

5.- PROTOCOLO DE ESTUDIO 3

Determinación de la utilidad de la RM en contraste de fase en el seguimiento de los pacientes sometidos a ventriculostomía premamilar endoscópica

5.1.- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio prospectivo longitudinal de dos años en el que se han incluido 38 sujetos diagnosticados de hidrocefalia y tratados con ventriculostomía premamilar endoscópica (VPE), estudiados en el Hospital Clínico de Barcelona desde el año 1997 hasta el año 2000. Todos los pacientes fueron estudiados por RM en contraste de fase siguiendo el mismo protocolo y a todos ellos se les realizó un seguimiento clínico a los 3 meses.

5.1.2.-PACIENTES

Se han incluido 38 pacientes (25 hombres y 13 mujeres) con edad media de 39 años afectados de hidrocefalia obstructiva y arreabsortiva e intervenidos quirúrgicamente mediante ventriculostomía premamilar (VPE).

- 35 pacientes presentaban hidrocefalia obstructiva:
 - 11 pacientes con estenosis primaria de acueducto
 - 18 pacientes con estenosis secundaria de acueducto causada por compresión tumoral
 - 6 pacientes con malformación de Arnold Chiari tipo I.
- 3 pacientes presentaban hidrocefalia crónica del adulto.

Los síntomas clínicos en el momento de la exploración fueron todos ellos asociados al aumento de la presión craneal (nauseas, vómitos y cefaleas).

5.1.3.- MÉTODO

Después de realizarse la VPE se llevaron a cabo controles radiológicos durante el primer mes posquirúrgico, al año y a los dos años.

5.1.3.1.- Estudio de Neuroimagen

En los 38 pacientes se ha aplicado el mismo protocolo de imagen que el descrito en el protocolo de estudio 1. Las exploraciones se han realizado indistintamente en el aparato de Resonancia Magnética de 1.5 T de General Electric o Siemens.

5.1.3.1.1.- Estudio cualitativo

Secuencia en contraste de fase en el plano sagital, con un grosor de corte de 4mm, localizado en los tubérculos mamilares. El flujo se codifica en la dirección de sección seleccionada utilizando una velocidad de 100mm/ sec.

5.1.3.1.2.- Estudio cuantitativo

Secuencia axial con grosor de corte de 4mm situado perpendicular al agujero realizado en la ventriculostomía a nivel de los tubérculos mamilares. El flujo se codifica en la dirección superior-inferior utilizando una velocidad de 200mm/sec. A partir de estas imágenes y mediante un software de cuantificación del flujo aportado por los propios fabricantes de los scanners se cuantifica el volumen de flujo sistólico y diastólico a nivel de la ventriculostomía.

5.1.3.1.3.- Valoración de los estudios de neuroimagen

En el estudio cualitativo se evalúa la permeabilidad de la ventriculostomía, valorándose los cambios de señal y paso de flujo entre el tercer ventrículo y las cisternas basales, a nivel de los tubérculos mamilares.

En los estudios cuantitativos se determinan, a nivel de la ventriculostomía, los valores medios de volumen de flujo sistólicos que tienen un valor negativo, indicando una dirección de flujo craneocaudal, y los volúmenes de flujo diastólicos que tienen un valor positivo, indicando una dirección de flujo caudocraneal.

Otros valores que se obtienen son:

- Volumen de flujo total (**VFT**): consiste en la suma de los dos volúmenes (sistólico y diastólico, en absolutos).
- Ratio Volumen de Flujo sistólico / Volumen de Flujo diastólico en el acueducto (**Ratio VF**).
- Volumen de flujo Medio (**VFM**): consiste en la suma del volumen de flujo sistólico más el diastólico (en valores absolutos) / 2.

5.1.3.1.4.- Evaluación del tamaño ventricular

El tamaño ventricular se obtiene de los estudios previos de RM realizados preoperatoriamente y se compara con el último estudio postoperatorio realizado. Se obtienen las siguientes mediciones del tamaño ventricular:

- Diámetro mayor del tercer ventrículo
- Distancia bifrontal.

5.1.3.2.- Seguimiento clínico

Los pacientes son evaluados clínicamente a los tres meses de la intervención.

Su evolución clínica se clasifica en:

- Grado 1: Mejoría completa de los síntomas
- Grado 2: Mejoría parcial de los síntomas.
- Grado 3: No mejoría
- Grado 4: Empeoramiento de los síntomas.

5.1.3.3.- Análisis estadísticos

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de las variables de la muestra.

- Para determinar si existen correlaciones entre los distintos volúmenes de flujo obtenidos en las diferentes exploraciones se realiza el coeficiente de correlación de Pearson.
- Para determinar si existe correlación entre las variables obtenidas del volumen de flujo y entre el tamaño ventricular y la evolución clínica se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.
- Para comparar la evolución clínica y el volumen de flujo se realiza el test de U- de Mann-Whitney.

