres del mundo, gracias porque aunque lejos en distancia, en espíritu, amor, fortaleza y apoyo siempre estuvieron conmigo.

A mis hermanos, **Nicauris, Luis Andrés, Elizabeth, José Luis y Luilma**, gracias por apoyarme siempre.

Al resto de mi familia y amigos gracias por brindarme de su apoyo.

Al Dr. **Roger Carrillo Meza** (mi mayor ejemplo, digno de admiración y respeto), Dra. **Lesly Portocarrero-Ortiz** y al Dr. **Oscar René Marrufo**, muchas gracias por su apoyo incondicional, por dedicarme de su tiempo y por formar parte de este equipo y proyecto. Gracias a ustedes fué posible esta investigación.

Gracias Dres: **Roger Carrillo y Ángel Romero** por preocuparse por nuestro aprendizaje y avance en nuestra historia como residentes de neuroimagen, por dedicarnos de su tiempo y compartir sus conocimientos.

Al Dr. **Oscar René Marrufo** muchas gracias por tu paciencia, confianza y enseñanza.

A los Dres: **Josefina Sandoval y Fernando Robles** gracias por sus enseñanzas.

A las Dras: **Sara Pérez, Aideé Gómez, Verónica Anaya y Francisca Severiano** gracias por permitirme tomar la base de datos de sus investigaciones con VEGF y Ki 67 para correlacionarlos con la Perfusión por Resonancia Magnética.

MARCO TEÓRICO

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN:

Se trata de un estudio de corte transversal, descriptivo y analítico, sobre la correlación del valor de perfusión/marcaje del espín arterial (MEA) de los adenomas hipofisarios residuales con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Nuestro objetivo principal es describir los diferentes patrones de perfusión (hiperperfusión, isoperfusión e hipoperfusión) de estos tumores y correlacionarlos con VEGF. También queremos correlacionarlos con su agresividad e invasividad por imagen de resonancia magnética. El MEA se realizó en adenomas hipofisarios residuales operados en el 2013, que les quedó remanente tumoral mayor del 30% por imagen de resonancia magnética y que su componente predominante era sólido. Estos pacientes ya tenían resultados de VEGF y KI-67 obtenidos previamente por inmunohistoquímica y por western blot (WB) (estos resultados son tomados de una muestra de un estudio realizado por el servicio de endocrinología de nuestro instituto). Colocamos dos ROI en áreas distintas del tumor residual y otro en la sustancia blanca sana para determinar la perfusión de estos tumores.

MEA (marcaje del espín arterial)

VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular)

1.1 Antecedentes:

El marcaje del espín arterial es una técnica de perfusión sin medio de contraste por resonancia magnética que nos da información del flujo sanguíneo cerebral y fué concebida hace mas de 15 años. Este método no invasivo para obtener imagen de perfusión ha sido posible gracias a la capacidad de excitación de radiofrecuencia espacialmente selectiva y de inversión. (1)

Otros métodos requieren la inyección o inhalación de una sustancia trazador para medir perfusión. Con la resonancia magnética el marcador del espín arterial, el trazador es la magnetización natural de los protones en las moléculas de agua que contiene la sangre.

En febrero del 2014, K.W. Yeom y cols estudiaron diversos tumores pediátricos relacionados con marcaje del espín arterial en 54 niños, con el propósito de investigar el rol de este tipo de perfusión en el grado histológico tumoral y concluyeron que la perfusión con marcaje del espín arterial puede ser usado para distinguir el grado histológico tumoral.(10)

En abril del 2014, H. Fudaba, T. Shimomura y cols realizaron un estudio sobre los diferentes parámetros de perfusión mediante MEA, tensor de difusión, espectroscopia por resonancia magnética y el índice Ki-67 en gliomas. Su muestra se realizo con 32 pacientes con diagnóstico recientes de gliomas (grado II, III, y IV). Sus resultados indican que la perfusión por MEA, DTI y la ERM por RM pueden ser utilizados para predecir el grado los gliomas. Observaron además, parámetros obtenidos en el DTI y ERM por RM están estrechamente correlacionados con el potencial proliferativo de los gliomas.

N. Sakai y cols realizaron estudio entre junio del 2011 a marzo del 2012 sobre “Reflejo de la densidad vascular en imagen de perfusión con marcaje del espín arterial en macroadenomas hipofisarios no funcionales, donde estudiaron 11 pacientes y concluyeron que existe correlación significativa estadísticamente entre los valores de flujo sanguíneo y la atenuación microvascular, encontrando que 3 casos fueron hiperperfundidos y de estos 1 caso tuvo hemorragia sintomática en post quirúrgico inmediato, complicación que no se vió en los tumores hipoperfundidos.(12)

En marzo del 2007, S. Chawla, S. Wang y cols publicaron un estudio sobre perfusión mediante MEA y espectroscopia en la diferenciación de los gliomas. Analizaron un total de 35 pacientes con gliomas primarios (22 grado alto y 13 grado bajo), diferentes áreas de un mismo tumor fueron clasificadas como hiperperfundición, isoperfundición e hipoperfundición y a la vez colocaron vóxel en estas áreas para ver el comportamiento de los metabolitos dependiendo del grado de perfusión. En las regiones hiperperfundidas de ambos grados de tumores había diferencias significativas, sin embargo, en áreas “hipoperfundidas o isoperfundidas:” no se observó diferencias de los metabolitos entre tumor de alto y bajo grado. Sus resultados sugirieron que los índices de 1H-MRSI de las regiones hiperperfundidas de gliomas sobre la base de PWI, pueden ser útiles para distinguir glioma de alto grado y de bajo grado, incluyendo oligodendrogliomas.

En enero del 2006 H. kimura y cols realizaron un estudio sobre la comparación de imagen de perfusión con contraste en meningiomas contra marcaje del espín arterial con sus características histopatológicas. Su conclusión fue que ambos métodos de perfusión tienen una correlación significativa entre los valores determinados a partir del flujo sanguíneo.

