



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS DE
TELECOMUNICACIÓN, MENCIÓN EN TELEMÁTICA

**Caracterización de la señal de presión
intracraneal y estudio de su relación con la
respuesta a la implantación de un
shunt en pacientes con hidrocefalia**

Autor:

D. Miguel Fadrique Ruano

Tutores:

Dra. Dña. María García Gadañón

Dr. D. Jesús Poza Crespo

Julio de 2019

TÍTULO: **Caracterización de la señal de presión intracraneal y estudio de su relación con la respuesta a la implantación de un *shunt* en pacientes con hidrocefalia**

AUTOR: **D. Miguel Fadrique Ruano**

TUTORES: **Dra. D^a. María García Gadañón**
Dr. D Jesús Poza Crespo

DEPARTAMENTO: **Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

TRIBUNAL

PRESIDENTE: **Dra. D^a. María García Gadañón**

VOCAL: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

SECRETARIO: **Dr. D. Carlos Gómez Peña**

SUPLENTE: **Dr. D. Roberto Hornero Sánchez**

SUPLENTE: **Dr. D. Miguel López-Coronado**
Sánchez-Fortún

FECHA: **31 de Julio de 2019**

CALIFICACIÓN:

RESUMEN

La Hidrocefalia es una patología caracterizada por una acumulación significativa de líquido cefalorraquídeo y un aumento de la presión intracraneal (PIC). Aparece con independencia de la edad por factores tales como lesiones graves en la cabeza o como consecuencia de otras enfermedades. Sin embargo, también hay casos en los que se da sin una causa aparente previa (Hidrocefalia Idiopática). El tratamiento de elección suele ser la implantación de una derivación o *shunt* que permita liberar la presión, drenando el exceso de líquido en el cerebro. Sin embargo, no todos los pacientes obtienen una respuesta positiva a él. Para evaluar cada caso concreto, se utilizan pruebas hidrodinámicas como el test de infusión. En esta prueba, se lleva a cabo un incremento artificial de la PIC mediante la inyección de líquido y se monitoriza la presión resultante para evaluar la respuesta hidrodinámica del cerebro. Sin embargo, el resultado de este test no predice adecuadamente la respuesta de un paciente a la implantación de un *shunt*. Por ello, es necesario utilizar métodos alternativos que permitan entender mejor los procesos fisiopatológicos asociados a la Hidrocefalia. El objetivo de este Trabajo Fin de Grado fue analizar las características espectrales de las señales PIC en pacientes con Hidrocefalia para estudiar las posibles diferencias entre aquellos pacientes que respondieron positivamente a la implantación de un *shunt* y los que no. Con este fin, se analizó la señal PIC de un total de 62 pacientes con Hidrocefalia sometidos a la implantación de un *shunt*, evaluándose en todos ellos la respuesta al tratamiento un año después de la cirugía. El análisis espectral de las señales se realizó en base a tres parámetros: frecuencia mediana, potencia relativa y entropía de Shannon. Estos parámetros se analizaron en dos bandas frecuenciales: B_1 (0.15-0.3 Hz) y B_2 (0.67-2.5 Hz). La primera, está relacionada con la componente respiratoria de la PIC, mientras que la segunda se asocia con la componente cardíaca. Asimismo, se distinguieron cuatro etapas en cada registro, relacionadas con las fases del test de infusión (basal, inicio de infusión, meseta y recuperación). El promedio de los tres parámetros fue obtenido para cada registro con el fin de identificar diferencias en las distribuciones de los pacientes que respondieron a la cirugía y aquellos que no. Además, se aplicaron métodos cualitativos y cuantitativos, basados en test estadísticos, para comparar ambas poblaciones en cada fase del test de infusión. No se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes para los parámetros estudiados. Por ello, es necesario continuar la investigación en el futuro empleando nuevos parámetros espectrales y no lineales para tratar de determinar si alguno de ellos permite predecir satisfactoriamente la respuesta de un paciente a la implantación de un *shunt*.

PALABRAS CLAVE

Entropía de Shannon; Frecuencia mediana; Hidrocefalia; Potencia relativa; Respuesta a derivación; Señal de presión intracraneal; Transformada *wavelet*

ABSTRACT

Hydrocephalus is a disease characterised by a significant accumulation of cerebrospinal fluid (CSF) and an increase of the intracranial pressure (ICP). It can appear at any age as a consequence of serious head injuries or as a result of other diseases. However, it can also appear without an evident cause (Idiopathic Hydrocephalus). The implantation of a shunt, which can reduce the pressure draining the excess of CSF in the brain, is the commonly accepted treatment. However, not all the patients have a positive response. Hydrodynamic tests, like infusion test, are used to evaluate each case. In infusion tests, ICP is deliberately increased and monitored for the purpose of evaluating the hydrodynamic cerebral response. However, the infusion test does not correctly predict the response to shunting. It is necessary to use alternative methods to better understand the pathophysiological processes associated with hydrocephalus. The main objective of this Final Degree Project was to analyse the spectral characteristics of ICP signals in patients with hydrocephalus in order to evaluate the differences between patients with a positive response to shunting and those with a negative. Sixty-two ICP signals of patients with hydrocephalus were studied for this purpose. The response to shunting was evaluated one year after surgery in all patients. The spectral analysis performed in this study was based on three parameters: median frequency, relative power and Shannon entropy. These parameters were studied in two frequency bands: B_1 (0.15-0.3 Hz), related to respiratory blood pressure oscillations and B_2 (0.67-2.5 Hz) related to ICP pulse waves. Additionally, four artefact-free phases were analysed in each ICP recording, related to the different stages of infusion tests (basal, infusion, plateau and recovery). For each recording, the three parameters were averaged in order to study the differences in the distributions of those patients who responded positively to shunting and those who did not. Likewise, both groups were compared in each phase of the infusion test using qualitative and quantitative methods, as well as statistical tests. No statistically significant differences were found between both groups using these parameters. Further studies are needed in order to determine whether other spectral and non-linear parameters can be useful to predict the response to shunting.

KEYWORDS

Hydrocephalus; Intracranial pressure signals; Median Frequency; Relative Power; Shannon Entropy; Shunt response; Wavelet Transform

GLOSARIO DE TÉRMINOS

BBDD. Base de datos

EW. Entropía *Wavelet*

FFT. Transformada Rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*)

iNPH. Hidrocefalia de presión normal idiopática (*Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*)

LCR. Líquido cefalorraquídeo

FM. Frecuencia mediana

NPH. Hidrocefalia de presión normal (*Normal Pressure Hydrocephalus*)

PIC. Presión intracraneal

PR. Potencia relativa

RM. Resonancia magnética

R_{out} Resistencia a la reabsorción

TC. Tomografía computarizada

TFG. Trabajo fin de grado

TI. Test de infusión

TW. Transformada *wavelet*

WS. Escalograma *wavelet* (*wavelet scalogram*)

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 CONTEXTO..... | 1 |
| 1.2 HIPÓTESIS DE PARTIDA | 2 |
| 1.3 OBJETIVOS Y METODOLOGÍA | 3 |
| 1.4 ESTRUCTURA DEL TFG..... | 4 |
| CAPÍTULO 2. HIDROCEFALIA..... | 7 |
| 2.1 LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO | 7 |
| 2.2 CAUSAS..... | 8 |
| 2.3 SÍNTOMAS | 9 |
| 2.4 DIAGNÓSTICO..... | 9 |
| 2.5 TRATAMIENTO..... | 13 |
| 2.6 SEÑAL DE PRESIÓN INTRACRANEAL | 14 |
| CAPÍTULO 3. ESTADO DE LA TÉCNICA..... | 17 |
| 3.1 INTRODUCCIÓN..... | 17 |
| 3.2 MÉTODOS TEMPORALES..... | 18 |
| 3.2.1 <i>Resistencia a la reabsorción</i> | 18 |
| 3.2.2 <i>Amplitud del pulso</i> | 19 |
| 3.3 MÉTODOS ESPECTRALES | 21 |
| CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS | 23 |
| 4.1 INTRODUCCIÓN..... | 23 |
| 4.2 SUJETOS..... | 23 |
| 4.3 OBTENCIÓN DE LA SEÑAL DE PRESIÓN INTRACRANEAL | 24 |
| 4.4 TRANSFORMADA <i>WAVELET</i> DE LA SEÑAL DE PIC..... | 26 |
| 4.5 PARÁMETROS ESPECTRALES | 28 |
| 4.5.1 <i>Frecuencia mediana</i> | 28 |
| 4.5.2 <i>Potencia relativa</i> | 29 |
| 4.5.3 <i>Entropía Wavelet</i> | 29 |
| 4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 30 |
| 4.6.1 <i>Análisis exploratorio</i> | 30 |
| 4.6.2 <i>Análisis estadístico</i> | 30 |
| CAPÍTULO 5. RESULTADOS | 33 |
| 5.1 INTRODUCCIÓN..... | 33 |
| 5.2 ANÁLISIS CUALITATIVO | 33 |
| 5.2.1 <i>Perfiles dinámicos</i> | 33 |
| 5.2.2 <i>Grados de evolución</i> | 36 |
| 5.2.3 <i>Análisis de la distribución de los datos</i> | 41 |
| 5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 44 |
| CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN | 45 |
| 6.1 INTRODUCCIÓN..... | 45 |
| 6.2 ANÁLISIS CUALITATIVO | 45 |

| | | |
|---------------------------------------|--|-----------|
| 6.3 | ANÁLISIS CUANTITATIVO | 46 |
| 6.4 | COMPARACIÓN CON ESTUDIOS SIMILARES | 47 |
| CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES | | 49 |
| 7.1 | INTRODUCCIÓN..... | 49 |
| 7.2 | CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS | 49 |
| 7.3 | CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS | 50 |
| REFERENCIAS | | 53 |

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONTEXTO

La Ingeniería Biomédica es un punto de encuentro entre disciplinas tales como la ingeniería y la medicina. Este Trabajo Fin de Grado (TFG) se engloba dentro de esta especialidad, ya que su desarrollo se ha basado en el análisis de una señal biomédica, la señal de presión intracraneal (PIC). Concretamente, la Ingeniería Biomédica trata de aplicar, entre otros, principios eléctricos, mecánicos, químicos u ópticos, propios de la ingeniería, para entender, controlar o modificar sistemas biológicos, así como para el diseño de sistemas que permitan la monitorización de funciones fisiológicas y la asistencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes [1].

El desarrollo de las nuevas tecnologías producido durante las últimas décadas ha tenido una gran influencia en la medicina. La utilización de dispositivos, materiales o técnicas en investigación médica han supuesto un gran avance, surgiendo así la figura del ingeniero biomédico. La inteligencia artificial, el procesamiento de señales o el uso de tecnología electrónica son ejemplos de cómo se han aplicado conocimientos técnicos en la búsqueda de soluciones a los diferentes problemas de salud que hay en la sociedad actual [1], [2].

Es en este campo donde adquieren relevancia las señales biomédicas: fenómenos físicos extraídos de diferentes sistemas biológicos de los que se quiere obtener información. Este tipo de señales difieren únicamente del resto en su aplicación (son utilizadas en el campo de la Ingeniería Biomédica) [1]. Además, las señales biomédicas son el medio de estudio en numerosas investigaciones y, dependiendo de la fuente en la que se originan, podemos clasificarlas mediante [1], [3]:

- Señales bioeléctricas. Son generadas por células nerviosas o fibras musculares que, bajo ciertas condiciones, son excitadas para generar un potencial. Además, el campo eléctrico se propaga a través del medio biológico, lo que reduce la necesidad de métodos invasivos en su obtención.
- Señales de bioimpedancia. Obtenidas a partir de los diferentes tejidos mediante la inyección de corrientes eléctricas.
- Señales bioacústicas. Surgen del ruido creado por muchos de los fenómenos biológicos que tienen lugar en los organismos (el flujo de sangre en los latidos del corazón, el aire en los pulmones o, incluso, la contracción de los músculos).
- Señales biomagnéticas. Ciertos órganos (cerebro, corazón o pulmones) generan campos magnéticos débiles que pueden llegar a ser monitorizados.
- Señales bioquímicas. Son el resultado de reacciones químicas sobre tejidos vivos, como puede ser la concentración de iones en una célula.

- Señales bioópticas. Las funciones ópticas del sistema generan estas señales, bien de forma natural o inducidas por la medición.
- Señales biomecánicas. Originadas por funciones mecánicas de los sistemas biológicos. En este caso, el fenómeno no se propaga. Esto hace que, normalmente, la medición deba realizarse en el sitio exacto, llegando a necesitar métodos invasivos.

Es en estos últimos tipos de señales biomecánicas donde se encuentra la señal objeto de este TFG: la señal de presión intracraneal (PIC) [3]. En concreto, en este estudio se ha procesado y analizado la señal de PIC de un conjunto de sujetos que padecen la patología de hidrocefalia.

1.2 HIPÓTESIS DE PARTIDA

En 1965, Hakim y Adams describieron, a través de varios pacientes, un “estado” de hidrocefalia en el que la presión de líquido cefalorraquídeo (LCR) se mantenía en valores normales, conociéndose como hidrocefalia de presión normal (*Normal Pressure Hydrocephalus*, NPH) [4]. En este estudio, los pacientes utilizados padecían cuadros de demencia, trastorno de la marcha, incontinencia urinaria y dilatación ventricular, siendo estos los síntomas propios de la hidrocefalia [4]. La novedad de esta publicación residía en la ampliación de la fisiopatología de dicho trastorno, acompañado de una recuperación total tras la implantación de una derivación ventrículo-atrial [4], [5].