- Para valorar la efectividad de la RM en contraste de fase para predecir la mejoría clínica tras la ventriculostomía se ha realizado la curva de COR.

5.2.- RESULTADOS

A los 38 pacientes se les realizó el estudio radiológico dentro del primer mes posquirúrgico.

En 25 pacientes se realizó el estudio radiológico al año de la intervención

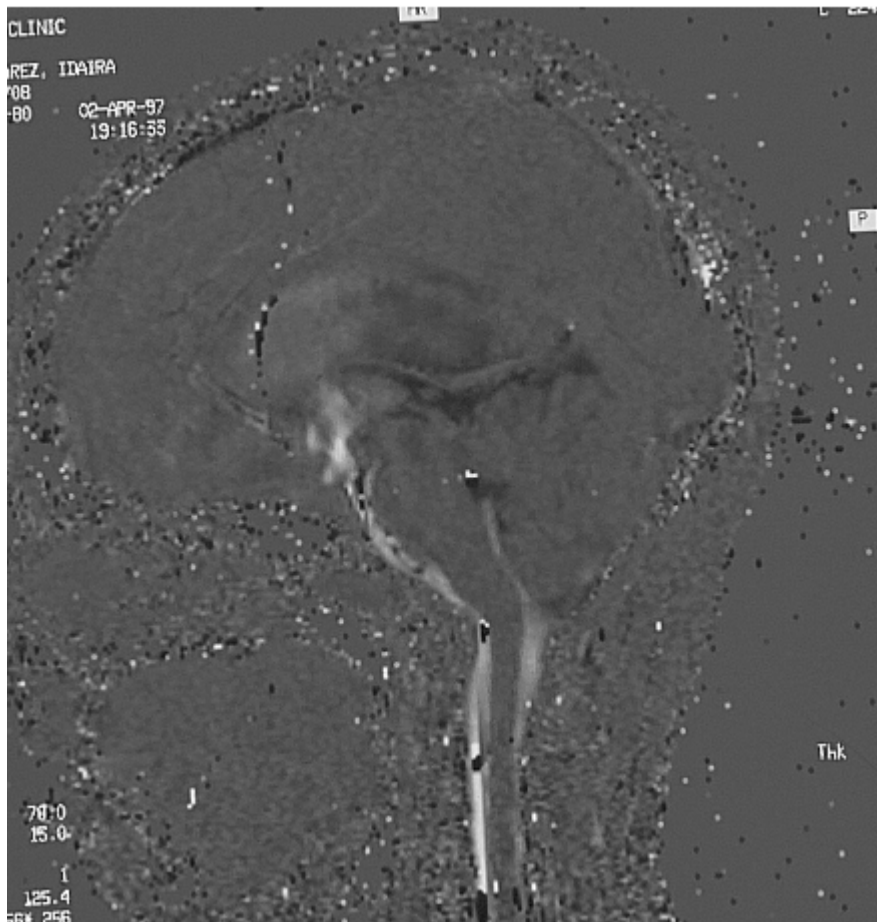
En 12 pacientes se realizó el estudio radiológico a los dos años de la intervención.

5.2.1.- ESTUDIO CUALITATIVO

Utilizando la técnica de cine RM con las imágenes de contraste de fase se observó la ventriculostomía permeable en todos los pacientes menos dos en los que ya inicialmente no se apreció paso de flujo a nivel de los tubérculos mamilares. Posteriormente en el control anual, se detectó ausencia de flujo en la ventriculostomía en dos pacientes más. El flujo observado a nivel de la ventriculostomía en los estudios posquirúrgicos iniciales presentaba una dirección caudocraneal durante la diástole y craneocaudal en la sístole demostrándose que todos los pacientes excepto 6, que presentaban un flujo invertido (Fig. 23).

Posteriores controles estos flujos anómalos revirtieron a la normalidad.