Su conclusión fue que hubo una correlación entre el cambio de intensidad de señal en el marcaje del espín arterial y la microcirculación del tumor. Los valores de perfusión eran de los mayores para meningioma angiomatoso y menor para meningioma fibroso al utilizar cualquiera de los métodos de perfusión.(11)

1.2 Marcaje del espín arterial:

El principio de la imagen de perfusión de marcaje del espín arterial (MEA) es el siguiente: si la sangre fluye a través de una región de tejido, entonces debe ser suministrada por una arteria que procede de fuera de la región. Cualquier alteración espacialmente selectiva de los espines (propiedad física de las partículas subatómicas) fuera de la región cambiará los espines de la arteria aferente. Si se concede el tiempo suficiente para que estos espines modificados entren en el tejido, entonces habrá un cambio en los espines dentro del tejido. Debido a que la cuantía del cambio depende de la tasa de perfusión, puede obtenerse un cambio de la señal relacionado con la perfusión.

La alteración de estos espines se introduce en la arteria aferente, de la misma forma que un catéter, pero se logra la perturbación desde fuera del organismo con campos electromagnéticos no ionizantes. Esta completa ausencia de invasividad es exclusiva de la resonancia magnética de MEA.

La sustracción de las imágenes etiquetadas y controladas elimina la señal de los tejidos del parénquima estático. La señal que queda es una medida relativa de la perfusión.

La diferencia de la señal suele ser una fracción (1-2%) de la señal de los tejidos y depende de muchos parámetros como la velocidad de flujo, T1 de la sangre y los tejidos y el tiempo de tránsito de la sangre.(2)

La secuencia de MEA emplea con frecuencia la técnica de eco- planar (EIP), debido a la necesidad de una rápida adquisición. La desventaja de la EIP es la tendencia de los artefactos de susceptibilidad en torno a piezas quirúrgicas, sitios de craneotomía, hemorragias, calcificaciones, y los senos paranasales. Los efectos de la susceptibilidad crean defectos de artefactos en la imagen de perfusión que fácilmente puede ser mal interpretado como una patología.(3)

MEA ofrece varias ventajas sobre las técnicas tradicionales que emplean bolo de contraste. Gracias a ella es posible que los pacientes con insuficiencia renal y los niños pequeños se realicen una secuencia de perfusión sin necesidad de usar medio de contraste, que podría condicionar fibrosis sistémica nefrogénica. La adquisición de datos de perfusión con técnicas de bolo de contraste también ha sido problemática en los niños pequeños, debido a la necesidad de un acceso intravenoso.

El segundo beneficio importante del marcaje del espín arterial en las técnicas de bolo convencional es que esta técnica puede tener cuantificación absoluta. La mayoría de las técnicas de perfusión disponibles son de carácter cualitativo, que muestra los cambios relativos en el volumen sanguíneo cerebral (CBV), el flujo sanguíneo cerebral (FSC), y el tiempo medio de tránsito (MTT). La cuantificación permite evaluaciones regionales y globales de la perfusión cerebral.

La cuantificación en una escala absoluta de perfusión permite un fácil reconocimiento de los estados como la hipercapnia o lesión difusa hipóxico/anóxica.

También hay un creciente número de evidencias que los valores de perfusión se puede correlacionar con el grado histológico de las neoplasias. Dentro de las aplicaciones del marcaje del espín arterial tenemos que es útil en eventos isquémicos, tumores, epilepsia, procesos infecciosos, enfermedades neurodegenerativas y para diferenciar toxoplasmosis versus linfoma. (4)

1.3 Hipófisis.

La glándula hipofisaria consta de tres porciones principales: la adenohipófisis, la neurohipófisis y la porción intermedia.

La adenohipófisis constituye el 80% del volumen de la glándula hipofisaria. Es denominada lóbulo anterior y contiene células acidófilas, basófilas y cromóforas, así como tanicitos. Las células de la adenohipófisis secretan hormonas tróficas (TSH, ACTH, LH y FSH), así como hormona del crecimiento (GH).

La porción intermedia constituye menos del 5% del volumen de la glándula hipofisaria y deriva del ectodermo bucal de la bolsa de Rathke.

La neurohipófisis, llamada porción nerviosa, consta del lóbulo posterior de la glándula hipofisaria, el tallo infundibular y la eminencia media del hipotálamo. La vasopresina y la oxitocina se forman en el hipotálamo, pasan a lo largo del eje hipotálamo-hipofisario y se almacenan en la neurohipófisis. La neurohipófisis constituye aproximadamente el 20% del volumen de la glándula hipofisaria. (1)

1.4 Anatomía de la glándula hipofisaria por Resonancia Magnética:

La altura global de la glándula hipofisaria varía tanto con el sexo como con la edad. En niños prepúberes se considera normal una altura de 6mm o menos. La hipertrofia fisiológica, con una altura normal de hasta 10mm, es frecuente en mujeres jóvenes menstruantes. Las mujeres gestantes y lactantes pueden tener una glándula incluso mas grande, con una altura de 12mm. El límite superior normal en hombre adultos y mujeres posmenopáusicas es de 8mm. (3-4).

La intensidad de señal de la glándula hipofisaria varía. Con excepción de los neonatos (puede ser grande y muy hiperintensa), la adenohipófisis generalmente es isointensa con la sustancia gris en secuencia de T1 simple. La glándula hipointensa observada en secuencia de Eco de Gradientes se encuentra sobrecargada de hierro (talasemia y hemocromatosis). Una glándula uniformemente hiperintensa en T1 es infrecuente y suele observarse en insuficiencia hepática.

La neurohipófisis generalmente tiene un T1 corto (manchas hiperintensas) causada por los gránulos neurosecretorios de vasopresina/oxitocina. La ausencia de hiperintensidad en la neurohipófisis es frecuente en diabetes insípida central, hasta un 20% de los estudios de imagen.

La glándula hipofisaria no tiene barrera hematoencefálica, de modo que se refuerza rápida e intensamente tras la administración de contraste. El realce es menos intenso que el de la sangre venosa de los senos cavernosos adyacentes. (3)

1.5 Adenoma Hipofisario.

Es un tumor benigno de crecimiento lento que se origina en la adenohipófisis. Representa el 10-15% de los tumores intracraneales y entre un tercio y la mitad de todos los tumores que se originan en la región selar y yuxtaselar.

Prácticamente es un tumor del adulto, observando la edad máxima entre 20 y 40 años. Los adenomas hipofisarios suponen menos del 6% de los tumores intracraneales en adolescentes, más raro incluso en niños.(5)

Los adenomas hipofisarios son clasificados morfométricamente en : Microadenoma (<10mm), macroadenoma (>10mm) y adenomas gigantes (>30-40mm o volumen >10cm³), también se pueden clasificar en invasivos y agresivos.