El término de hidrocefalia de presión normal se ha asumido actualmente, aunque este no es del todo correcto. Gracias a las nuevas técnicas de monitorización de la señal de PIC, se ha podido observar que se pueden producir fluctuaciones en los valores de PIC que hacen que, de media, su valor sea superior a la normal [6].

La aparición de la NPH puede ser por causa idiopática o secundaria. Los casos en los que no se ha detectado una causa previa, o factor desencadenante, han ido aumentando en los últimos años, relacionándose esto con el aumento de la esperanza de vida de la población [5]. Para los casos secundarios, el diagnóstico suele ser directo y normalmente está relacionado con el desarrollo de una patología del sistema nervioso previa, tal como la meningitis, hemorragia subaracnoidea o traumatismos craneoencefálicos [7]. Sin embargo, ambas formas de presentación de la hidrocefalia tienen en común un deterioro en los sistemas de reabsorción y circulación del LCR, provocando un incremento de la PIC y una distensión de los ventrículos cerebrales [8]. Es por esto que el estudio de las dinámicas de LCR, junto con el de la PIC, se ha convertido en un procedimiento habitual en el diagnóstico de la hidrocefalia [9], [10].

El tratamiento a aplicar en estos casos tiene como objetivo drenar el exceso de LCR en el sistema nervioso. Para ello, se realiza la implantación de una derivación o *shunt* [8]. Un resultado positivo de este tratamiento puede llegar a aliviar completamente los síntomas del paciente [4]. Sin embargo, esta operación no está libre de riesgos, pues infecciones, hematomas subdurales o un mal funcionamiento del implante son algunas de las posibles complicaciones que pueden derivarse de la intervención [8].

Debido a estos problemas, junto con que la mayoría de los pacientes con hidrocefalia son de avanzada edad [5], la selección de los sujetos a los que aplicar dicho tratamiento es bastante delicada. Por ello, existen en la actualidad diversas líneas de investigación centradas en el análisis de la PIC para mejorar la definición de la hidrocefalia [11]–[13], así como para tratar de predecir la respuesta a la implantación de una derivación [14]–[16]. De esta forma, se pretende maximizar los casos de éxito en la cirugía.

Entre los diferentes métodos de análisis utilizados en la práctica clínica destacan la monitorización continua de la PIC [11] y los denominados test de infusión (TI) [10]. Estas pruebas permiten la evaluación de las dinámicas del LCR en el sistema nervioso. La monitorización continua de la PIC permite una mayor precisión. Sin embargo, es una prueba bastante invasiva y conlleva riesgos de infección [9]. Por el contrario, los TI son pruebas de corta duración y menos invasivas que la monitorización continua. Además, permiten evaluar la circulación de LCR, así como el sistema de compensación del sistema craneoespinal, es decir, la relación producción-compensación del LCR en el sistema nervioso [17].

1.3 OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo principal de este TFG es el **desarrollo de métodos automáticos para la detección de posibles diferencias en la señal PIC en pacientes con hidrocefalia que respondieron de forma positiva a la implantación de una derivación y los que no**. Para ello, se han utilizado técnicas de análisis espectral de dicha señal.

Para conseguir este objetivo general, se plantearon los siguiente objetivos específicos a lo largo de la elaboración del TFG:

1. Documentarse en los diversos ámbitos del proyecto, mediante diferentes fuentes bibliográficas (revistas, libros, etc.):
 - a. Patología de la hidrocefalia. Realizar una revisión bibliográfica para conocer tanto la descripción clínica de la enfermedad como sus diferentes causas, diagnóstico y tratamiento.
 - b. Analizar la utilidad de la señal PIC en la hidrocefalia, tanto en los procesos de diagnóstico como de tratamiento de la hidrocefalia. En concreto, se planteó analizar las diferentes técnicas empleadas sobre

ella en el estudio de la respuesta a la implantación de una derivación en pacientes con hidrocefalia.

2. Familiarizarse con la base de datos de señales PIC de pacientes con hidrocefalia que se han empleado en este estudio. Todas estas señales se obtuvieron de pacientes que se sometieron a cirugía para la implantación de una derivación y que han podido ser evaluados un año después de la intervención.
3. Revisar las diferentes técnicas empleadas anteriormente para la diferenciación de pacientes con una respuesta positiva a la implantación de una derivación y aquellos con una respuesta negativa, basándose en el análisis de la señal de PIC.
4. Desarrollar e implementar los métodos de análisis y procesado seleccionados en la etapa anterior. Para ello, se ha utilizado la herramienta *software* MATLAB®.
5. Procesar las señales PIC empleando los métodos desarrollados para obtener los resultados del estudio.
6. Analizar de los resultados obtenidos y su validez.
7. Extraer las conclusiones del estudio y analizar las líneas futuras de investigación.

1.4 ESTRUCTURA DEL TFG

El presente TFG consta de los siguientes capítulos, cuyo contenido se describe a continuación:

- Capítulo 1: Introducción

Este capítulo se ha dedicado para realizar una contextualización del trabajo desarrollado, además de plantear los diferentes objetivos propuestos junto con la metodología y estructura seguida en el mismo.

- Capítulo 2: Hidrocefalia

Esta sección se ha dedicado a la descripción clínica de la patología de la hidrocefalia: causas, síntomas, diagnóstico, tratamiento. Además, se expone la implicación de la PIC en la misma.

- Capítulo 3: Estado de la técnica

En este capítulo se recoge la revisión del estado de la técnica acerca de la caracterización de la señal PIC, de su procesado automático y de su uso para predecir la respuesta a la implantación de una derivación en pacientes con hidrocefalia.

- Capítulo 4: Materiales y métodos

En este capítulo se describe la base de datos empleada en este estudio. Asimismo, se exponen los diferentes métodos desarrollados en este TFG para el análisis automático de las señales PIC.

- Capítulo 5: Resultados

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos en este estudio con los diferentes métodos de procesado de la señal PIC desarrollados. Se exponen también las métricas empleadas para obtener estos resultados.

- Capítulo 6: Discusión

En este capítulo se expone una interpretación de los resultados obtenidos y se comparan estos resultados con los obtenidos en estudios similares.

- Capítulo 7: Conclusiones

En este capítulo se resumen los principales aspectos del desarrollo de este TFG y se recogen las conclusiones del estudio.

Capítulo 2. HIDROCEFALIA

Debido a la importancia que la patología de la hidrocefalia tiene en este trabajo, esta va a describirse a continuación. Más específicamente, en este capítulo se explicará en qué consiste este síndrome, cuáles son sus posibles causas y qué tratamientos hay disponibles.

Actualmente, la hidrocefalia es una de las pocas demencias tratables y reversibles [5]. Sin embargo, es necesario mejorar los procesos de diagnóstico para poder detectar la enfermedad de forma precoz. Asimismo, es necesario mejorar los procesos de tratamiento para aplicar las terapias disponibles a todos los pacientes que se vayan a beneficiar de las mismas, a la vez que se evita someter a intervenciones muy invasivas a pacientes con posibilidades mínimas de éxito [5].

Aunque la definición de la hidrocefalia no es simple por la heterogeneidad en su presentación, esta es una patología caracterizada por una acumulación anormal de LCR, seguida de un ensanchamiento de los ventrículos cerebrales [17].

2.1 LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La hidrocefalia aparece cuando se produce una alteración en la dinámica del LCR, seguida de un aumento del volumen ventricular [18]. En cuanto a la dinámica del LCR, son tres procesos los que la describen: producción, circulación y drenaje [9].

El LCR se produce, principalmente, en el tercer ventrículo y en los laterales (concretamente en los plexos coroideos), como se puede observar en la Figura 2.1. Sin embargo, también hay producción extracoroidea, aunque escasa [9]. Su tasa de producción se mantiene constante en condiciones normales y oscila en torno a los 0.4 ml/min en sujetos sanos [19]. Este fluido llega al cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio, procedente de los ventrículos laterales y tercero. Una vez aquí, sale del sistema ventricular hacia el espacio subaracnoideo, que rodea al cerebro y a la médula espinal. Es también en el espacio subaracnoideo donde es absorbido hacia los compartimentos venosos, lo que permite un equilibrio en el volumen de LCR en el sistema nervioso [9].

El correcto desarrollo de este proceso de producción, circulación y drenaje es algo fundamental para asegurar las funcionalidades de las diferentes estructuras del sistema nervioso [9]. Esta dependencia de LCR se debe a las distintas funciones que desempeña. Primeramente, sirve de amortiguador y protector del cerebro y la médula espinal, pues estos se encuentran flotando en el LCR [17]. Además, sirve como vehículo para eliminar sustancias de desecho [9], [17].

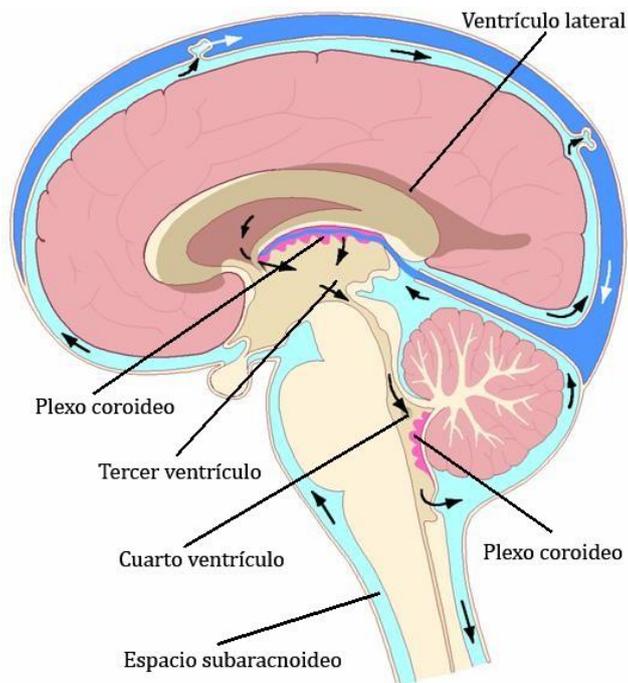


FIGURA 2.1 CIRCULACIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO POR EL SISTEMA NERVIOSO.

El LCR se encuentra, por tanto, en circulación a través del sistema nervioso central. Cuando este flujo se ve alterado, el LCR comienza a acumularse de forma excesiva. Es entonces cuando puede desarrollarse lo que conocemos como hidrocefalia [9]. Clásicamente, se han distinguido dos formas: la hidrocefalia obstructiva, cuando aparece un obstáculo en la circulación del LCR que impide su correcta circulación; y la comunicativa, cuando el problema se da en los mecanismos de reabsorción [17].

2.2 CAUSAS

La hidrocefalia puede aparecer como consecuencia de una patología neurológica previa (de forma secundaria), como traumatismos craneoencefálicos, hemorragias intracraneales, tumores o quistes cerebrales, meningitis u otras infecciones cerebrales [19], [20]. Todas estas patologías hacen que los conductos por los que circula el LCR se inflamen, impidiendo que este fluya de manera normal [20]. Además, otras causas pueden deberse a anomalías congénitas como la estenosis del acueducto de Silvio, la enfermedad de Paget, o las malformaciones vasculares y la cisticercosis [5].

Sin embargo, también existe un elevado porcentaje de casos de hidrocefalia sin una causa aparente previa. Su aparición suele relacionarse con el aumento de la esperanza de vida [5]. Esta patología sin una etiología clara se conoce como hidrocefalia normotensiva idiopática (iNPH) y se presenta en personas de edad

avanzada, sin distinción de sexo [17], [20]. Su diagnóstico resulta complejo, puesto que es complicado diferenciarla de otras enfermedades como Parkinson, Alzheimer o demencia vascular [17]. Su aparición se suele relacionar con el deterioro de la reabsorción del LCR en el espacio subaracnoideo [5], [21]. También se cree que las alteraciones de las propiedades viscoelásticas del cerebro son una importante causa en la aparición de la iNPH [22].

2.3 SÍNTOMAS

A partir del estudio de Hakim y Adams en 1965 [4], se mencionaban una serie de síntomas habituales en casos de hidrocefalia que posteriormente se han asumido como una triada clínica. Estos son el trastorno de la marcha, la demencia y la incontinencia urinaria. Sin embargo, no tienen por qué aparecer simultáneamente, ni con los mismos grados de severidad [4].

El trastorno de la marcha suele ser el primer síntoma en aparecer. Estos problemas suelen resultar en caídas y dificultades de movimiento. La demencia puede presentar signos como la dificultad en realizar tareas cotidianas o pérdida de memoria, pudiendo llegar incluso a dificultades en el habla. Este síntoma normalmente no es el más severo, por lo que no suele ser habitual llegar a una demencia completa. Sobre la incontinencia urinaria, esta puede darse desde una necesidad urinaria frecuente hasta, en casos más graves, una total incontinencia (fecal y urinaria) [20].