Figura 1: Control de permeabilidad de la VPE

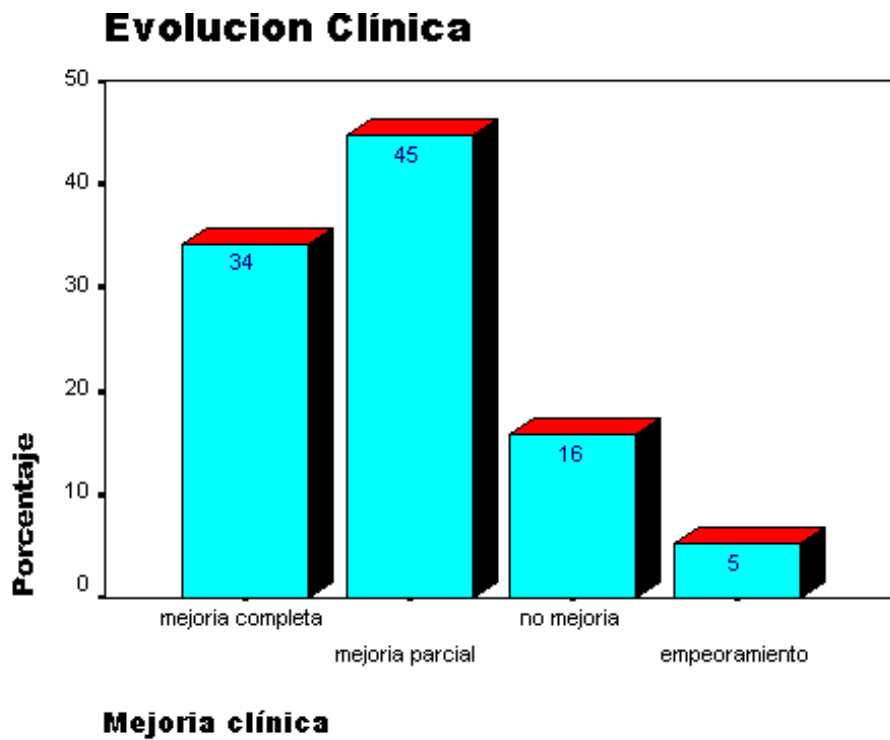


Estudio sagital en contraste de fase en paciente sometido a VPE donde se aprecia el paso del LCR por la ventriculostomía (flecha)

5.2.2.-EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES Y LA ETIOLOGÍA DE LA HIDROCEFALIA

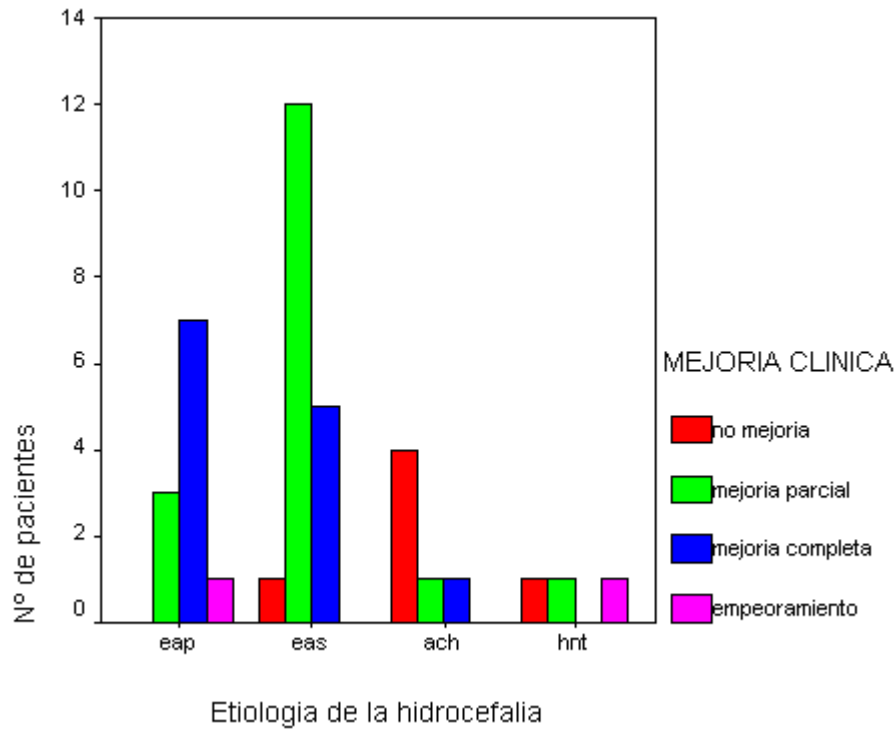
Después de la VPE 17 pacientes (44,7%) presentaron mejoría parcial, 13 pacientes (34%) mejoría completa, 6 pacientes (16%) no presentaron mejoría clínica y 2 pacientes (5%) empeoraron después de una mejoría inicial. Estos resultados se reflejan en la siguiente gráfica

Figura 2: Mejoría clínica tras la VPE



Cuando correlacionamos la evolución clínica con la etiología de la hidrocefalia, se aprecia que 70% de los pacientes con mejoría parcial presentaron estenosis de acueducto secundaria, mientras que 90% de los pacientes con mejoría completa presentaron estenosis de acueducto primaria. Estos hallazgos se reflejan en la siguiente gráfica:

Figura 3: Relación entre la etiología de la hidrocefalia y la evolución clínica



EAP estenosis de acueducto primaria; *EAS* estenosis de acueducto secundaria; *ACH* malformación de Arnold Chiari tipo I; *HNT* hidrocefalia crónica del adulto

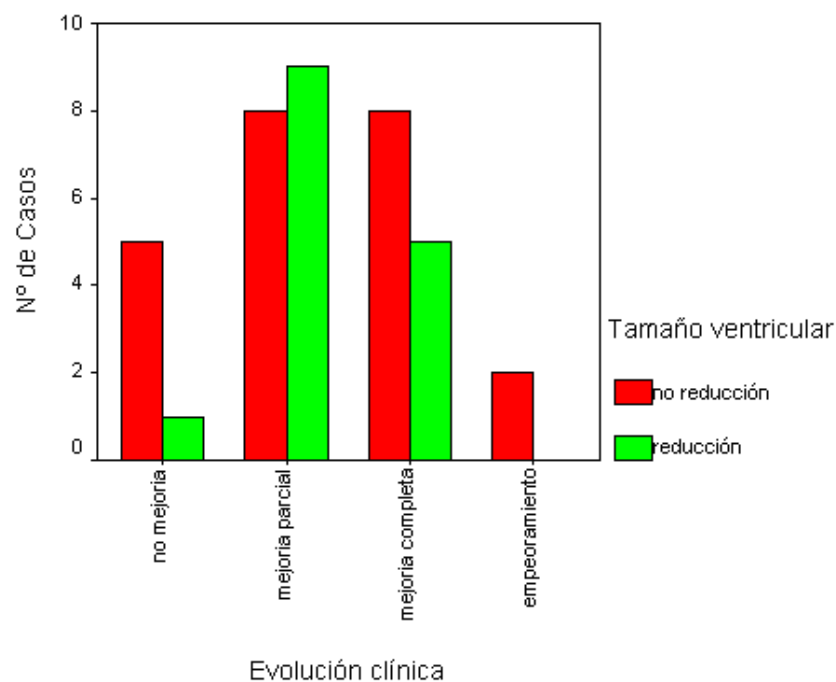
En esta grafica se aprecia que los pacientes con estenosis primaria de acueducto fueron los que presentaron mayoritariamente mejoría completa, mientras que muchos de los pacientes con estenosis de acueducto secundaria sólo presentaron mejoría parcial de sus síntomas. Esto probablemente sea debido a que los pacientes con estenosis secundaria también presentan síntomas relacionados a su patología tumoral. Destaca que la mayoría de los pacientes con malformación de Arnold Chiari tipo I no mejoraron clínicamente al igual que los pacientes con hidrocefalia crónica del adulto.

5.2.3.- CAMBIOS EN EL TAMAÑO VENTRICULAR.

Es sorprendente apreciar que únicamente 15 de los 38 pacientes (39,5%) presentaron reducción del tamaño ventricular.

Cuando correlacionemos los cambios en el tamaño ventricular con la evolución clínica se aprecia que sólo 5 de los 13 pacientes (38,4%) que presentaron mejoría completa y 8 de los 17 pacientes (44,7%) que presentaron mejoría parcial mostraron reducción del tamaño ventricular. Incluso un paciente que no presentó mejoría clínica mostró reducción del tamaño ventricular. Así pues no se ha observado ninguna relación entre la evolución clínica y el tamaño ventricular. Estos hallazgos se reflejan en la siguiente gráfica (Fig. 26)

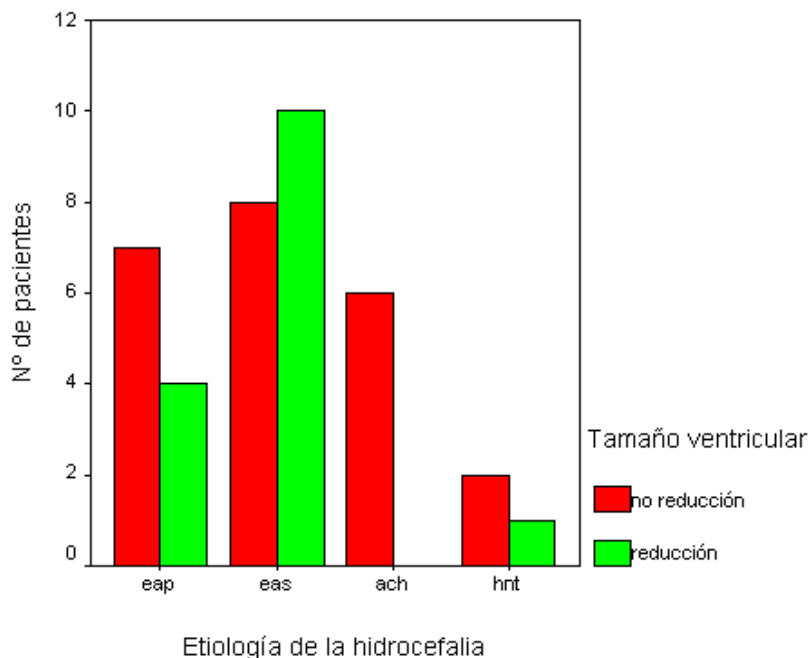
Figura 4: Relación entre la evolución clínica y los cambios en el tamaño ventricular