Los criterios para clasificar adenomas hipofisarios en invasivo se definen por los hallazgos encontrados en estudios radiológicos, quirúrgicos e histopatológicos. El 25-55% de los macroadenomas hipofisarios son invasivos. En el sistema de clasificación de Hardy vezina los adenomas invasivos son grado III (erosión ósea focal) y grado IV (extensión erosiva ósea de la base del cráneo y estructuras paraselares). Y en cuanto a la clasificación de Knosp (clasificación invasiva al seno cavernoso) son grados 3 y 4 (invaden el seno cavernoso).

Los adenomas agresivos pueden ser microadenomas o macroadenomas. También pueden ser invasivos o no invasivos. Generalmente tienen invasión masiva al tejido circundante, crecimiento rápido, son de gran tamaño, tienen tendencia a recurrir rápidamente y presentan resistencia al tratamiento convencional (incluyendo radioterapia).

Según la organización mundial de la salud (OMS) los adenomas hipofisarios han sido clasificados en adenomas típicos (característica monótonas, mitosis frecuente e índice de proliferación Ki-67 <3%), atípicos (característica morfológica atípicas, crecimiento invasivo, índice mitótico elevado, Ki-67 ≥ 3. Representan el 2.7-15%) y en carcinomas pituitarios (diagnosticado solo por su extensión cráneo-espinal o metástasis sistémica. Representan el 0.2%). En esta clasificación no hay una correlación precisa entre los hallazgos histopatológico y el comportamiento clínico.(6)

1.6 Etiología.

Se postula un posible modelo de carcinogenia hipofisaria. Un exceso de hormona hipofisiotrófica, una insuficiencia de hormona supresora o un exceso de factor de crecimiento conduce a hiperplasia. El aumento de proliferación hipofisaria predispone a inestabilidad genómica y se forma el adenoma.

Cada uno de los cinco tipos de células endocrinas de la adenohipófisis secreta una hormona específica de la cual puede desarrollarse un adenoma.

-Lactótrofos: prolactina, menor del 30% de los adenomas.

-Somatotrofos: hormona del crecimiento (GH), menor del 20% de los adenomas.

-Corticótrofos: hormona adrenocorticotrófica (ACTH) menor del 10% de los adenomas.

-Tirótrofos: hormona estimulante del tiroides (TSH) menor del 1-2% de los adenomas.

-Gonadótrofos: gonadotropinas, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH).

FSH/LH (10%).

PRL/GH (5%).

Células nulas: 20% de los adenomas.(2)

La presentación clínica de los adenomas hipofisarios dependen del tamaño de la lesión, la presencia o ausencia de actividad hormonal, el tipo de hormona producida y el grado de extensión extraselar.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con adenoma hipofisario tienen “tumores no funcionales”; el restante 75% muestra signos clínicos de exceso de hormona.

El mas común de estos es el prolactinoma, un tumor que se origina de las células secretoras de prolactina (lactotropas) de la adenohipófisis y representa el 50% de los adenomas activos hormonalmente. (4).

En cuanto al diagnóstico, muchos de los adenomas de hipófisis son descubierto de forma incidental. En otros casos la clínica lleva a la sospecha de estos tumores. Las pruebas de laboratorios/hormonal y estudio de imagen hacen el diagnóstico. La resonancia magnética lleva ventaja a la tomografía y es el estudio de imagen de elección, sobretodo si se trata de un microadenoma que en esta ultima a veces es difícil identificarlos. (5)

1.7 Adenoma hipofisario por Resonancia Magnética:

En estudio de resonancia magnética se observa una masa que se origina de la silla turca, hipointensa en las imágenes ponderadas en T1, comprimiendo el tejido hipofisario de mayor intensidad de la hipófisis normal.

Los macroadenomas son mas frecuentemente hiperintensos en imágenes potenciadas en T2 que los microadenomas. La hiperintensidad en T2 puede ser útil para predecir que un macroadenoma es blando y parcialmente necrótico.

La hemorragia intramural se presenta en el 20% al 30%.

La degeneración quística es visible como regiones marcadamente hiperintensa en secuencia de T2. Es un signo mas específico de degeneración quística un nivel líquido/detritus pero ocurre infrecuentemente. (3)

1.8 Tratamiento:

El tratamiento en casos de microadenomas descubierto de forma incidental puede ser conservador (clínico, seguimiento con imagen a menos que cambien de tamaño, evaluación oftalmológica/endocrinológica. Si se trata de microadenomas funcionales el tratamiento medico con bromocriptina, otros agonistas de la dopamina como cabergolina reduce la secreción de prolactina a lo normal en el 80%.

El tratamiento quirúrgico (transefenoidal) es curativo el 60-90% de los microadenomas.

En los macroadenomas hipofisarios se realiza resección (15% de recidiva a los 8 años, 35% a los 20 años). Otros: médico, radiocirugía estereotáxica, radioterapia convencional. (2)

1.9 Angiogénesis de los adenomas hipofisarios:

La angiogénesis, o formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de vasos preexistentes, es producida por la migración y proliferación de células endoteliales. Puede ser fisiológica o patológica. Esta última juega un papel importante en la formación de tumores y de ella dependen la oxigenación, el transporte de nutrientes y el desarrollo de metástasis.

Recientemente se ha estudiado el papel de la angiogénesis en los tumores hipofisarios.

Los mecanismos de tumorogénesis hipofisaria tiene diversas teorías que involucran desde defectos genéticos hasta estimulación hormonal, pero ningunas de estas por sí sola pueden explicar el desarrollo de estos tumores.

Aun no se entiende por qué la mayoría de los adenomas hipofisarios son benigno, cómo se transforman en invasores, agresivos, resistentes a los agonistas dopaminérgicos, o por qué solo el 0.5% dan metástasis.

El proceso de angiogénesis es mediado por la secreción de varios factores de crecimiento. Entre ellos, el Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), un potente mitógeno de células endoteliales e inductor de la permeabilidad vascular que pertenece a una familia de citoquinas relacionadas, que ejercen funciones críticas en la vasculogénesis como así también en la angiogénesis en condiciones fisiológicas y patológicas.