Estos síntomas están también asociados con los procesos degenerativos propios de la edad. Por ello, el correcto diagnóstico de hidrocefalia es una tarea compleja, dado que la mayor parte de los pacientes con hidrocefalia (especialmente iNPH) son personas de avanzada edad. Además, es habitual que los síntomas sean más leves al principio y se agraven con el progreso de la enfermedad. Como consecuencia, para algunos pacientes pueden pasar meses e incluso años hasta que se realiza una revisión médica [20]. Por otra parte, es complejo realizar un diagnóstico diferencial puesto que los síntomas de la hidrocefalia (especialmente en casos de iNPH) pueden confundirse con síntomas propios de otras patologías, como podría ser la enfermedad de Parkinson o la demencia debida a enfermedad de Alzheimer [19].

2.4 DIAGNÓSTICO

Entre las pruebas médicas más habituales para realizar un diagnóstico de hidrocefalia se encuentran las tomografías computerizadas (TC) y las imágenes de resonancia magnética (RM) [20]. Las imágenes de RM son las pruebas más habituales a realizar, pues aportan más información. Estas permiten detectar el ensanchamiento de los ventrículos, así como proporcionar información de los

tejidos del cerebro y del flujo de LCR. Las TC proporcionan también una imagen del cerebro haciendo uso de rayos X, permitiendo evaluar el estado de los ventrículos [23].

Conocer el tamaño del sistema ventricular es algo indispensable para el diagnóstico de hidrocefalia. Un volumen o ensanchamiento excesivos son considerados como síntomas patológicos de hidrocefalia (Figura 2.2). Para poder cuantificar el tamaño ventricular se utilizan diversos índices, siendo el índice Evans el más común [17]. Este se obtiene a partir del corte de TC que atraviesa los forámenes de Monro. Su valor es el cociente entre el valor máximo de diámetro de las astas frontales y el máximo diámetro del cráneo en dicho corte (Figura 2.3). Valores superiores a 0.30 son considerados suficientes para constatar una dilatación ventricular anormal [9], [17].

Además, es habitual la realización de un examen clínico por parte de un equipo médico en el que se evalúa esa triada de síntomas. Esta evaluación puede realizarse mediante el denominado “índice NPH”. Este fue descrito inicialmente en 1991 y permite obtener un valor conforme al grado de severidad de los síntomas reconocidos de hidrocefalia (trastorno de la marcha, demencia, incontinencia urinaria) [24]. En función de los diferentes valores asignados a cada síntoma (Tabla 2.1), se obtendrá una puntuación total que variará de 3 a 15 puntos [25]. Cuanto mayores sean estos valores, menor severidad de los síntomas padecerá el paciente. La presencia de estos síntomas no es una condición suficiente para el diagnóstico de hidrocefalia, por lo que el examen clínico se realiza de forma complementaria a otras pruebas médicas. Todos los resultados son evaluados para la diferenciación de un caso de hidrocefalia de otras posibles patologías [20].

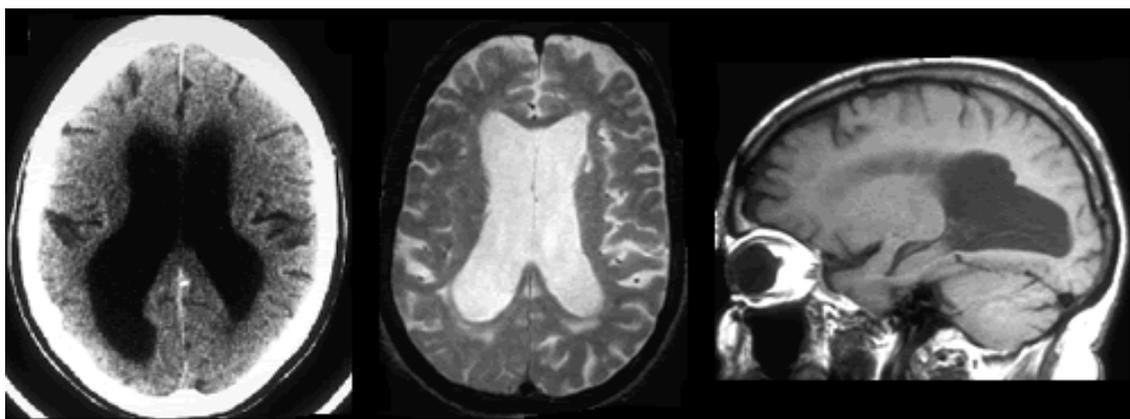


FIGURA 2.2 TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA DE CORTE CRANEAL AXIAL (IZQUIERDA), RESONANCIA MAGNÉTICA AXIAL (CENTRO) Y SAGITAL (DERECHA) OBTENIDAS A PARTIR DE UN PACIENTE CON NPH [67]. EN ESTAS, SE PUEDE APRECIAR EL ENSANCHAMIENTO VENTRICULAR DE DICHO PACIENTE.



FIGURA 2.3 CORTE CRANEAL AXIAL EN EL QUE SE APRECIA EL MÁXIMO DIÁMETRO DE LAS ASTAS FRONTALES (SEGMENTO A) Y EL MÁXIMO DIÁMETRO DEL CRÁNEO (SEGMENTO B). EL ÍNDICE EVANS SE CALCULA ENTONCES COMO: $\frac{A}{B}$ [67].

Por último, otras pruebas de interés son las pruebas hidrodinámicas, centradas en la evaluación de la dinámica del LCR en el sistema nervioso. Estas se pueden llevar a cabo mediante diferentes métodos, destacando la monitorización continua de la señal PIC y los TI [9]. El objetivo de las diferentes pruebas hidrodinámicas es la evaluación de la circulación del LCR para establecer si esta se produce de forma anormal. De esta forma, estos tests se pueden utilizar como pruebas complementarias para la selección de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico para la implantación de una derivación o *shunt* [26]. No obstante, los estudios arrojan resultados contradictorios acerca del valor predictivo de estas pruebas, con lo que no suelen utilizarse de forma aislada [27].

| Trastorno de la marcha | |
|-------------------------------|---|
| 5 | Normal |
| 4 | Andar anormal, pero puede caminar con ayuda. Desequilibrio al realizar giros. Caídas ocasionales. |
| 3 | Necesidad de bastón. Es posible andar de forma independiente, pero es inestable o provoca caídas. |
| 2 | Necesidad de otra persona para la movilidad. |
| 1 | Discapacidad de movimiento. |
| Incontinencia urinaria | |
| 5 | Sin incontinencia |
| 4 | Urgencias urinarias. Rara incontinencia. |
| 3 | Incontinencia urinaria ocasional. |
| 2 | Incontinencia urinaria continua. |
| 1 | Incontinencia tanto urinaria como fecal. |
| Demencia | |
| 5 | Normal |
| 4 | Existen problemas de memoria notificados por el paciente o familia. |
| 3 | Importantes pérdidas de memoria con más o menos alteraciones mentales. |
| 2 | Demencia severa. |
| 1 | Vegetativo. |

TABLA 2.1 ESCALA DE PUNTUACIÓN EN LA ESTIMACIÓN DEL GRADO DE SEVERIDAD DE HIDROCEFALIA.

La monitorización de la señal PIC durante largos periodos es la primera forma de evaluar la dinámica del LCR en pacientes con hidrocefalia. Este tipo de pruebas permiten mayor precisión que los TI, ya que no están limitadas al tiempo de infusión [9]. Sin embargo, el elevado tiempo de registro lleva asociado un aumento de los riesgos de posibles infecciones durante la prueba, además de ser un método bastante invasivo [11]. Este método consiste en la colocación de un catéter en el interior del sistema ventricular que permita la monitorización de la PIC [28]. Además, los dispositivos utilizados permiten normalmente drenar el exceso de LCR si se detecta un aumento de la PIC por encima de ciertos valores. La monitorización suele llevarse a lo largo de largos periodos de tiempo (horas e incluso días) y se pueden clasificar en función de la localización en la que se realiza la monitorización: intraventricular, intraparenquimatoso, subaracnoideo, subdural, epidural o lumbar [28].

Por otra parte, los TI son pruebas útiles no solo en los casos de hidrocefalia, sino también en los de hipertensión benigna o traumatismos craneoencefálicos. El objetivo de este tipo de pruebas es el de obtener la resistencia a la reabsorción, R_{out} , junto con otros parámetros, para poder identificar si la circulación del LCR sufre algún tipo de irregularidad [9]. Este tipo de pruebas fueron descritas inicialmente por Katzman y Hussey en 1970 y consisten en la inyección de una solución salina en el espacio subaracnoideo a través de una punción en la zona lumbar [10]. Para ello, se utilizan dos agujas: mediante una de ellas se introduce la solución salina, a un ritmo constante, mientras que con la otra se mide la presión. La infusión se mantiene hasta que los valores de presión se estabilizan (se llega a una fase denominada de meseta) o hasta que superan cierto umbral preestablecido a partir del cual se pueda poner en peligro al paciente. A partir de ese momento, se deja de introducir la solución salina, pero se continúa monitorizando la evolución de la presión intracraneal. De esta forma, se puede evaluar la respuesta hidrodinámica del sistema craneoespinal y la circulación del LCR [10].

Existen también otros tipos de métodos que permiten la obtención de la R_{out} y que son utilizados en la práctica clínica [9]:

- Infusión ventrículo-lumbar, descrita por Borgesen en 1978 [29]. En este tipo de pruebas, la tasa de infusión lumbar se compara con la de drenaje a diferentes niveles de drenaje, forzando diferentes valores de presión del LCR. Es una técnica precisa, pero bastante invasiva [9].
- Infusión del suero controlada mediante un regulador de presión. En esta prueba, la presión está regulada por un nivel de presión preestablecido. Aunque es un método preciso, la complejidad que supone para el cálculo de los parámetros, así como el excesivo tiempo que requiere, han limitado su uso en la práctica clínica [9], [17].
- El test de infusión computerizado. Este ha sido el método utilizado para la adquisición de la PIC en este trabajo y consiste en una modificación del tradicional test de infusión propuesto por Katzman y Hussey [10]. Se realiza una infusión lumbar, menos invasiva que la ventricular. Se utilizan dos agujas, una para la infusión y otra para la monitorización. Durante esta

prueba se calcula la presión y la amplitud del pulso. La computerización del método permite obtener resultados incluso en aquellos casos en los que la infusión termina prematuramente, por ejemplo, sin alcanzar la fase de estabilización de la PIC [9].

2.5 TRATAMIENTO

El tratamiento más habitual (y, habitualmente, el único disponible), consiste en una intervención quirúrgica mediante la cual se realiza la implantación de una derivación o *shunt* que permita compensar la mala circulación del LCR en el sistema nervioso [9]. No fue hasta mediados del siglo XX, con la aparición de los elastómeros de silicona, cuando se pudo fabricar e implantar estos sistemas de derivación. De esta forma, se produjo un gran avance en el tratamiento de los casos de hidrocefalia, considerada hasta entonces como una patología mortal [9], [30].

La función principal de estas derivaciones es la de drenar el exceso de LCR de los ventrículos hacia otra parte del organismo, donde pueda ser reabsorbido sin problemas. Algunas de las zonas elegidas para la reabsorción son la zona abdominal (derivación ventriculoperitoneal) o una cámara del corazón [5], [20]. La operación para la implantación de estas derivaciones o *shunts* consiste en la implantación de dos catéteres. Uno de ellos estaría situado en los ventrículos y el otro en la zona de excreción o drenaje. Además, una válvula es la encargada de regular el paso de LCR entre estos dos catéteres. Cuando la presión en la entrada supera en cierta cantidad a la de la salida, esta válvula se abre haciendo fluir el LCR hacia la zona de excreción [20].

La implantación de una derivación requiere de un estudio previo del paciente, ya que esta afecta directamente a la compensación presión-volumen del mismo. Una de las pruebas realizadas a los pacientes es la evaluación de los síntomas, normalmente mediante la escala NPH previamente mencionada [25]. Esta permite distinguir si el paciente presenta los síntomas propios de la hidrocefalia [31]. También es necesaria la evaluación previa de la compensación hidrodinámica del paciente mediante pruebas hidrodinámicas [9]. Además de sus implicaciones en el diagnóstico, este tipo de pruebas son útiles para las decisiones acerca del tratamiento, pues permiten estudiar qué tipo de derivación (presión de apertura, resistencia al paso de LCR) sería la óptima para cada paciente concreto [5].

No obstante, es necesario mencionar que no todos los pacientes sometidos a cirugía para la implantación de un *shunt* mejoran tras la intervención. En estos casos, las tareas de diagnóstico y tratamiento se convierten en un verdadero desafío para los neurocirujanos. Por ello, es necesaria una mejoría en los procesos de diagnóstico y tratamiento de los pacientes de hidrocefalia [5]. El desarrollo de

métodos automáticos que faciliten esta tarea ha sido uno de los objetivos propuestos en la realización de este TFG.

2.6 SEÑAL DE PRESIÓN INTRACRANEAL

Tanto el cerebro como la médula espinal están contenidos en una cavidad rígida y cerrada, el cráneo, cuyo volumen es compartido por la sangre y el LCR. Este es un fluido compuesto al 99% de agua y producido en los ventrículos cerebrales de forma continua. Su principal función es servir de amortiguación del cerebro. Además, es un vehículo para eliminar productos metabólicos de desecho [17].