Si se compara la reducción del tamaño ventricular con la etiología de la hidrocefalia se aprecia que los pacientes con estenosis de acueducto secundaria muestran más reducción del tamaño ventricular que los pacientes con estenosis primaria de acueducto. Este hallazgo reflejaría que los pacientes con hidrocefalia crónica, como sería el caso de los pacientes con estenosis de acueducto primaria, aunque pueden mejorar clínicamente tras la ventriculostomía, han perdido la capacidad de reducir el tamaño ventricular, probablemente porque se ha producido una atrofia y/o gliosis del tejido adyacente. Sin embargo, los pacientes con hidrocefalia más o menos aguda, como sería el caso de los pacientes con estenosis de acueducto secundaria a un tumor, aún mantienen la

capacidad de reducir el tamaño ventricular. Estos hallazgos se reflejan en la siguiente tabla:

Figura 5: Relación entre la etiología de la hidrocefalia y los cambios en el tamaño ventricular



EAP estenosis de acueducto primaria; *EAS* estenosis de acueducto secundaria; *ACH* malformación de Arnold Chiari tipo I; *HNT* hidrocefalia crónica del adulto

5.2.4.- COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS SEGÚN SU EVOLUCIÓN CLÍNICA

En las siguientes tablas se reflejan los resultados de las variables dependiendo de la evolución clínica. En tabla 20 se identifican los valores observados en el grupo de pacientes con mejoría parcial. En la tabla 21 se reflejan los resultados del grupo de pacientes con mejoría completa. En las tabla 22 y 23 se resumen los resultados de los pacientes que no mejoraron y los que sufrieron empeoramiento de la clínica, respectivamente.

Tabla 1: Grupo de pacientes con mejoría parcial. Estudio 3

	VF D	VF S	Ratio	VT	VTM
Núm pac.	17	17	17	17	17
Media	147,9412	-186,9412	1,2096	334,8824	241,4118

Mediana	111,0000	-91,0000	,9730	187,0000	140,0000
Desv. típ.	153,3829	212,3351	1,2742	343,2198	243,7038

Valores de media, mediana y desviación típica según volumen de flujo diastólico(VF D) volumen de flujo sistólico, (VF S), Ratio, volumen total (VT) y volumen total medio(VTM)

Tabla 2: Grupo de pacientes con mejoría completa. Estudio 3

	VF D 1	VF S 1	ratio	VT	VTM
Núm pac.	13	13	13	13	13
Media	160,4615	-159,6154	1,5716	320,0769	240,2692
Mediana	117,0000	-66,0000	,9714	181,0000	166,0000
Desv. típ.	147,0230	192,3575	1,4297	324,9163	233,1155

Valores de media, mediana y desviación típica según volumen de flujo diastólico(VF D) volumen de flujo sistólico, (VF S), Ratio, volumen total (VT) y volumen total medio(VTM)

Tabla 3: Grupo pacientes sin mejoría clínica. Estudio 3

	VF D1	VF 1	ratio	VT	VTM
Núm pac.	6	6	6	6	6
Media	16,5000	-23,8333	0,7928	40,3333	28,4167
Mediana	13,0000	-19,0000	0,8661	37,0000	27,5000
Desv. típ.	12,2597	19,3123	0,2326	29,3303	20,2988

Valores de media, mediana y desviación típica según volumen de flujo diastólico(VF D) volumen de flujo sistólico, (VF S), Ratio, volumen total (VT) y volumen total medio(VTM)