La expresión aumentada de VEGF ha sido asociada con varios tipos de tumores humanos, incluyendo tumores cerebrales, de colon, del tracto gastrointestinal, de ovario, mama y otros. Tiene además un valor potencial en cuanto a la evaluación del pronóstico de pacientes y como blanco terapéutico.

La expresión del VEGF está modulada por un sin número de factores de crecimiento y citocinas. Los oncogenes, v-ras, K-ras, v-raf, src fos y v-yes, son fuertes inductores de la expresión de VEGF; sin embargo se sabe que la hipoxia y la hipoglicemia son los principales inductores de la síntesis de VEGF. Por ejemplo, en las regiones hipóxicas de algunos tumores existe un incremento en la expresión del ARNm de VEGF.

Por otro lado el gen supresor del ciclo celular, p53 juega un papel importante en la inhibición de la angiogénesis y la expresión de VEGF. La proteína producto del gen p53 es la principal inductora de la apoptosis y participa en la secreción de la trombospondina 1 (TSP 1), una glicoproteína endógena que inhibe la angiogénesis.

Las publicaciones relacionadas a la angiogénesis de los adenomas hipofisarios muestran resultados controversiales. Algunos autores hallaron una mayor expresión de VEGF en hipófisis normales cuando se compararon con adenomas, y una mayor expresión en carcinomas.(8)

El anticuerpo Ki-67 permite estimar la actividad proliferativa y determinar si existen diferencias según el fenotipo morfológico. Se ha observado que los adenomas somatotropos localmente agresivos presentan mayor actividad proliferativa con Ki-67. La inmunohistoquímica también permite valorar la presencia de cambio oncocítico en las células del adenoma. Algunos autores, describen un comportamiento más agresivo en adenomas somatotropos que presentan células oncocíticas.

Los adenomas somatotropos parecen presentar menor densidad en microvasos (DMV) que otros tipos de adenoma. La DMV no parece asociarse con la actividad proliferativa medida con Ki-67.

2.1 Adenomas Hipofisarios y Marcaje del Espín Arterial:

El mapa de perfusión con marcaje del espín arterial con frecuencia se utiliza para evaluar proceso neoplásico intra o extraaxial. En otros tumores se han descrito que el grado histopatológico se correlaciona frecuentemente con diversos parámetros de perfusión.

Los datos de perfusión con MEA del flujo arterial cerebral en un tumor se ven afectados tanto por el tiempo de tránsito medio como por el volumen sanguíneo. (9)

Sabemos que el aporte sanguíneo de la glándula hipofisaria proviene principalmente del sistema venoso portal hipofisario.

Algún aporte arterial directo proviene de pequeñas ramas de la arteria carótida interna, de la arteria hipofisaria inferior y superior, de esta forma la arteria hipofisaria inferior va al lóbulo posterior y a las superficies laterales del lóbulo anterior y la arteria hipofisaria superior al tallo hipofisario y la superficie superior de la glándula. Esta combinación de aporte arterial y portal explican las diferentes formas de realce de la glandular en las imágenes dinámicas tras la administración intravenosa de contraste. Dentro de la glándula, el patrón vascular es una red de capilares imprecisamente organizada.

En el lado venoso la glándula drena a los senos cavernoso y posteriormente a los senos petrosos. Existe drenaje venoso preferencial de la glándula al seno cavernoso ipsolateral, pero es posible la mezcla de sangre venosa contralateral, ya que hay extensa conexiones intercavernosas venosas, anteriores, posteriores e inferiores a la glándula sin ninguna válvula que restrinja el flujo. (4,5)

Hipoperfusión:

Tumores hipoperfundidos en el MEA con frecuencia son quístico o son un grado histológico bajo . Hay sin embargo, varios factores con el grado histológico que puede afectar la señal en el marcaje del espin arterial y varias preguntas deben ser consideradas antes de concluir que un tumor es hipoperfundido.

En primer lugar, se debe determinar si el tumor tiene signos hemorrágicos o quístico, o si contiene calcificaciones.

En cualquiera de estas circunstancias la señal del marcaje del espin arterial puede ser artificialmente baja. Si el paciente ha tenido cirugía y se utilizaron clips metálico grandes defectos de perfusión artificial pueden enmascarar una neoplasia recurrente o primaria.

Finalmente neoplasias de alto grado con frecuencia son heterogéneas y pueden tener necrosis central, el flujo sanguíneo en estas regiones necróticas es característicamente baja, pero el borde de la masa es típicamente hiperperfundido o similar a la materia gris. Por lo tanto, cuando se mide el promedio de perfusión del tumor con el marcaje del espín arterial, es muy importante conocer que se evaluó porción del tumor.

Hiperperfusión:

Estudios recientes han demostrado que para la mayoría de los tumores hiperperfundidos en el estudio con MEA tienen un grado histológico alto. Sin embargo, no todas las neoplasias hiperperfundidas son de grado alto. Los meningiomas, hemangioblastoma, son algunas de las lesiones hiperperfundidas no relacionadas con grado histológico. Las lesiones metastásicas sólidas tienden a ser hiperperfundidas mientras que las quísticas, son hipoperfundidas. (9)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La expresión de VEGF está relacionada con el grado de microvascularidad por el proceso de angiogénesis en un tumor, por resonancia magnética se puede detectar la perfusión mediante la técnica de marcaje del espín arterial. Nosotros queremos saber si a expresión del VEGF tiene una relación directa con la perfusión de los adenomas hipofisarios.

HIPÓTESIS

Los adenomas hipofisarios hiperperfundidos mediante MEA se asocian a una mayor expresión de VEGF.

OBJETIVOS:

3.1 OBJETIVO GENERAL.

- Determinar el grado de perfusión de los adenomas hipofisarios residuales mediante MEA y correlacionarlos con VEGF y así conocer de acuerdo a la perfusión cuales expresan mayor angiogénesis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Clasificar los diferentes patrones de perfusión de los adenomas hipofisarios.
- Correlacionar el grado de invasividad y agresividad de los adenomas hipofisarios con el patrón de perfusión.