La señal de PIC deriva de la circulación del LCR y de la sangre. Sin embargo, esta no es la simple suma de ambos componentes. La razón está en los mecanismos no lineales de regulación del volumen vascular en el cerebro [11]. Por ello, esta componente vascular, formada por diferentes variables como son la presión arterial, autorregulación y el flujo venoso cerebral, es difícil de expresar cuantitativamente [11].

En condiciones normales, el LCR fluye libremente a través del espacio subaracnoideo, siendo entonces su valor equivalente al de la señal de PIC [32]. Las posibles variaciones en los valores de la señal PIC se deben principalmente a la posición del cuerpo, latido cardíaco y a los movimientos respiratorios. Estos dos últimos influyen directamente en el sistema venoso. El primero, provocando cambios en el volumen de la sangre y el segundo cambios de presión [17].

La señal de PIC es, entonces, el resultado de un equilibrio dinámico entre los diferentes elementos contenidos en el cráneo: cerebro, sangre y LCR. Es decir, un aumento en el volumen de uno de ellos debe ser compensado por la disminución en el resto [17], [19]. Esta compensación no es lineal, sino que está sujeta a cierta tolerancia. De esta forma, la PIC es función de los cambios de volumen craneoespinal, pero también de la capacidad de esta cavidad para acomodar dicho cambio [33]. Esta capacidad de compensación se puede ir perdiendo conforme el volumen de uno de esos elementos aumenta (debido a hematomas, tumores o hidrocefalia), lo cual a su vez provoca que ligeros aumentos de volumen causen grandes variaciones de presión. El flujo de LCR, junto con otros mecanismos fisiológicos, es el método de adaptación a los cambios de volumen en el sistema craneoespinal [17].

Esta necesidad de compensación ante cambios en el volumen de cualquiera de los componentes del volumen intracraneal (sangre, LCR o cerebro) por parte del resto es lo que se conoce como la teoría de Monro-Kellie [33]. Además, la no linealidad de este fenómeno indica que existe cierta capacidad de compensación, lo que se refleja en la curva presión-volumen de la señal de PIC (Figura 2.4) [26]. En ésta, se observan diferentes zonas de funcionamiento [17], [26], [33]:

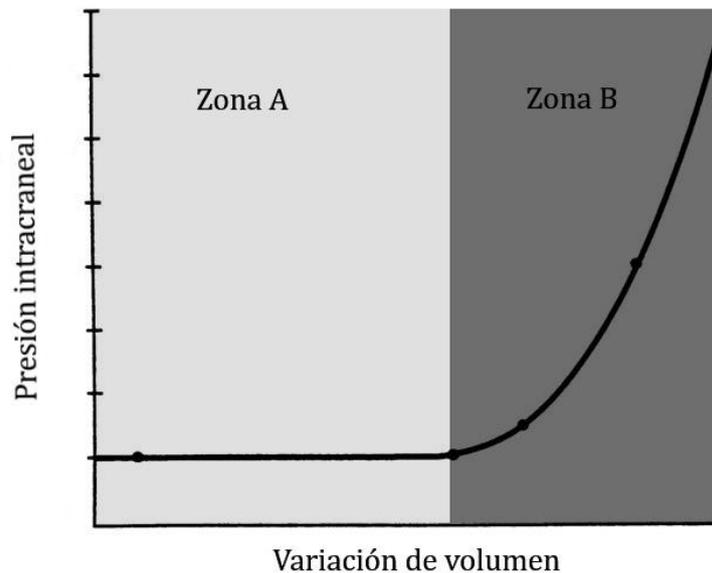


FIGURA 2.4 CURVA VOLUMEN-PRESIÓN DE LA SEÑAL DE PIC. SE DISTINGUEN DOS ZONAS DE FUNCIONAMIENTO. EN LA ZONA A, EL SISTEMA ESTÁ COMPENSADO Y LAS VARIACIONES DE VOLUMEN INTRACRANEAL PROVOCAN VARIACIONES DE PIC CONTROLADAS. SIN EMBARGO, ESTO NO SUCEDE EN LA ZONA B, DONDE LIGERAS VARIACIONES DE VOLUMEN PROVOCAN GRANDES CAMBIOS EN LA PIC.

- Zona A, correspondiente a una buena compensación volumen-presión. Esta es la zona de funcionamiento en condiciones normales. Ante variaciones de volumen, la presión no sufre grandes alteraciones. El sistema está compensado.
- Zona B, en la que la curva tiene una pendiente exponencial. Por tanto, pequeñas variaciones de volumen suponen grandes variaciones de presión. Es en esta región en la que se pierde la capacidad de compensación y donde se sitúan las personas que padecen hidrocefalia u otras dolencias del sistema nervioso (tumores, hematomas, etc.).

La curva presión-volumen se interpreta también a través de los conceptos de *compliance* y *elastance* [33]. La *compliance* se entiende como el volumen necesario para obtener un cambio conocido de presión. Es decir, se refiere a la capacidad adaptativa del sistema nervioso ante variaciones de volumen mediante la capacidad de compensación [28]. Por otra parte, la *elastance* se puede entender como una forma de cuantificar la resistencia a estos cambios de volumen [28]. Con esto, la Zona A está caracterizada por una *compliance* alta y una baja *elastance*. Por el contrario, en la Zona B, esto se invierte. Una baja *compliance* significará que pequeños cambios en el volumen intracraneal provocarán grandes cambios en la PIC [28].

Capítulo 3. ESTADO DE LA TÉCNICA

3.1 INTRODUCCIÓN

Históricamente, la señal PIC ha sido el primer parámetro cerebral monitorizado para su estudio clínico [34]. Este estudio se basaba, principalmente, en la observación por parte de un equipo médico de la evolución de la PIC. La naturaleza variante e irregular de la señal hacía que esta tarea resultase bastante compleja, además de estar sometida a una evaluación relativamente subjetiva [17]. Sin embargo, el análisis de la señal PIC se reinterpreta con la aparición de los sistemas computerizados. Estos permiten la aplicación de diferentes métodos de caracterización y procesado de señales a los registros de PIC. De este modo, se consigue solventar dichos problemas, así como ampliar los métodos de estudio [17].

La selección de pacientes con NPH a los que someter o no a la implantación de una derivación se ha convertido en una tarea compleja [27]. La dificultad en el diagnóstico de NPH en pacientes de edad avanzada, así como el gran riesgo que la cirugía puede suponer para algunos pacientes, ha creado la necesidad de profundizar en las técnicas y pruebas empleadas para ayudar en las decisiones diagnósticas [27].

Con la idea de ayudar en esta problemática, surgen los métodos automáticos de análisis de la PIC. El empleo de algunos métodos automáticos se ha convertido en un proceso habitual en la selección de pacientes con hidrocefalia para ser sometidos a la implantación de una derivación [25], [26], [35]. De igual forma, esta señal ha sido objeto de estudio en numerosas ocasiones con el fin de establecer diferencias, a través de diversos parámetros, entre los pacientes que responden favorablemente a dicha intervención y los que, sin embargo, no obtienen mejoría [14], [15], [31]. De esta forma, la decisión final sobre el tratamiento más adecuado para un paciente puede tener una base más sólida y mayor fiabilidad [27].

En este capítulo se han tratado de recopilar los diferentes métodos empleados para predecir la respuesta de un paciente a la implantación de un *shunt* en base al análisis de la señal PIC. Estos métodos se han dividido en dos grandes grupos. En el primer grupo se engloban aquellas técnicas que se basan en extraer parámetros temporales de la señal PIC. En el segundo grupo se incluyen los métodos basados en el análisis espectral de la señal.

3.2 MÉTODOS TEMPORALES

Parte de las investigaciones encaminadas a la caracterización de la señal PIC, así como a la detección de diferencias entre pacientes con respuesta favorable a la implantación de un *shunt* y los que no, están basadas en el análisis de los valores temporales de la misma [15], [36]. En este tipo de métodos, destaca un uso de dos medidas: la R_{out} y la amplitud del pulso. Estas medidas se han utilizado desde la década de los años 90 del siglo XX para la selección de pacientes que se beneficiarían de la implantación de un *shunt*. En los siguientes apartados se recogen los métodos que se han propuesto en la literatura para este fin utilizando tanto R_{out} como la amplitud del pulso.

3.2.1 Resistencia a la reabsorción

A principios de la década de los 90, el análisis de la R_{out} , de forma conjunta a otras medidas, comenzó a ser utilizado como una medida en la selección de pacientes a los que realizar la implantación de un *shunt* [24], [37]. La R_{out} ha sido utilizada como herramienta de diagnóstico en casos de hidrocefalia [6], [38]. Asimismo, muchos estudios han propuesto R_{out} como posible indicador de una respuesta favorable a la implantación de un *shunt* [14], [15], [30]. Este parámetro se obtiene exclusivamente a partir del test de infusión. Se calcula mediante el nivel de presión en la etapa basal (P_B), en la fase de meseta (P_M) y la tasa de infusión en el test (IR). En concreto, su valor está determinado por [31]:

$$R_{out} = \frac{P_B - P_M}{IR}. \quad (3.1)$$

Valores bajos de R_{out} se asocian con una buena respuesta hidrodinámica del paciente, mientras que valores elevados del parámetro pueden indicar la presencia de patología. Por ello, este parámetro se ha empleado en diversos estudios para predecir la respuesta de un paciente a la implantación de un *shunt* [14]-[22]. No obstante, no hay un claro consenso sobre el valor de corte a partir del cual se estaría indicada la intervención quirúrgica.

En el estudio llevado a cabo por Boon, et al. [15], se analizó la capacidad de R_{out} en la predicción de la respuesta a la implantación de un *shunt*. El análisis de diversos valores del parámetro indicó que un valor de R_{out} de 18 mmHg/ml/min podría ser un punto de corte adecuado para indicar la cirugía. Utilizando este valor, se obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 92% en cuanto a mejorías en los trastornos de la marcha y la demencia. Es decir, del total de sujetos que tuvieron una R_{out} por encima de los 18 mmHg/ml/min, el 92% tuvieron una respuesta positiva a la cirugía. Sin embargo, para todos los valores de R_{out} analizados, los valores predictivos negativos (VPN) fueron bajos (por ejemplo, para el punto de corte de 18 mmHg/ml/min se obtuvo $VPN=34\%$).

Otros estudios [14], [16], [31] sitúan el umbral anterior en torno a los 12 mmHg/ml/min. Para [14], el mejor resultado se obtuvo para una R_{out} de 13 mmHg/ml/min, con un 79% de pacientes con una respuesta positiva. Mientras, para [31], este límite se redujo hasta los 11.8 mmHg/ml/min para obtener una precisión del 72%. Por último, una R_{out} de 12 mmHg/ml/min fue el mejor valor obtenido en [16], con una precisión del 72%. Estas investigaciones coinciden en que, aunque hay cierta relación entre los valores de R_{out} y la respuesta a la cirugía, ésta no es lo suficientemente robusta como para ser utilizada de forma aislada en las decisiones terapéuticas [31].

Es necesario tener en cuenta que este parámetro puede ser problemático en la valoración de pacientes con cuadros patológicos más complejos, como en el caso de pacientes con un estado de NPH irreversible [6], [30]. Este tipo de pacientes pueden tener un valor de R_{out} lo suficientemente elevado como para indicar el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en estos pacientes la implantación de un *shunt* no ayudaría a mejorar su estado [6], [30]. Por otra parte, errores en la medición de la señal PIC en el TI pueden hacer que se subestime el valor de R_{out} , por lo que pacientes con una respuesta favorable pueden mostrar valores de R_{out} bajos [31].

La utilización de R_{out} para identificar a aquellos pacientes con resultados clínicos y radiológicos compatibles con hidrocefalia que van a responder positivamente a la derivación de LCR tiene una serie de ventajas. En primer lugar, es un parámetro sencillo de calcular matemáticamente y se puede obtener directamente del test de infusión [17]. Por otra parte, puede ser un indicador útil para recomendar la intervención en los casos en los que R_{out} tenga valores superiores a un cierto límite [31]. Sin embargo, este parámetro también presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, su valor predictivo varía en función de la cifra elegida como valor de corte para indicar la intervención [15], [16], [31]. Además, las diferentes técnicas empleadas para llevar a cabo el TI pueden influir en los valores obtenidos de R_{out} [39]. Por último, el estado de irreversibilidad de la patología que pueden alcanzar algunos pacientes está acompañado de un aumento en la R_{out} , suponiendo esto también un aumento de la tasa de error en el uso de la R_{out} como valor predictivo [6].