Tabla 4: Grupo de pacientes con empeoramiento. Estudio 3

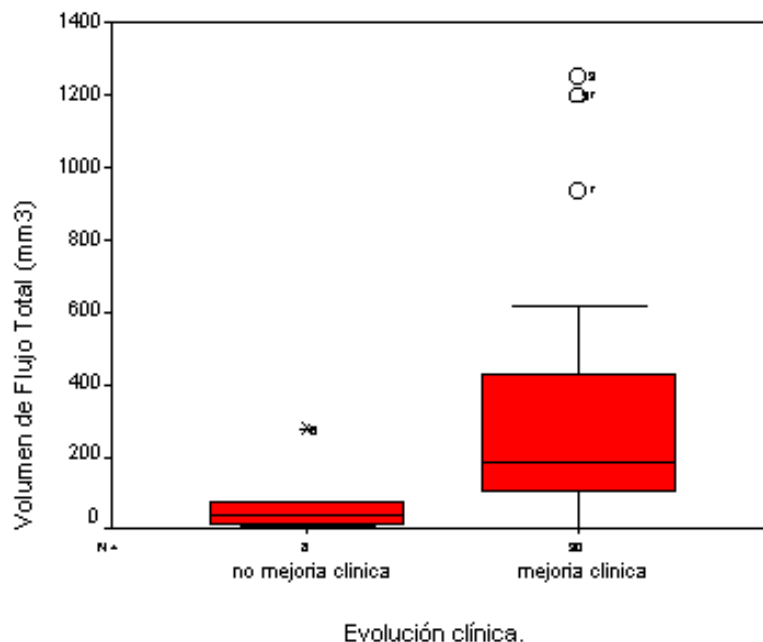
	VF D	VS SISTOLE 1	ratio	VOL_TOTA	VOL_TM
N Válidos	2	2	2	2	2
Media	73,5000	-76,0000	,9440	149,5000	111,5000
Mediana	73,5000	-76,0000	,9440	149,5000	111,5000

Desv. típ.	88,3883	90,5097	0,0387	178,8980	133,6432
------------	---------	---------	--------	----------	----------

Valores de media, mediana y desviación típica según volumen de flujo diastólico (VF D) volumen de flujo sistólico, (VF S), Ratio, volumen total (VT) y volumen total medio (VTM)

En estas tablas se refleja que los pacientes que presentaron mejoría clínica mostraron unos valores de volumen de flujo mucho más altos que los pacientes que no mejoraron clínicamente o que incluso empeoraron. Esta diferencia de los volúmenes de flujo entre los grupos fue estadísticamente significativa con una $p < 0.001$. Dicho hallazgo se refleja en el siguiente diagrama de cajas :

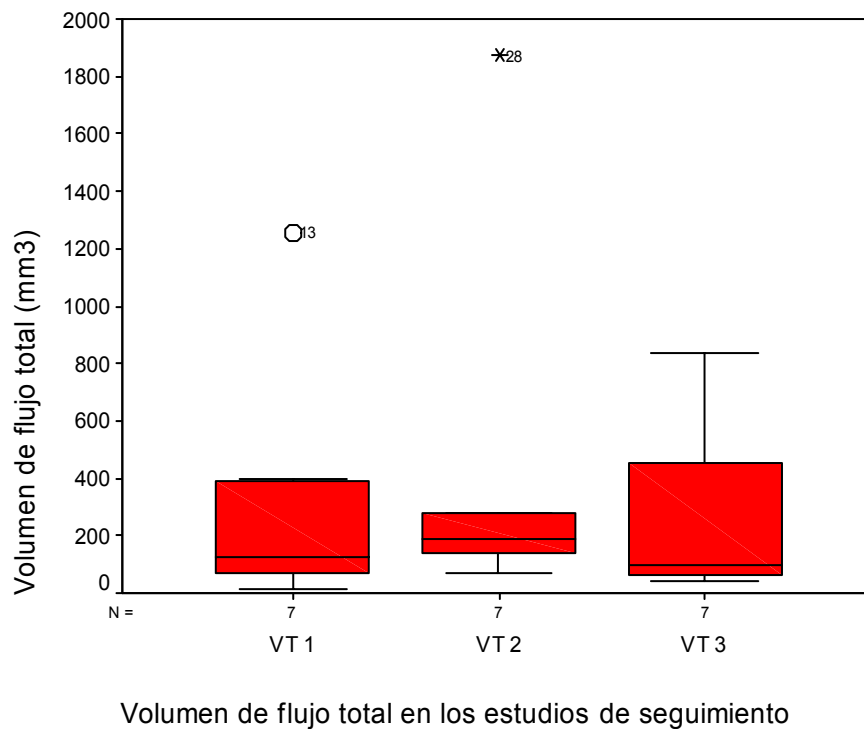
Figura 6: Relación entre el volumen de flujo total a nivel de la ventriculostomía y la evolución clínica de los pacientes intervenidos de VPE



5.2.5.- RESULTADOS DE LOS VOLÚMENES DE FLUJO EN EL POSTERIOR SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO

Otro hallazgo significativo fue el observar que los volúmenes de flujo obtenidos se mantuvieron parecidos en los siguientes estudios de seguimiento. Este hallazgo se refleja en la siguiente gráfica (Fig. 29)

Figura 7: Volumen de flujo en la ventriculostomía en los estudios de seguimiento prequirúrgico inmediato, al año y a los dos años.