JUSTIFICACIÓN

El adenoma de hipófisis es el segundo tumor más frecuente en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y la Resonancia Magnética el mejor método diagnóstico por imagen. La misma nos ofrece una secuencia no invasiva de perfusión, como el marcaje del espín arterial, que nos da información sobre el flujo sanguíneo de estos tumores y esto ayuda al neurocirujano a tener una mejor planeación y predicción pre-quirúrgica al saber cuales de estos tumores de acuerdo a su perfusión son mas propenso a presentar el proceso de angiogénesis, además de disminuir el costo del estudio por no requerir medio de contraste por lo que nos vemos en la inquietud de realizar este tipo de estudio.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo y analítico, de corte transversal, sobre la correlación de la perfusión/marcaje del espín arterial con el factor de crecimiento del endotelio vascular de macroadenomas hipofisarios no funcionales residuales operados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el periodo enero-diciembre del año 2013.

4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA

La población objeto de estudio se tomó de una submuestra obtenida de un estudio que se está llevando a cabo con medición de VEGF y Ki 67 por inmunohistoquímica y Westernblot en 63 pacientes con macroadenomas hipofisarios funcionales y no funcionales evaluados por el servicio de neuroendocrinología y operados en un periodo de enero-diciembre del 2013 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Nuestra población estimada estuvo comprendida por 31 pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionales, con remanente tumoral mayor al 30%, de lo cuales, obtuvimos una muestra de 15 pacientes, los cuales previo consentimiento firmado, aceptaron y acudieron al llamado para realizarse Perfusion/MEA. Aún quedan 7 pacientes de los 31 pendientes para acudir el día de su cita a realizarse la secuencia de perfusión, por lo que tenemos como propósito extender nuestra muestra. El resto de los 9 pacientes no acudieron a nuestro llamado.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- 1.-Adenomas de hipófisis mayor a los 10mm (macroadenomas)
- 2.- Pacientes post quirúrgicos de adenomas hipofisarios operados en el año 2013 con remanente tumoral > 30% .
- 3.- Edad mayor de 18 años
- 4.-Consentimiento informado firmado

Criterios de Exclusión:

- 1.- Remanente tumoral que su mayor componente sea quístico.
- 2.-Todos los pacientes que no cumplan con los requisitos de inclusión.
- 3.-Revocación de consentimiento informado.

4.4 VARIABLE Y SU OPERACIONALIZACIÓN

Dependiente: patrones de perfusión.

Independientes: VEGF (Alta expresión y Baja expresión)

Covariables: edad, género, agresividad e invasividad tumoral.

4.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN Y MANEJO DE LA MUESTRA

El período en que se operaron los pacientes de macroadenomas hipofisarios no funcionales y a los que se le realizó factor de crecimiento del endotelio vascular y Ki 67 por inmunohistoquímica fué comprendido por 11 meses, desde enero-diciembre del 2013.

De los 63 pacientes operados en ese período, solo 31 pacientes presentaban remanente tumoral por encima al 30% (nuestra población). Estos pacientes fueron citados desde abril-julio del presente año (2015) a realizarse perfusión/marcaje del espín arterial.

Se realizó perfusión/marcaje del espín arterial, secuencia por resonancia magnética sin medio de contraste en Resonancia Magnética General Electric de 1.5T y se incluyeron las secuencias ASL, SPGR axial y FLAIR axial. El tiempo que duraba esta secuencia era de 5 minutos. Previa realización de la misma, se procedía al procesamiento y a la medición del flujo sanguíneo del tumor y de la sustancia blanca sana, con la cual comparábamos el flujo tumoral y determinábamos si se trataba de un remanente hiperperfundido, hipoperfundido o isoperfundido (valor del tumor por encima al de la sustancia blanca, por debajo o igual al de la sustancia blanca).

La información obtenida se correlacionó con el VEGF, Ki 67, Hardy Vezina y Knops (antes de la cirugía). También se tomó en cuenta la edad y sexo del paciente.

Se realizó el análisis estadístico a través del calculo en frecuencia expresado en porcentaje (%) y en chi cuadrado. Representamos los resultados en gráficas y tablas.

PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla N0.1 Representación de la muestra y las diferentes variables.

Paciente	Sexo	Edad	Perfusión	VEGF	Ki-67	Hardy Vezina	Knops
1	Masculino	41	Hiperp.	>3	-	III	0
2	Masculino	43	Hiperp.	<3	<3	III	0
3	Masculino	69	Hiperp.	>3	<3	II	0
4	Masculino	56	Hiperp.	<3	>3	IV	2
5	Femenino	53	Hiperp.	<3	<3	IV	2
6	Masculino	70	Hiperp.	<3	<3	II	0
7	Femenino	54	Hipop.	<3	<3	II	1
8	Femenino	35	Hipop.	>3	<3	II	0
9	Femenino	63	Hipop.	<3	<3	II	0
10	Femenino	66	Hiperp.	<3	>3	IV	1
11	Masculino	45	Hipop.	>3	<3	III	3
12	Masculino	41	Isoperf.	>3	<3	II	0
13	Masculino	53	Hiperp.	<3	<3	III	1
14	Femenino	46	Hiperp.	<3	<3	IV	1
15	Masculino	57	Hiperp.	<3	<3	III	4