3.2.2 Amplitud del pulso

Otro parámetro habitual en el estudio de la señal PIC es la amplitud del pulso. La señal PIC es una onda pulsátil, es decir, con pulsaciones rítmicas. Estas pulsaciones tienen su origen en el ciclo cardíaco. De esta forma, las fases de sístole y diástole inducen amplitudes pulsátiles en la señal PIC [17]. La amplitud del pulso se define como la diferencia de presión entre el máximo en el ciclo de sístole y el mínimo en el de diástole (Figura 3.1). A diferencia de R_{out} , la amplitud del pulso se puede obtener tanto a partir de los TI como de otras pruebas que permitan

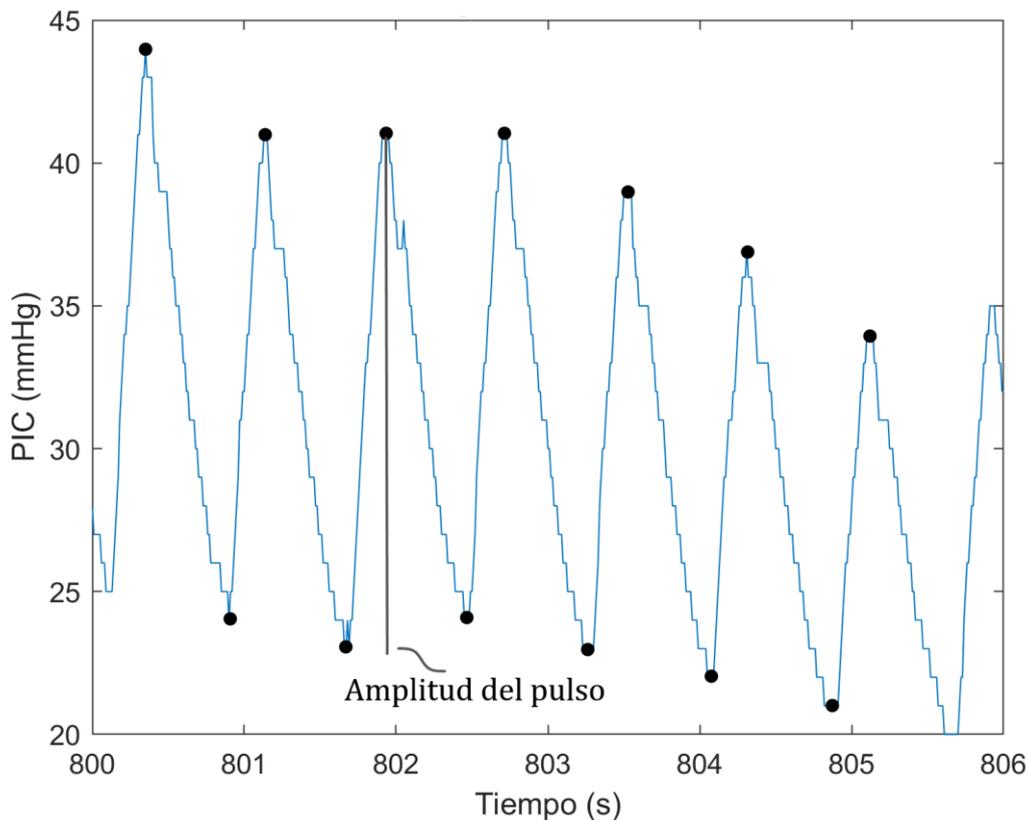


FIGURA 3.1 REPRESENTACIÓN DE LA PIC DURANTE UN PERIODO DE 6 SEGUNDOS. SE PUEDE OBSERVAR AQUÍ LA AMPLITUD DEL PULSO, COMO LA DIFERENCIA ENTRE LA MÁXIMA AMPLITUD EN EL CICLO DE SÍSTOLE MENOS LA MÍNIMA AMPLITUD EN EL CICLO DE DIÁSTOLE.

registrar la señal PIC. En caso de obtenerse a partir de los TI, es habitual tener en consideración las etapas de infusión y la de meseta para caracterizar la amplitud del pulso [26], [31].

Esta medida también ha sido ampliamente utilizada en estudios sobre la respuesta a la implantación de un *shunt* en pacientes con hidrocefalia [25], [26], [40]. De forma equivalente a la R_{out} , se han asociado valores de amplitud del pulso elevados a los casos de respuesta favorable a la cirugía [40]. Eide [40] obtuvo diferencias significativas en la amplitud de la señal entre pacientes que respondieron favorablemente al *shunt* (*responders*) y aquellos que no lo hicieron (*non-responders*). Para ello, estudió la amplitud del pulso obtenida a través la monitorización directa y continua de la señal de PIC, empleando registros con una duración media de 18 horas [40]. Observó que un gran porcentaje de los pacientes que tenían amplitudes de pulso por encima de los 4 mmHg era *responders* (90%). Por tanto, valores altos de la amplitud del pulso se asociaron con respuestas positivas a la implantación de una derivación [40].

Estudios posteriores han seguido esta tendencia en cuanto a la interpretación de la amplitud del pulso [25], [26]. En [25], para el grupo de *responders* se obtuvo una amplitud media de 5.8 mmHg, mientras que esta media se reducía hasta los 3.9 mmHg en el caso de los *non-responders*. Otros autores [26] determinaron que el 93% de los pacientes con una amplitud del pulso superior a los 4 mmHg fueron *responders*. Aunque los valores concretos de la amplitud que permiten distinguir

entre ambos grupos de pacientes difieran entre los diferentes estudios, en todos ellos se constata la utilidad de este parámetro para predecir la respuesta a la implantación de un *shunt*.

Es necesario señalar que la mayoría de estos estudios se han basado en la señal de PIC obtenida a partir de su monitorización durante periodos de tiempo largos. Sin embargo, existen también estudios que se han centrado en la amplitud obtenida de los TI para separar *responders* de *non-responders* [31]. En [31] se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes a partir de la amplitud de pulso en la fase de infusión. También en [26] se utilizaron los TI, obteniéndose resultados positivos para la fase de infusión, con un *VPP* del 89% para una amplitud igual o superior a 4 mmHg.

3.3 MÉTODOS ESPECTRALES

Los métodos temporales descritos anteriormente son útiles en cuanto a la selección de pacientes de hidrocefalia a los que aplicar el tratamiento [15], [25], [40]. Sin embargo, estos no reflejan toda la información que puede extraerse de la señal de PIC [12], [41], [42]. Por ello, se hace necesaria la exploración de nuevos métodos, como son los métodos de análisis espectral de la PIC.

Entre ellos, cabe destacar la interpretación de la morfología de una de las componentes de la señal PIC, las denominadas ondas lentas o *slow waves* [43]. Este tipo de ondas fueron descritas inicialmente por Lundberg [44] y se caracterizan por tener componentes de baja frecuencia [43]. Estas *slow waves*, pueden diferenciarse principalmente en tres tipos [28], [44], [45]:

- Ondas A. Caracterizadas por una elevada amplitud de PIC (de 50 a 100 mmHg) durante periodos que puede ir desde los 5 hasta los 20 minutos y se asocian con episodios de hipertensión intracraneal. Abarcan un rango frecuencial entre los $0.27 \cdot 10^{-3}$ Hz y los 0.02 Hz.
- Ondas B. Su amplitud puede variar entre los 20 y 50 mmHg con una frecuencia de 0.5 y 2 ciclos por minuto (entre los 0.0083 Hz y los 0.033 Hz).
- Ondas C. Su amplitud es inferior a los 20 mmHg, con una frecuencia que varía entre los 0.066 Hz y los 0.133 Hz. No son patológicas y se pueden relacionar con la variación de la presión en el sistema arterial.

Dentro de estas *slow waves*, destaca la importancia de las ondas B, ya que han sido relacionadas con la respuesta a la implantación de una derivación, siendo utilizadas en la toma de decisiones en cuanto a la implantación o no del mismo [31], [46]. En concreto, la aparición de estas ondas B ha sido relacionada con una respuesta positiva a la cirugía y, además, su ausencia también se ha relacionado con una respuesta negativa [18], [36], [47], [48].

En [36] se observó que todos los pacientes en los que estas ondas B aparecieron durante más del 50% del tiempo de registro de PIC fueron *responders*. Además, aquellos pacientes con una presencia de ondas B durante un tiempo inferior al 5% del tiempo de registro no respondieron favorablemente a la implantación del *shunt*. Otros autores [48] llegaron también a la conclusión de que la presencia o ausencia de las ondas B es un buen predictor de la respuesta a la implantación de un *shunt*.

Otros estudios [41] han analizado también componentes de frecuencia más elevada que las *slow waves*. En concreto, el análisis mediante regresión logística de las diferentes componentes de la PIC entre los 0.2 Hz y los 15 Hz, ha proporcionado una gran precisión (91.74%) en la predicción de la respuesta a la implantación de una derivación en pacientes con hidrocefalia [41]. Este resultado indica que el análisis de las distintas componentes espectrales de la señal de PIC puede ser útil para predecir la respuesta a la implantación de un *shunt*. No obstante, hasta donde tenemos conocimiento, apenas hay estudios en la literatura que investiguen la influencia de las componentes de frecuencia superior a la de las *slow waves*.

Capítulo 4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 INTRODUCCIÓN

Este capítulo está centrado en la descripción de la base de datos utilizada, así como de los métodos aplicados para llevar a cabo el estudio. En concreto, se han utilizado señales PIC de pacientes con hidrocefalia obtenidas a través de un TI. Posteriormente, se han procesado empleando diversas técnicas de análisis espectral. Para ello, se ha partido de una representación tiempo-escala de las señales PIC a través de la transformada *wavelet* (TW). A partir de ella, se han calculado tres parámetros espectrales: frecuencia mediana (FM), potencia relativa (PR) y entropía de Shannon. Este último parámetro, cuando se obtiene a partir de la TW de la señal, como en este caso, se denomina también Entropía *Wavelet* (EW). Posteriormente, se han utilizado diferentes medidas sobre las mismas para determinar su posible uso para predecir la respuesta a la implantación de un *shunt*.

4.2 SUJETOS

Se ha partido de una base de datos con 71 registros de PIC obtenidos a partir del TI en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Universitario de León de diferentes sujetos con hidrocefalia. Todos los sujetos, o un familiar cercano, dieron el consentimiento para ser incluidos en este estudio.

Para este estudio, fue necesario descartar 9 de estos registros. En 8 casos, esto se debió a que los pacientes fallecieron antes de poder determinar si su respuesta a la cirugía fue positiva o no. Asimismo, fue necesario descartar un registro adicional debido a errores en el marcaje de los tramos de la señal a analizar. Por tanto, para este estudio se ha utilizado un total de 62 registros PIC correspondientes a 62 sujetos distintos, 36 hombres y 26 mujeres, de edad 77 ± 5 años (media \pm desviación típica). Todos ellos fueron diagnosticados de iNPH y sometidos a la implantación de una derivación. Las señales PIC utilizadas en este estudio se registraron antes de la cirugía.

Por otra parte, los especialistas indicaron el índice NPH para cada uno de los pacientes en el momento de la realización del test de infusión y un año después de la cirugía. Como se ha señalado previamente, con este índice se evalúa la triada de Hakim-Adams en un paciente (deterioro cognitivo, trastornos de la marcha e incontinencia urinaria) con una puntuación de 3 a 15 [24], [25]. El índice NPH fue el parámetro utilizado por los especialistas para determinar si un paciente respondió positivamente a la cirugía o no. En este estudio, se ha considerado que un paciente es un *responder* si su índice NPH ha aumentado en un punto o más entre la evaluación realizada al año de la cirugía y el momento de la realización del

TI. Teniendo esto en cuenta, 47 de los sujetos de la base de datos fueron clasificados como *responders* y 15 como *non-responders*.

Por otra parte, es necesario señalar que, en todos los casos, se complementó la evaluación sintomatológica de los pacientes con pruebas radiológicas (TC o RM). Estas revelaron que los 62 sujetos del estudio presentaban un índice de Evans (E) igual o superior a 0.30, lo que indica dilatación ventricular anormal [34].

Los datos socio-demográficos, radiológicos y clínicos de los pacientes se encuentran recogidos en la Tabla 4.1.

4.3 OBTENCIÓN DE LA SEÑAL DE PRESIÓN INTRACRANEAL

Las señales PIC se recogieron durante el TI, siguiendo una variación del método de Katzman y Hussey [10]. Con los pacientes anestesiados y en posición de decúbito lateral, se realizaron dos punciones en la zona lumbar empleando dos agujas. Una de estas se conecta a una bomba de infusión mediante la cual se inyecta el suero a una tasa constante de 1.5 ml/min. La otra se utiliza para medir y registrar la presión resultante empleando un transductor conectado a un ordenador. La duración media de estas pruebas es de unos 30 minutos aproximadamente [17].

El registro de la PIC mediante TI se puede dividir en diferentes fases. Primero, se obtiene la presión en un estado de reposo, obteniéndose aquí la

| Característica | Valor (mediana [IQR]) | | |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| | Total | <i>Responders</i> | <i>Non-responders</i> |
| Edad (años) | 77.00 [75.00-80.75] | 77.00 [75.00-80.00] | 78.00 [73.50-81.00] |
| Dilatación ventricular (índice Evans) | 0.36 [0.35-0.37] | 0.36 [0.35-0.37] | 0.36 [0.35-0.39] |
| Presión basal (P_B) (mmHg) | 7.63 [5.89-10.13] | 7.71 [5.95-10.08] | 7.4 [5.71-10.28] |
| Amplitud basal (mmHg) | 3.10 [2.20-3.75] | 3.07 [2.01-3.48] | 3.32 [2.42-3.93] |
| Presión meseta (P_M) (mmHg) | 27.66 [20.41-33.38] | 27.42 [20.65-34.13] | 27.94 [19.82-31.80] |
| Amplitud meseta (mmHg) | 10.54 [7.56-15.18] | 11.51 [7.85-16.96] | 9.47 [6.79-13.44] |
| R_{out} (mmHg min / ml) | 12.14 [8.74-16.40] | 13.11 [9.34-16.53] | 11.15 [8.11-14.42] |
| IQR: Rango intercuartil. | | | |

TABLA 4.1 DATOS OBTENIDOS DE LA POBLACIÓN UTILIZADA EN EL ESTUDIO

presión basal, P_B . Después, se comienza con la infusión del suero. Comienza así la fase de infusión, en la que la presión aumenta paulatinamente y en la señal PIC se observa una pendiente ascendente. Una vez la PIC se ha estabilizado (fase de meseta), se para la infusión. En esta fase se obtiene la presión de meseta, P_M . El registro de la PIC continúa tras el cese de la infusión, hasta que la presión va descendiendo lentamente hacia los valores de la fase basal. Esta sería la fase final o de recuperación del TI.