VT1 volumen de flujo total postquirúrgico inmediato; VT2 volumen de flujo total en el control anual; VT3 volumen de flujo total en el control a los dos años.

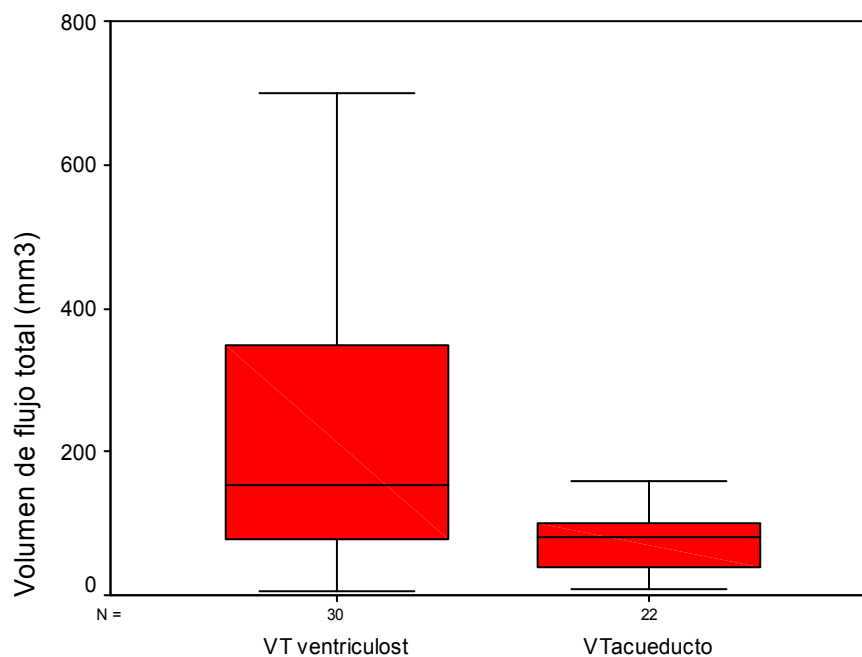
De este grafico se desprende que el flujo que pasa a través de la ventriculostomía se mantiene estable con el tiempo, indicando que ésta sigue funcionando y que no existen grandes cambios en el flujo que pasa por la ventriculostomía

5.2.6.- COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A VENTRICULOSTOMÍA Y LOS PACIENTES CONTROL

Cuando se comparan los volúmenes de flujo registrados a nivel de la ventriculostomía en los pacientes de este estudio con los volúmenes de flujo obtenidos en el acueducto en el grupo control del objetivo 1, se aprecia que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Este hallazgo se refleja en el siguiente diagrama de cajas:

Figura 8: Volumen de flujo en la ventriculostomía en pacientes intervenidos y volumen de flujo en el acueducto en el grupo control



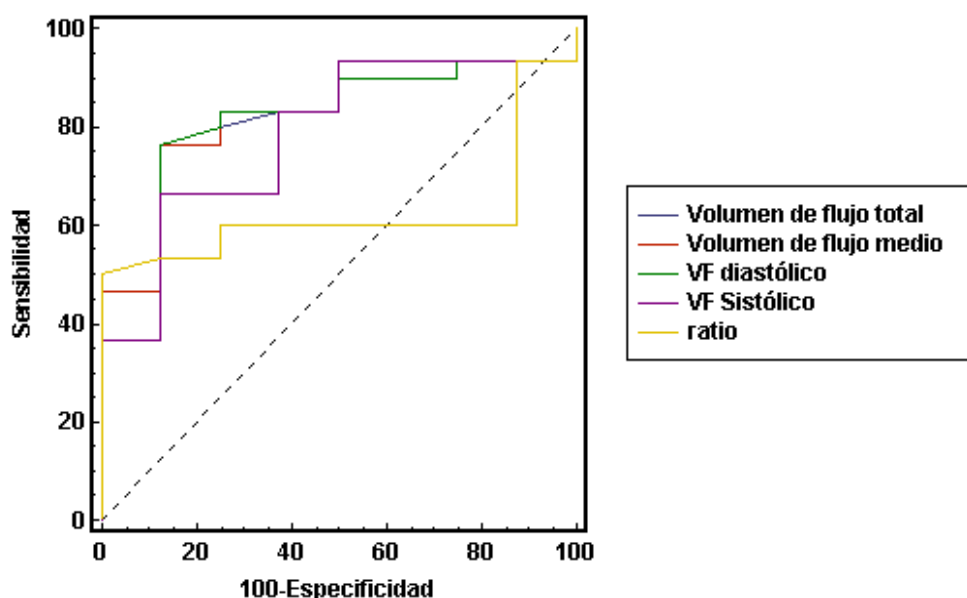
Volumen de flujo en pacientes y grupo control

VT ventriculost: volumen de flujo total en ventriculostomía; **VT acueducto:** volumen de flujo total en el acueducto

5.2.7.-EFECTIVIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DEL VOLUMEN DE FLUJO COMO TEST PARA PREDECIR LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A VENTRICULOSTOMÍA.