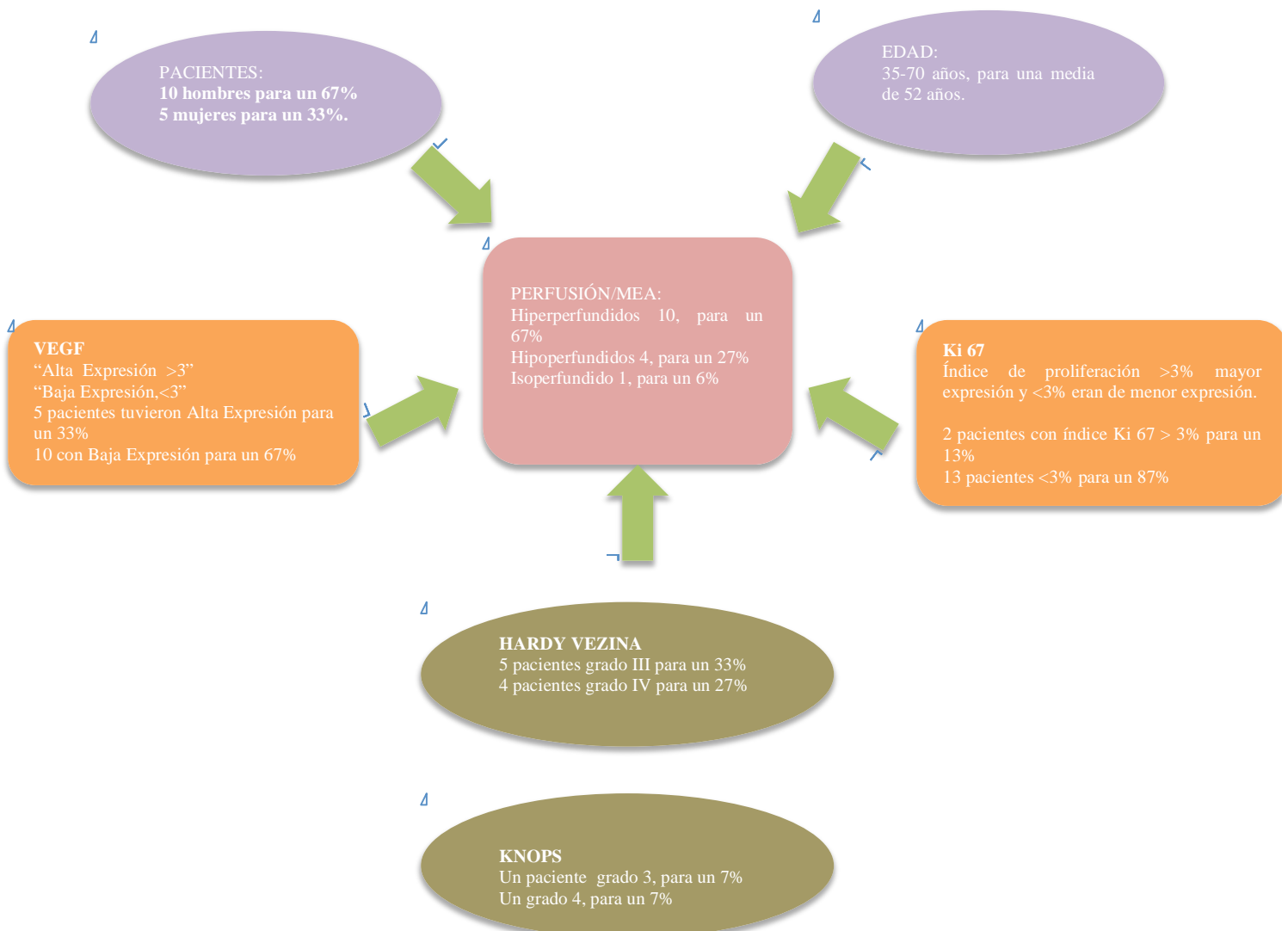
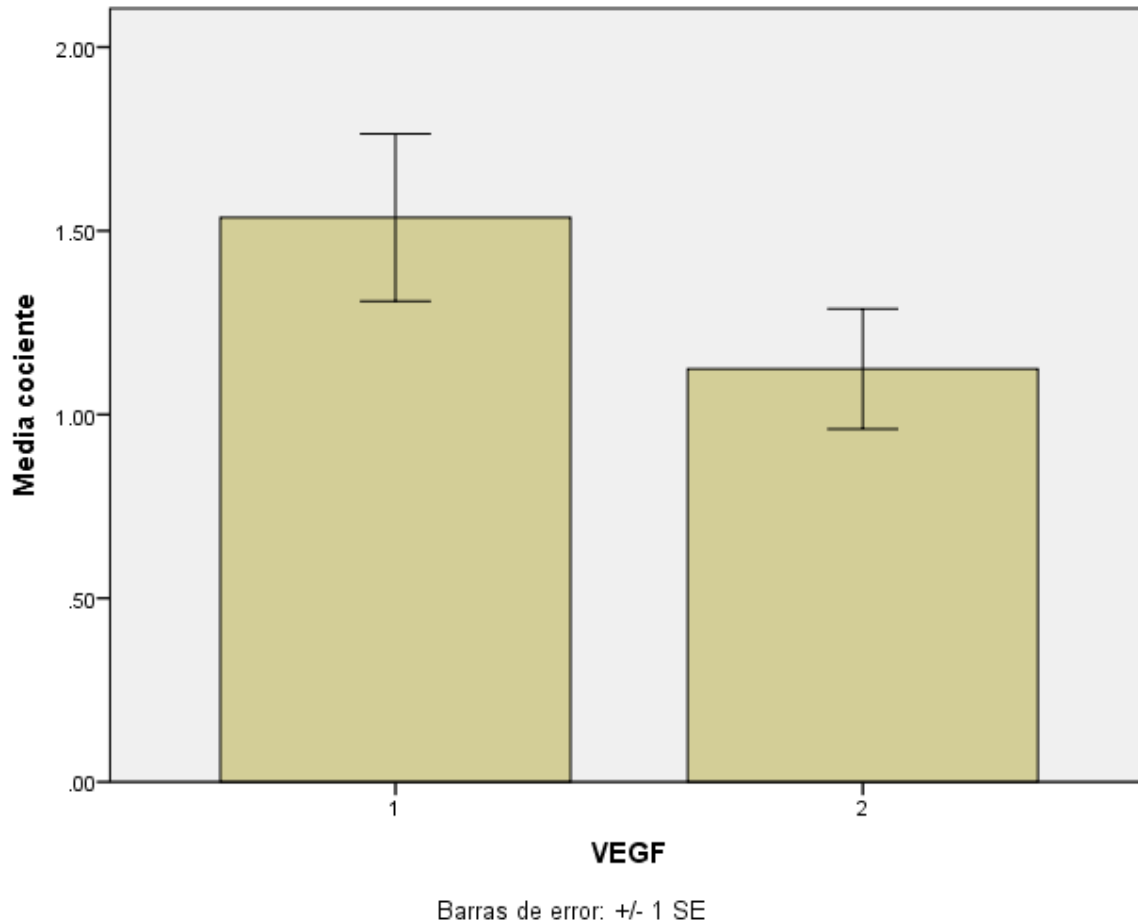


Tabla. N0 2 Relación de Perfusión con factores inherentes del tumor.

VARIABLES	CHI CUADRADO	<i>p</i>
VEGF	3.30	0.096
KI 67	1.188	0.404
HARDY VEZINA	5.675	0.112
KNOPS	5.277	0.364

La relación entre la perfusión con los factores inherentes del tumor se realizó por chi cuadrado. Las ***p*** obtenidas no son estadísticamente significativas.