En todos los registros de la base de datos, un neurocirujano especialista marcó cuatro épocas libres de artefactos, cada una de las cuales se corresponde con una fase del TI [49], [50]:

- Época 0 (E_0): se corresponde con la fase basal del TI.
- Época 1 (E_1): representa a la fase de infusión del TI.
- Época 2 (E_2): se relaciona con la fase de meseta del TI.
- Época 3 (E_3): caracteriza a la fase de recuperación del TI.

La frecuencia de muestreo en los registros de la base de datos ha sido de $f_s = 100 \text{ Hz}$. Todas las señales han sido filtradas mediante un filtro FIR (*Finite Impulse Response*). En este estudio, el filtro utilizado es un filtro paso-banda con frecuencias de corte en 0.02 Hz y 5 Hz. Este rango preserva el contenido espectral relevante de las señales y minimiza la presencia de la componente de continua de las mismas [51].

En la Figura 4.1 se puede observar uno de los registros de PIC obtenidos, en el que se han marcado las diferentes épocas explicadas.

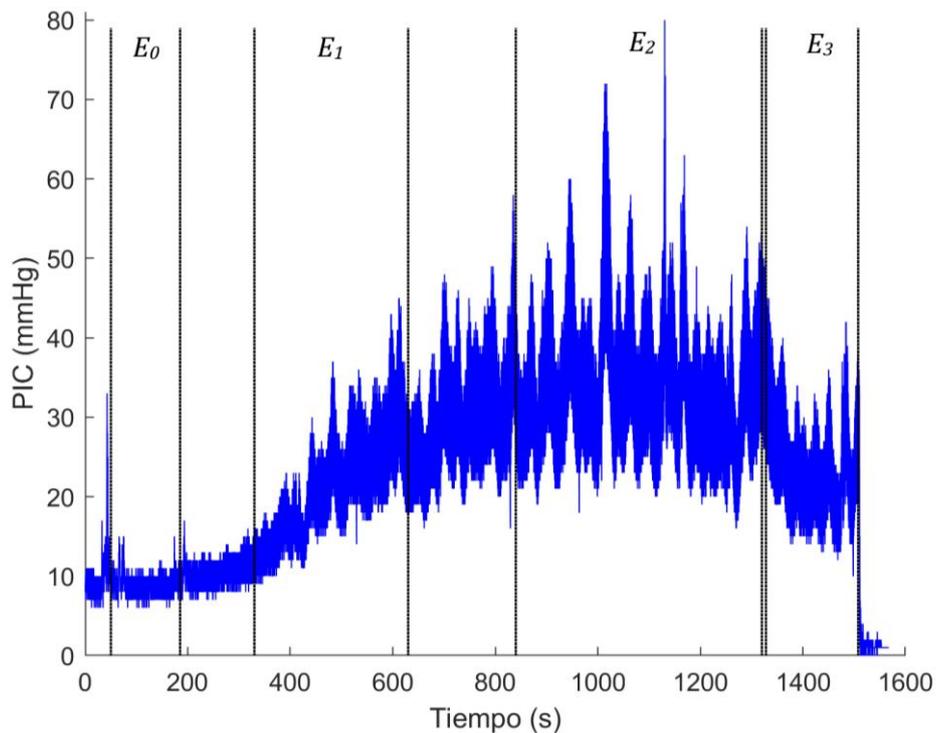


FIGURA 4.1 EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN DE LCR DURANTE LOS TI EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON HIDROCEFALIA DE PRESIÓN NORMAL

4.4 TRANSFORMADA *WAVELET* DE LA SEÑAL DE PIC

La señal PIC, como las señales recogidas de otros sistemas fisiológicos, presenta un comportamiento no lineal [17]. Esto es debido a que está influida por diversos sistemas o estímulos que interaccionan entre sí, reaccionando de forma variable [17]. Debido a la naturaleza no lineal y no estacionaria de la PIC [52], los métodos tradicionales como puede ser la transformada de Fourier (TF) no son apropiados para estudiar este tipo de señales [53]. La TF es una técnica muy eficiente en la representación de señales estacionarias. Sin embargo, no es una herramienta útil cuando se trata de funciones discontinuas o señales que cambian su naturaleza constantemente [17]. Esto es debido a que la TF aporta información espectral sobre la señal en todo su conjunto, es decir, para un instante de tiempo determinado no sabemos qué frecuencias están presentes [53]. Esto supone un problema en señales no estacionarias, ya que ciertas frecuencias presentes en un instante de tiempo pueden dejar de estarlo pasado cierto intervalo temporal [53]. Como la señal PIC es de tipo no estacionario y no lineal, surge la necesidad de utilizar representaciones alternativas de la señal en el dominio de la frecuencia.

Los métodos de análisis tiempo-frecuencia tienen como objetivo permitir el estudio de una señal tanto en términos de la frecuencia como del tiempo. La TF es una transformación de 1-D en 1-D. Es decir, de una función en el dominio del tiempo, $x(t)$, se pasa a una función en el dominio de la frecuencia, $X(f)$. Alternativamente, una transformada en tiempo-frecuencia es una transformación de 1-D a 2-D, ya que de una función $x(t)$ pasamos a una función $X(f, t)$ [53]. Otra diferencia importante entre ambos tipos de transformaciones está relacionada con que, en la TF, las exponenciales complejas son la base de la transformación. Sin embargo, en los métodos tiempo-frecuencia, estas son sustituidas por funciones más localizadas en tiempo (su duración o longitud están limitadas), que podemos denominar funciones base [54]. Para que estas cubran todo el dominio de la función, son trasladadas a lo largo del eje temporal [53].

Aplicar los métodos de análisis tiempo-frecuencia supone asumir un compromiso en cuanto a la resolución que vamos a obtener en el plano tiempo-frecuencia [53]. Esto es lo que se conoce como principio de incertidumbre, pues la resolución en frecuencia (Δf) tiene dependencia con la temporal (Δt), y viceversa, según la siguiente relación [54]:

$$\Delta f \Delta t = \frac{1}{4\pi}. \quad (4.1)$$

Por ello, una vez se ha seleccionado la función base, la resolución obtenida en el plano tiempo-frecuencia estará fijada, siempre y cuando apliquemos esta misma función para todo el plano [54]. De forma general, cuanto mayor sea la longitud de la función base utilizada, mayor resolución en frecuencia obtendremos, pero menor resolución temporal [53]. Como consecuencia de esto, cuanto más localizada este la señal en un dominio, más dispersa estará en el otro.

Para poder solventar este inconveniente, se puede plantear variar la resolución a lo largo del plano tiempo-frecuencia, obteniéndose así un análisis multiresolución [54]. Es en este principio en el que se basa la TW [53], [54]. En la TW, las mencionadas funciones base reciben el nombre de *wavelets* [54]. Este tipo de análisis, basado en estas *wavelets*, utiliza diferentes tamaños de ventana dependiendo de la frecuencia considerada. Para frecuencias bajas, se aplican longitudes de ventana grandes. Mientras, para las frecuencias altas, este tamaño disminuye. Esta variación supone un compromiso en cuanto a que, para frecuencias altas se perderá resolución en frecuencia, mientras que para frecuencias bajas se perderá resolución en tiempo [55].

La TW, $W(s,t)$, de una señal se define como [53]:

$$W(s, t) = \int_{-\infty}^{\infty} x(u) \cdot \frac{1}{s} \cdot \psi\left(\frac{u-t}{s}\right) du. \quad (4.2)$$

De acuerdo con esta expresión, la señal original, $x(u)$, se descompone mediante el parámetro de escalado (parámetro s) y el de traslación (parámetro t) de la función $\psi(u)$. Los coeficientes $W(s, t)$ representan la similitud entre $x(u)$ y la función $\psi(u)$ trasladada y escalada [51]. A la función $\psi(u)$ se la denomina *wavelet madre*. Existen multitud de funciones que se podrían utilizar como *wavelet madre*. Sin embargo, todas ellas deben cumplir que [53]:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \frac{|\Psi(v)|^2}{|v|} dt < \infty. \quad (4.3)$$

La ecuación (4.3) indica que, para evitar valores infinitos en $v = 0$, $\Psi(0) = 0$. Esto implica que el valor medio de esta *wavelet* debe ser 0. Además, las *wavelets* deben decaer (llegar a 0) al menos tan rápido como la función $1/|t|$ [53].

En este estudio, la *wavelet* elegida ha sido la Morlet compleja. Esta es una onda Gaussiana enventanada, compuesta por varios ciclos. Ha sido utilizada en análisis de señales biológicas con un comportamiento no estacionario, como el caso de la señal PIC [49], [51], [55]. Se define como [49]:

$$\psi(t) = \frac{1}{\sqrt{\pi \cdot f_b}} \cdot e^{j2\pi f_c t} \cdot e^{-\frac{t^2}{f_b}}. \quad (4.4)$$

El parámetro f_b se corresponde con el ancho de banda mientras que f_c es la frecuencia central de la *wavelet*. Estos parámetros modulan el compromiso entre la resolución en tiempo y en frecuencia de la transformación. Ambos fueron fijados a 1 para obtener el rendimiento óptimo [49].

La localización dual en tiempo y frecuencia de estas *wavelets* permite establecer una relación entre las escalas, s , y diferentes pseudo-frecuencias, f_a [52]:

$$f_a = \frac{f_c \cdot f_s}{s}, \quad (4.5)$$

donde f_s se corresponde con la frecuencia de muestreo utilizada y f_c la mencionada frecuencia central de la *wavelet*.

Para la obtención de los diferentes parámetros utilizados en este TFG se calculó el escalograma de la TW (*wavelet scalogram*, WS). Este permite obtener la distribución de la energía de la señal en el plano tiempo-frecuencia. El WS se corresponde con el cuadrado del módulo de los coeficientes de la TW [56]:

$$WS(s, t) = |W(s, t)|^2. \quad (4.6)$$

4.5 PARÁMETROS ESPECTRALES

Una vez se ha obtenido la TW para cada una de las señales, se han calculado diferentes parámetros a partir de esta representación tiempo-frecuencia. El objetivo es determinar si estos parámetros pueden revelar diferencias entre aquellos pacientes que respondieron de forma positiva a la implantación de un *shunt* (*responders*) y aquellos que no (*non-responders*). Los parámetros analizados fueron la FM, PR y la EW. La elección de estos parámetros se ha basado en su utilidad para cuantificar diferentes características de la señal PIC [12], [49], [50].

Estos tres parámetros se calcularon para dos bandas de frecuencia distintas: banda B_1 de 0.15 Hz a 0.3 Hz; y, banda B_2 de 0.65 Hz a 2.5 Hz [49], [51], [57]. La banda B_1 está relacionada con la componente respiratoria de la señal PIC [57] y la banda B_2 está asociada con la componente cardíaca [57].

4.5.1 Frecuencia mediana

La FM es un parámetro que permite resumir el contenido espectral de una señal en un único valor. Se define como la frecuencia en la que se encuentra el 50% de la potencia total de la señal. Se puede calcular a partir de la TW de una señal como [58]:

$$0.5 \cdot \sum_{s_1}^{s_2} WS(s, t) = \sum_{s_1}^{s_{FM}} WS(s, t). \quad (4.7)$$

En esta ecuación, s_1 y s_2 representan las escalas límites de cada una de las bandas de frecuencia analizadas en este estudio (B_1 y B_2). La escala s_{FM} es la escala correspondiente a la FM, es decir, aquella en la que se encuentra la mitad de la potencia total de la señal.

A partir de la $WS(s, t)$ se obtuvo una evolución temporal de la FM [50]. Una vez hecho esto, se promediaron los diferentes valores obtenidos para las distintas

épocas distinguidas del TI. De esta forma, finalmente resultaron cuatro valores de FM para cada una de las bandas utilizadas, correspondientes a las fases basal, de infusión, meseta y final del TI.

4.5.2 Potencia relativa

La PR es una medida que permite obtener la contribución espectral de una determinada banda de frecuencias en relación al rango total de frecuencias en las que se define la señal. Se calcula como [50]:

$$PR^{B_i} = \frac{\sum_{s_1}^{s_2} WS(s,t)}{\sum_{s_i}^{s_f} WS(s,t)}. \quad (4.8)$$

En esta ecuación, s_1 y s_2 son las escalas correspondientes a las frecuencias límite de cada una de las bandas de frecuencia que se van a estudiar (en este caso, B_1 y B_2). El superíndice B_i ($i = 1, 2$) se utiliza para distinguir la banda en la que se calcula la PR. Mientras, s_i y s_f representan las escalas correspondientes a los límites en frecuencia que se han definido para la señal de PIC, filtrada entre 0.02 Hz y 5 Hz.