Con el fin de determinar qué variable cuantitativa relacionada con el volumen de flujo es más efectiva para predecir la evolución clínica de estos enfermos se ha realizado un estudio comparativo de las distintas variables mediante la curva de COR. (Fig. 31)

Figura 9: Curva de COR para determinar la sensibilidad y especificidad de cada valor del volumen de flujo en la ventriculostomía



En esta gráfica se puede apreciar que todas las variables son bastante eficaces para determinar la evolución clínica, a excepción del ratio. Las áreas situadas por debajo de la curva de COR se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 5: Áreas por debajo de la curva de COR. Estudio 3

Area por debajo de la curva de COR	
VF D	0,810
VF S	0,783
Ratio	0,623
VM	0,827

VT	0,829
----	-------

VFD volumen de flujo diastólico; *VFS* volumen de flujo sistólico; *VM* volumen de flujo medio; *VT* Volumen de flujo total

De esta tabla se deduce que el volumen de flujo total y el volumen de flujo medio son las variables más eficaces para predecir la evolución clínica.

En la siguiente tabla se reflejan los valores de sensibilidad y especificidad para cada valor del volumen de flujo total.

Tabla 6: Valores de sensibilidad y especificidad para cada valor de volumen de flujo total. Est. 3

VFT (mm3)	Sens. (95% C.I.)	Espec. (95% C.I.)	+LR	-LR
>=7	100,0 (80,3-100,0)	0,0 (0,0- 45,9)		1,00
> 7	94,1 (71,2- 99,0)	0,0 (0,0- 45,9)		0,94
> 9	88,2 (63,5- 98,2)	0,0 (0,0- 45,9)		0,88
> 11	88,2 (63,5- 98,2)	16,7 (2,8- 63,9)	1,06	0,71
> 13	88,2 (63,5- 98,2)	33,3 (5,3- 77,3)	1,32	0,35
> 19	88,2 (63,5- 98,2)	50,0 (12,4- 87,6)	1,76	0,24
> 27	82,4 (56,6- 96,0)	50,0 (12,4- 87,6)	1,65	0,35
> 55	82,4 (56,6- 96,0)	66,7 (22,7- 94,7)	2,47	0,26
> 69	82,4 (56,6- 96,0)	83,3 (36,1- 97,2)	4,94	0,21
> 73	76,5 (50,1- 93,0)	83,3 (36,1- 97,2)	4,59	0,28
> 75 *	76,5 (50,1- 93,0)	100,0 (54,1-100,0)		0,24
> 116	70,6 (44,1- 89,6)	100,0 (54,1-100,0)		0,29
> 125	64,7 (38,4- 85,7)	100,0 (54,1-100,0)		0,35
> 142	58,8 (33,0- 81,5)	100,0 (54,1-100,0)		0,41
> 159	52,9 (27,9- 77,0)	100,0 (54,1-100,0)		0,47
> 187	47,1 (23,0- 72,1)	100,0 (54,1-100,0)		0,53
> 345	41,2 (18,5- 67,0)	100,0 (54,1-100,0)		0,59
> 377	35,3 (14,3- 61,6)	100,0 (54,1-100,0)		0,65
> 422	29,4 (10,4- 55,9)	100,0 (54,1-100,0)		0,71
> 431	23,5 (7,0- 49,9)	100,0 (54,1-100,0)		0,76
> 465	17,6 (4,0- 43,4)	100,0 (54,1-100,0)		0,82
> 614	11,8 (1,8- 36,5)	100,0 (54,1-100,0)		0,88
> 938	5,9 (1,0- 28,8)	100,0 (54,1-100,0)		0,94
> 1256	0,0 (0,0- 19,7)	100,0 (54,1-100,0)		1,00

VFT Volumen de flujo total; *Sens.* Sensibilidad; *Espec.* Especificidad; *+LR* ratio de probabilidad positivo; *-LR* ratio de probabilidad negativo.

De esta tabla se extrae que si se utiliza el valor umbral de 75mm^3 , la sensibilidad de este test para determinar qué enfermos mejorarán tras el tratamiento utilizando el volumen de flujo total del estudio posquirúrgico inmediato es de 76,5% y la especificidad es del 100%