Gráfico N0. 1 Correlación de la perfusión con la expresión del factor del crecimiento endotelial vascular de los adenomas residuales operados en el 2013 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.



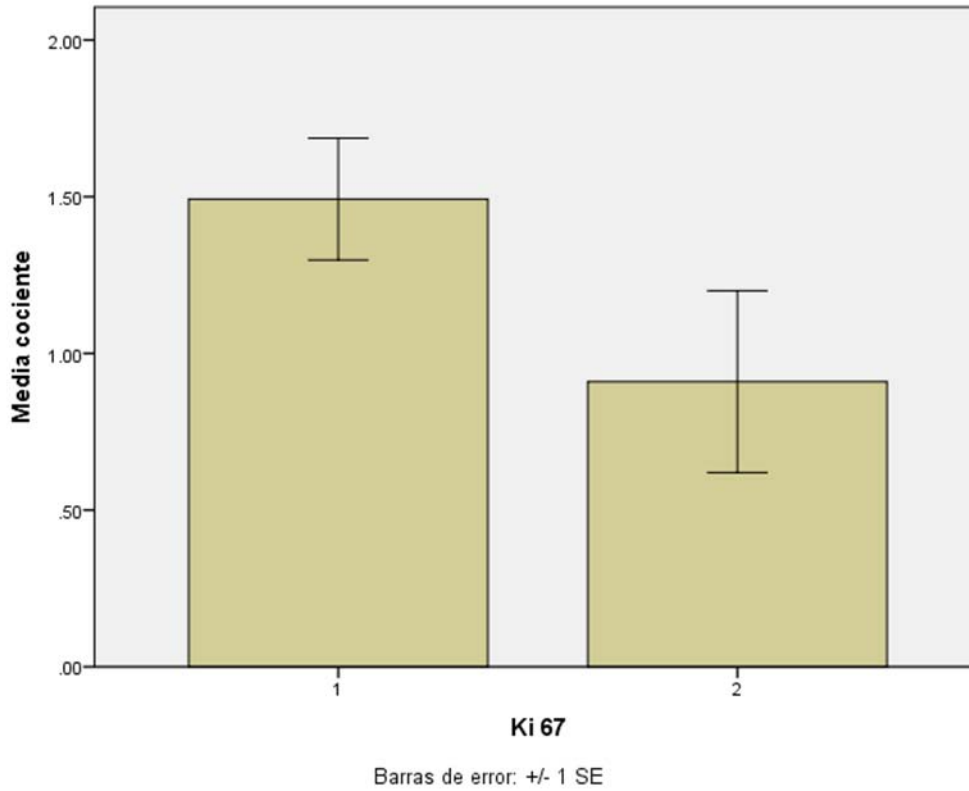
La gráfica está representada en números.

El cociente de la perfusión la cual fue obtenida por la división del valor de perfusión del tumor entre el de la sustancia blanca. Todo lo que está por encima del número 1 representa hiperperfusión, por debajo hipoperfusión y el número 1 isoperfusión.

La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular está representada por números: el número 1 refleja menor expresión del VEGF (<3) y el 2 mayor expresión (>3).

Tomando en cuenta los datos obtenidos, observamos que los pacientes con mayor expresión del factor de crecimiento vascular son isoperfundidos e hipoperfundidos.

Gráfico N0.2 Correlación del cociente de Perfusión/MEA con el índice de proliferación Ki-67



El índice de proliferación Ki 67, el numero 1 representa aquellos tumores con menor expresión del índice de proliferación y el numero 2, mayor expresión.

Se observa que lo pacientes que tienen mayor expresión del índice de proliferación celular (Ki 67 >3%) representan aquellos tumores hipoperfundidos.

DISCUSIÓN

Nuestro objetivo era estudiar los diferentes patrones de perfusión mediante marcaje del espín arterial (MEA) de los adenomas hipofisarios y correlacionarlos con el factor de crecimiento endotelial vascular y el índice de proliferación celular Ki-67.

Hasta el momento, y después de revisar la literatura no hemos encontrado estudio de adenomas de hipófisis que correlacionen la perfusión mediante MEA con VEGF y Ki 67. Sin embargo existen publicaciones sobre estos elementos estudiados por separado en adenomas de hipófisis, en las cuales se encontró que la mayoría de los adenomas hipofisarios eran hipoperfundidos y otro estudio en los cuales encontraron que el área de tejido normal tuvo mayor vascularidad que el tejido tumoral.

(N. Sakai y cols. ASL Perfusion imagin reflects vascular density in nonfunctioning pituitary macroadenoma.

Berner S. y Cols. Mecanismo de tumorogénesis hipofisario. Estudio de factores angiogenicos y de proliferación. Rev.argent.endocrinol.metab. Vol. 50 n0.1, 2013).

En otras publicaciones en donde se realizó la medición del volumen sanguíneo cerebral se encontró mayor volumen en los adenomas con respecto a la sustancia blanca. Que es similar a la hiperperfusión que encontramos en 10 macroadenomas de nuestra población. Estos estudios se han hecho también con otros tipos de tumores como los gliomas cerebrales, en donde se encontró hiperperfusión secundario a una mayor angiogénesis. Además se ha propuesto que puede ser un indicador de malignidad. En nuestro estudio al ser un tumor extraxial, el grado de angiogénesis no está correlacionado con el grado de malignidad, y en algunos estudios se logró demostrar hipoperfusión en los adenomas invasores posiblemente por la velocidad de crecimiento que no permitió la formación de nueva microvascularidad y secundariamente se acompañaban de necrosis o sangrado.

(T. Hirai y cols. Quantitative blood flow measurements in glioma usin ASL at 3T: Intermodality agreement and inter-and intraobserver reproducibility study. AJNR J Neuroradiol 32: 2073-79, 2011

H. Fudaba y cols. Comparison of multiple parameters obtained on 3T pulsed ASL, diffusion tensor imaging and MRS and the KI-67 labeling index in evaluating glioma grading. AJNR J Neuroradiol 35:2091-98, 2014.

F. Arada lopez y cols. ADH: estudio de actividad proliferativa con Ki 67. Hosp. General universitario de Alicante. Servicio de endocrinología 2007).