De forma equivalente a la FM, también se obtuvo una evolución temporal de la PR a partir de $WS(s, t)$. Posteriormente, se promediaron los diferentes valores de ésta en las distintas épocas del TI y para las dos bandas de estudio.

4.5.3 Entropía Wavelet

Este parámetro es una medida de desorden que cuantifica la irregularidad del contenido espectral de una señal. De esta forma, un espectro uniforme en un rango espectral amplio (como podría ser espectro del ruido blanco) proporcionará un valor de EW alto. Por el contrario, una señal con pocas componentes espectrales (por ejemplo, una suma de diferentes sinusoides) produciría una EW baja [58]. La EW se define como [49]:

$$EW(t) = - \frac{1}{|S_{B_i}|} \sum_{s \in S_{B_i}} WS(s, t) \cdot \ln[WS(s, t)], \quad (4.9)$$

donde $|S_{B_i}|$ representa el número de escalas correspondientes a la banda B_i ($i = 1, 2$).

El valor final de EW se obtuvo promediando $EW(t)$ a lo largo de su evolución temporal [49]. En esta operación, se distinguieron las cuatro épocas extraídas de

cada una de las fases del TI, resultando cuatro valores por cada banda de estudio utilizada (correspondientes a la fase basal, de infusión, meseta y final del TI).

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evaluar los resultados del TFG se realizó, en primer lugar un análisis exploratorio del conjunto de datos de estudio. A continuación, se realizó un análisis estadístico para determinar si los parámetros espectrales calculados revelaban diferencias significativas entre *responders* y *non-responders* en la base de datos analizada.

4.6.1 Análisis exploratorio

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis exploratorio para determinar si los parámetros espectrales extraídos, tanto de *responders* como de *non-responders*, cumplían las condiciones de normalidad y homocedasticidad. Para evaluar la normalidad de los datos se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors [59]. Los resultados de estas pruebas indicaron que el porcentaje de casos en los que se seguía una distribución normal era muy reducido. Por ello, se pudo concluir que los datos de este estudio no eran normales. Por otra parte, se examinaron las varianzas de los dos grupos definidos mediante el *F-Test* para dos variables y test de Ansari-Bradley [60], [61]. Los resultados de estos tests indicaron que los datos tampoco son homocedásticos.

4.6.2 Análisis estadístico

Debido a los resultados obtenidos mediante el análisis exploratorio, se decidió utilizar el test no paramétrico: test *U* de Mann-Whitney [62], para comparar los parámetros espectrales de las dos poblaciones bajo estudio, *responders vs. non-responders*. El nivel de significación se estableció en $\alpha = 0.05$.

Por último, se realizó un análisis cualitativo para explorar la distribución de los parámetros espectrales estudiados en este TFG en las poblaciones de *responders* y *non-responders*. Para ello se obtuvieron representaciones en forma de diagramas de caja y diagramas de distribución, conocidos como *violin plots* [63]. Los diagramas de cajas son representaciones que permiten una visualización mediante percentiles de un conjunto de datos. Los percentiles mostrados son la mediana (percentil 50), el percentil 25 y el percentil 75 [64]. Estos tres valores se representan en una “caja” a la que se suelen añadir los denominados *whiskers* o “bigotes” de la misma [64]. Los *wiskers* son dos líneas que nacen de la parte

superior e inferior de la caja y se extienden hasta los valores más extremos dentro del rango [64]. Por lo tanto, en los *wiskers* no se consideran los *outliers*, que se representan de forma aislada empleando el símbolo “+” [64], [65]. Por último, en los denominados *violin plots* también se muestran los diagramas de distribución de los datos [63]. Estos amplían la información mostrada por los diagramas de cajas, proporcionando la distribución de los datos de forma gráfica. Este trazo de la distribución se muestra de forma simétrica tanto en la parte izquierda como la derecha de los diagramas de cajas, facilitando su interpretación [63].

Capítulo 5. RESULTADOS

5.1 INTRODUCCIÓN

El objetivo de este TFG ha sido el de identificar diferencias las poblaciones *responders* y *non-responders* a través de varios parámetros extraídos de la señal de PIC registrada durante un TI. Para ello, se obtuvieron tres parámetros espectrales (FM, PR y EW) a partir de la TW de la señal de PIC. Estos parámetros se calcularon para cuatro épocas libres de artefactos, correspondientes a las diferentes fases del TI (etapa basal, de infusión, meseta y final). En este capítulo se muestran los resultados obtenidos para cada uno de los tres parámetros espectrales y los resultados del análisis estadístico de los mismos.

5.2 ANÁLISIS CUALITATIVO

Inicialmente, se ha llevado a cabo un análisis cualitativo de los resultados, empleando diversos tipos de representaciones gráficas. Se ha analizado la evolución de los parámetros a lo largo del TI junto para los dos grupos de pacientes (*responders* y *non-responders*). Se ha analizado también la evolución de los parámetros para diversos grados de mejoría con respecto a los síntomas de NPH. Por último, se han utilizado los *violin plots* para evaluar las distribuciones de los datos.

5.2.1 Perfiles dinámicos

Para realizar una primera evaluación de los resultados obtenidos, estos se compararon representando la evolución de los parámetros a lo largo del TI. Para este análisis, los tres parámetros utilizados se normalizaron con respecto a los valores de la etapa basal. Para la FM, esta normalización se puede obtener como:

$$FM_n^x = \frac{FM^x - FM^B}{FM^B}. \quad (5.1)$$

En esta ecuación, FM_n^x sería el nuevo valor obtenido para cada una de las cuatro épocas del TI, representadas por la variable x (basal, infusión, meseta y final). Asimismo, FM^x sería el valor original (sin normalizar) de la FM en la etapa x y FM^B el valor de FM para la etapa basal. De esta forma, el valor normalizado de FM (FM_n^B) en la etapa basal será 0. La representación de estos datos obtenidos para la FM en la banda B_1 se pueden observar en la Figura 5.1, mientras que los

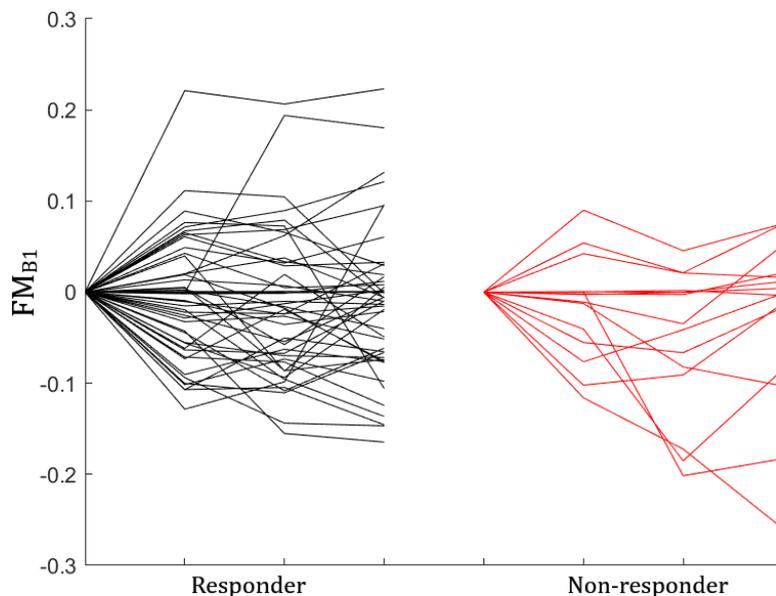


FIGURA 5.1 EVOLUCIÓN DE LA FM DURANTE EL TI DE LOS PACIENTES *RESPONDERS* (NEGRO) Y DE LOS *NON-RESPONDERS* (ROJO) EN LA BANDA B_1

correspondientes a la banda B_2 se muestran en la Figura 5.2. En estas gráficas se han distinguido los dos grupos de estudio: *responders* y *non-responders*. Se puede observar (Figura 5.1) que en la banda B_1 , los valores obtenidos a partir de (5.1) están bastante dispersos sin que aparezcan grandes diferencias en los distintos trazos de ambos grupos. En cuanto a los valores en la banda B_2 , estos están algo más concentrados, pero de nuevo las dos poblaciones parecen seguir una misma tendencia.

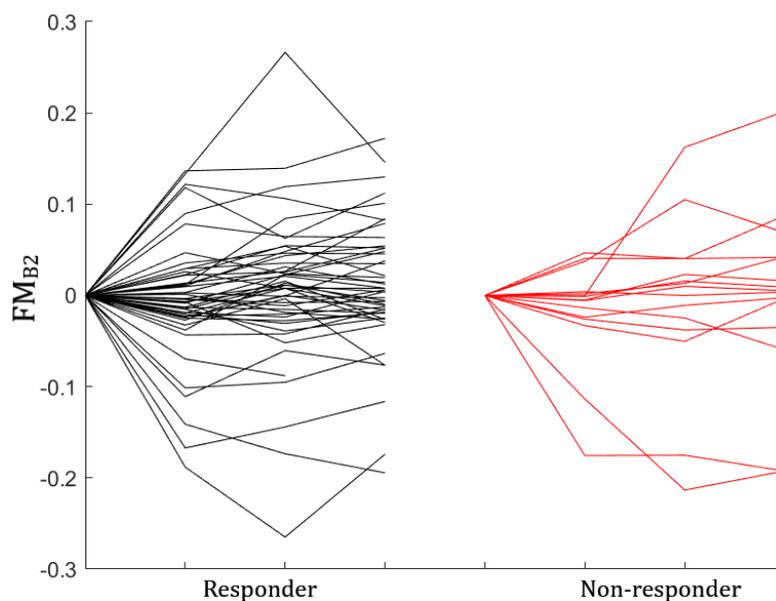


FIGURA 5.2 EVOLUCIÓN DE LA FM DURANTE EL TI DE LOS PACIENTES *RESPONDERS* (NEGRO) Y DE LOS *NON-RESPONDERS* (ROJO) EN LA BANDA B_2

La evolución de la PR se ha obtenido de forma equivalente a la evolución de la FM. Se normalizaron las medidas con respecto a la etapa basal siguiendo (5.1) y se han representado gráficamente. Los resultados correspondientes a la banda B_1 se pueden observar en la Figura 5.3, mientras que en la Figura 5.4 se muestran los de la banda B_2 . En estas figuras se puede observar que, para la mayoría de los

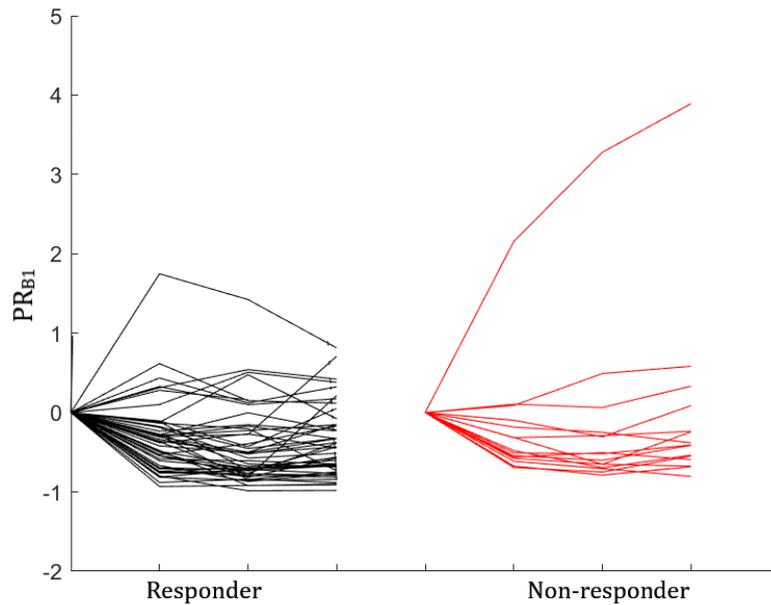


FIGURA 5.3 EVOLUCIÓN DE LA PR DURANTE EL TI DE LOS PACIENTES *RESPONDERS* (NEGRO) Y DE LOS *NON-RESPONDERS* (ROJO) EN LA BANDA B_1

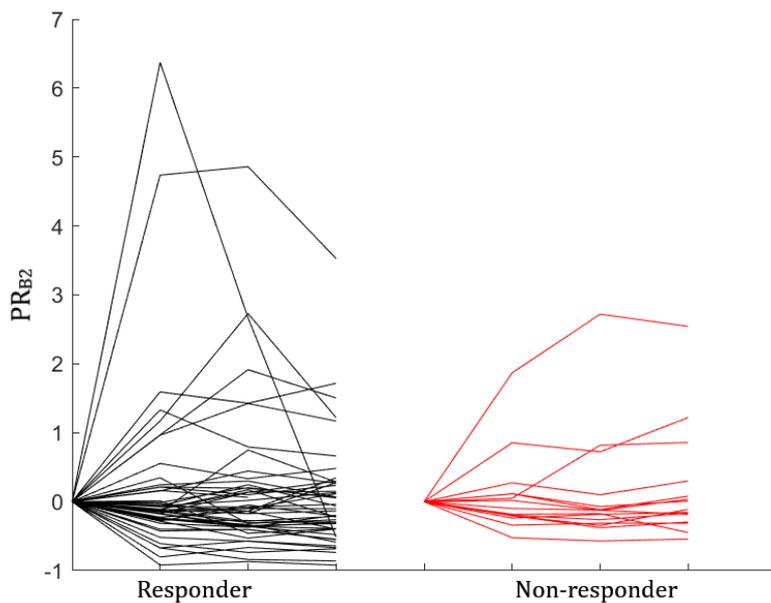


FIGURA 5.4 EVOLUCIÓN DE LA PR DURANTE EL TI DE LOS PACIENTES *RESPONDERS* (NEGRO) Y DE LOS *NON-RESPONDERS* (ROJO) EN LA BANDA B_2

pacientes, los diferentes valores de PR disminuyen con respecto a los que se obtienen en la etapa basal, siguiéndose esta tendencia en ambas bandas. Además, de forma general, las evolución de los *responders* y *non-responders* siguen una tendencia similar, por lo que no parecen distinguirse diferencias significativas.