CONCLUSIÓN

Los adenomas de hipófisis que presentaron menor flujo sanguíneo con respecto a la sustancia blanca aparentemente sana tuvieron mayor expresión de VEGF y de Ki67 posiblemente, porque la resistencia de los vasos tumorales sea menor. Esto quiere decir que a menor perfusión mediante MEA, la posibilidad de que los adenomas se comporten con mayor agresividad es mayor. Nosotros recomendamos incluir la secuencia de MEA en el protocolo de RM de los pacientes con adenoma de hipófisis como una herramienta más para valorar la agresividad de estos tumores. Sin embargo, reconocemos que nuestra población fue pequeña y sugerimos aumentar el número de casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carlos Martinol. Julio Saldaña. Manuel práctico de RM Arterial Spin Labeled. Perfusión sin contraste.
2. Jeffrey M. Pollock y cols. Arterial Spin Labeled MR perfusion imaging. Clinical applications. Magnetic Resonance imaging clin N Am 17(2009) 315-338.
3. Nicolas Fayed-Miguel. Julio Castillo-blida y cols. Perfusión por RM: Bases físicas y aplicación clínica. Rev. Neurol 2010; 50 (1) 23-32.
4. Anne G. Osborn, Salzman, Barkovich. Diagnóstico por imagen. Cerebro. 2da edición. Silla turca e hipófisis. Pag. 1028-1071.
5. José M. Mercader, Fernando Viñuela. Neurorradiología Diagnóstica y Terapéutica. Base de cráneo, Región selar, Hueso Temporal. Cap. 12. Pag. 324.
- 6.- Grossman y Jousem. Neurorradiología. Anatomía del SNC: Silla turca y base del cráneo central. Pag. 517-558.
7. Di Leva Antonio et al. Aggressive pituitary adenomas-diagnosis and emerging treatments. Rev Endocrinol. Pag 423-435. Mayo 2014
8. Scott W. Atlas, David C. Alsop. Imagen de RM de perfusión. Vol 1. Cap 8.
9. H. Ric. Harn Sberger, Anne G. Osborn y cols. Anatomía radiológica para el diagnóstico. Cerebro, columna, Cabeza y cuello. Sección 2. Hueso temporal, base de cráneo, silla turca y senos cavernosos.
10. K. W. Yeom. L. A. Mitchell. Arterial Spin Labeled of pediatric brain tumors. AJNR Am Neuroradiol 35: 395-401 Feb 2014.
11. N. Sakai. S. Kolzumi y cols. Arterial Spin Labeled, perfusion reflects vascular density in non functioning pituitary macroadenoma. AJNR Am J Neuroradiol 34: 2139-43 Nov. 2013.
12. H. Kimura. H. Takeuchi y cols. Perfusion imaging of meningioma by using continuous arterial spin labeled: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR images and histopathologic features. AJNR Am J Neuroradiol 27:85-93 Jun 2006.
13. Ronald L Wolb. David C. Alsop y cols. Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. AJNR, 22 August 2001.
14. Chiemun Lum y cols. Silla turca y región paraselar. Vol 2. Cap. 24. Pag. 1283-1362.

15. Brian M. Chin y cols. Evaluation of the sellar and parasellar regions. *Magnetic Resonance Imaging Clin N Am* 20 (2012) 515-543.
16. Antonio Di Ieva, Fabio Rotondo y cols. Aggressive pituitary adenomas diagnosis and emerging treatments. *Rev. Endocrinol.* 10, 423–435 (13 May 2014);
17. Turner HE, Harris AL, Melmed S, et al. Angiogenesis in endocrine tumors. *Endocr. Rev* 2003;24:600–32
18. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791–98
19. Bladowska J, Sa siadek M. Diagnostic imaging of the pituitary and parasellar región, In: Rahimi Movaghar V, editor. *Pituitary adenomas. Rijeka: In tech; 2012. P. 13-32.*
20. Stadlbauer A, Buchfelder M, Nimsy C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in pituitary macroadenomas: preliminary results. *Journal of Neurosurgery* 2008;109(2):306–12.
21. Yang S, Law M, Zagzag D. Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas. *American Journal of Neuroradiology*, 2003;24(8):155

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo de la investigación:

CORRELACIÓN DEL VALOR DE PERFUSIÓN/MARCAJE ESPIN ARTERIAL CON EL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS RESIDUALES.

Investigador Principal:

Dra. Luisa Melo-Concepción (investigador principal)

Dra. Lesly Portocarrero-Ortiz (investigador)

Dr. Roger Carrillo Meza (investigador)

Previo consentimiento informado y bajo la voluntad propia de los pacientes se citarán al Departamento de neuroimagen, al área de resonancia magnética con el fin de realizarse perfusión/marcaje del espín arterial (Secuencia de perfusión sin medio de contraste) un método no invasivo que durará aproximadamente 5 minutos para su realización en el cual su objetivo es conocer el flujo sanguíneo de estos tumores y correlacionarlos con su comportamiento clínico y quirúrgico.

El paciente debe sentirse con plena confianza y libertad para preguntar sobre cualquier duda y será nuestro deber aclarar en un lenguaje que el paciente entienda.

Yo, _____ he leído y comprendido la información antes explicada y mis preguntas han sido respondida de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Estoy de acuerdo en participar en esta investigación ya que seré beneficiado con la misma.

Nombre del investigador, firma y fecha _____

Nombre del paciente, firma y fecha _____

Nombre del testigo 1, firma y fecha _____

Nombre del testigo 2, firma y fecha _____

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Variables	Definición operacional	Tipo de variables	Medidas
Perfusión	Porcentaje de flujo sanguíneo del tumor relacionado con la sustancia blanca	-Hiperperfundido -Isoperfundido -Hipoperfundido	Nominal categórico
VEGF	Grado de expresión del factor de crecimiento endotelial vascular	Mayor expresión >3 Menor expresión <3	Nominal
Invasividad tumoral	Definidos según los criterios de KNOSP mayor de 3 y según la clasificación de Hardy vezina IIIE	-Invasor -No invasor	Nominal dicotómico
Agresividad tumoral	Según el valor del KI67 y su comportamiento clínico	-Agresivo -No agresivo	Nominal dicotómico
Edad	Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento.	Numérico continuo	Años
Sexo	Según el género	-Femenino -Masculino	Nominal

ADENOMA HIPOFISARIO Y MARCAJE DEL ESPIN ARTERIAL. MEDICIÓN DEL FLUJO DEL TUMOR Y DE LA SUSTANCIA BLANCA.