Por último, se muestran los valores obtenidos para la EW en las distintas bandas. Los correspondientes a la banda B_1 se muestran en la Figura 5.5 y, en la Figura 5.6, los de la banda B_2 . Los valores obtenidos para la banda B_1 se encuentran más concentrados en torno al valor cero, manteniéndose de nuevo una evolución similar tanto para los *responders* como los *non-responders*. En cuanto a la banda B_2 , tanto los valores de los *responders* y los *non-responders* tienden a disminuir conforme a los obtenidos para la etapa basal.

5.2.2 Grados de evolución

Una vez comparados los grupos de *responders* y *non-responders* según su evolución a lo largo del TI, se trató de ver si había diferencias entre ambos grupos de pacientes en función del grado de mejoría tras la cirugía, medido en términos del índice NPH [25]. El grado de mejoría se ha cuantificado como la diferencia entre el valor del índice NPH antes de la cirugía y el valor de dicho índice en el examen realizado un año después de la operación.

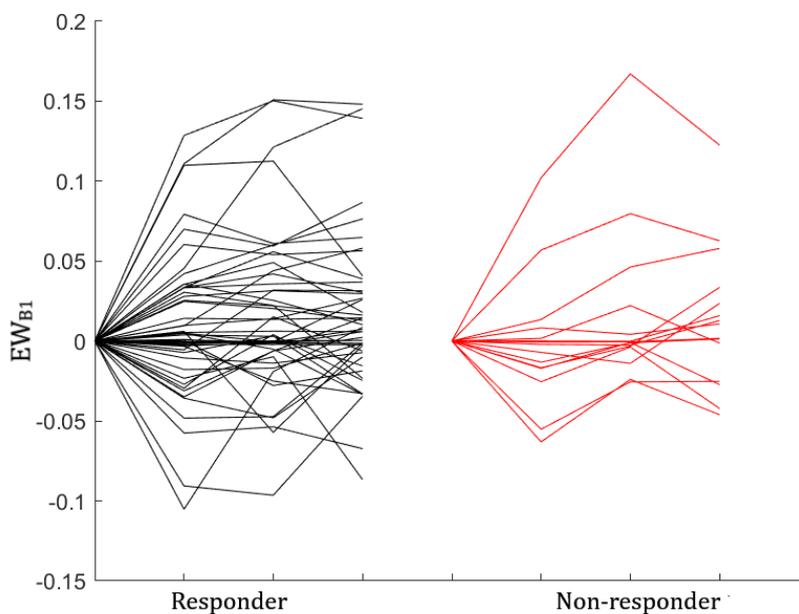


FIGURA 5.5 EVOLUCIÓN DE LA EW DURANTE EL TI DE LOS PACIENTES *RESPONDERS* (NEGRO) Y DE LOS *NON-RESPONDERS* (ROJO) EN LA BANDA B_1

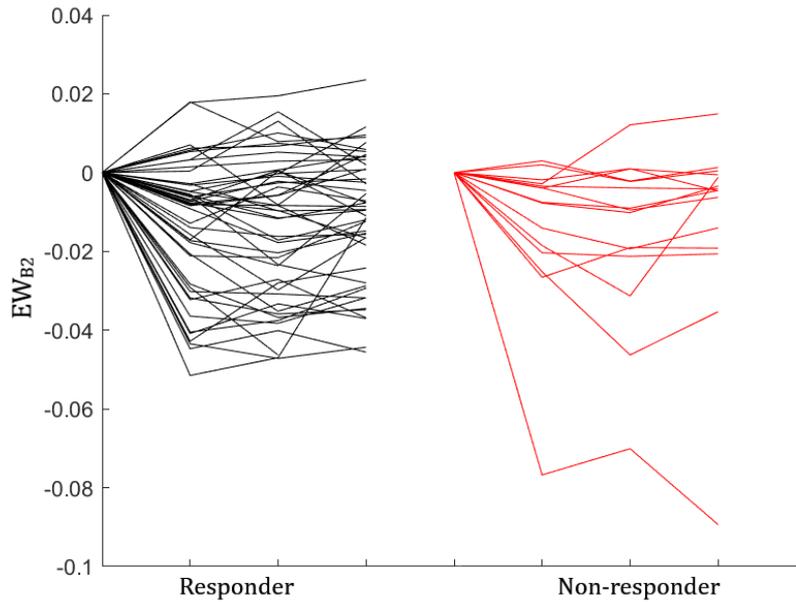


FIGURA 5.6 EVOLUCIÓN DE LA EW DURANTE EL TI DE LOS PACIENTES *RESPONDERS* (NEGRO) Y DE LOS *NON-RESPONDERS* (ROJO) EN LA BANDA B_2

A partir del valor de esta diferencia, se distinguieron 4 grados de mejoría:

- 0 o menos: estos son los pacientes denominados *non-responders*.
- +1: la diferencia en la escala NPH es de un punto positivo (*responder*).
- +2: dos puntos de diferencia en la escala NPH (*responder*).
- 3 o más: tres o más puntos de diferencia (*responder*).

Teniendo en cuenta los diversos grados, se obtuvieron representaciones de los perfiles dinámicos análogas a las mostradas en las Figuras 5.1-5.6 aplicando la ecuación (5.1) para cada parámetro y cada banda. Los diferentes registros se han representado mediante cuatro colores: azul (*non-responders*), rojo (1 punto de mejoría), verde (dos puntos de mejoría), amarillo (3 o más puntos de mejoría). Además, la mediana de cada uno de estos grupos se ha resaltado sobre estas representaciones.

Los resultados obtenidos para la FM en la banda B_1 se muestran en la Figura 5.7 mientras que los valores obtenidos para la banda B_2 , se muestran en la Figura 5.8. De forma similar, en la Figura 5.9 se muestran resultados de PR para la banda B_1 , mientras que en la Figura 5.10 se pueden observar los resultados de PR para B_2 . Finalmente, se obtuvieron las representaciones correspondientes a EW. La Figura 5.11 muestra los correspondientes a la banda de estudio B_1 , mientras que los de la banda B_2 se representan en la Figura 5.12.

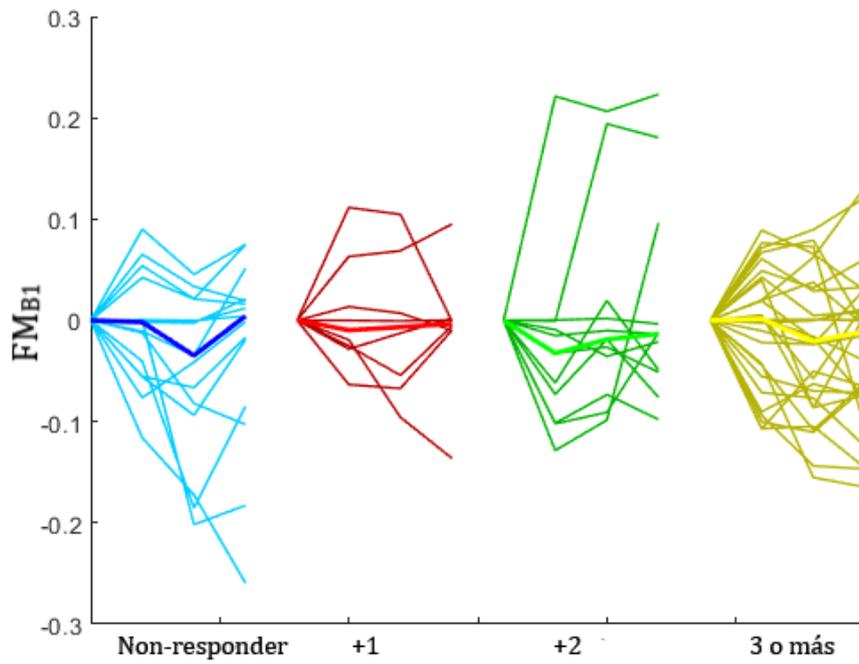


FIGURA 5.7 EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE FM PARA LA BANDA B_1 DISTINGUIENDO LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU GRADO DE MEJORÍA CON RESPECTO A LA ESCALA NPH.

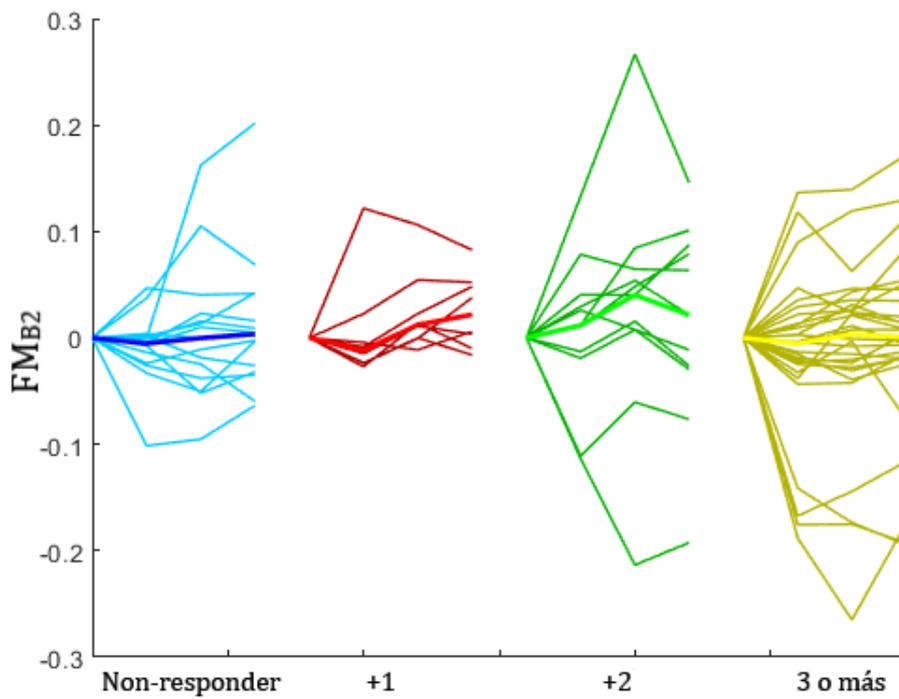


FIGURA 5.8 EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE FM PARA LA BANDA B_2 DISTINGUIENDO LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU GRADO DE MEJORÍA CON RESPECTO A LA ESCALA NPH.

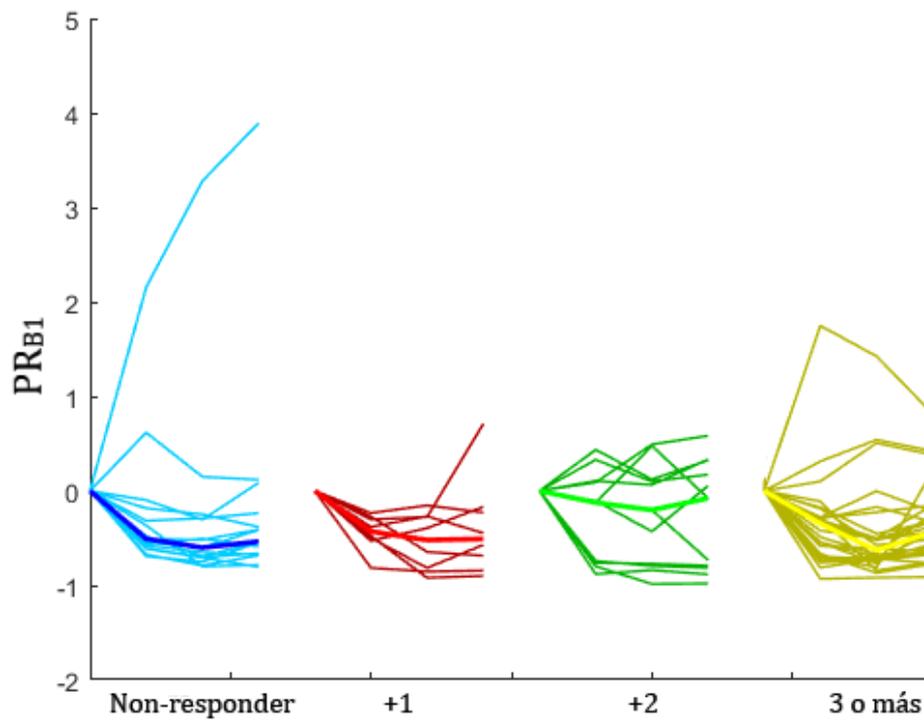


FIGURA 5.9 EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE PR PARA LA BANDA B_1 DISTINGUIENDO LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU GRADO DE MEJORÍA CON RESPECTO A LA ESCALA NPH.

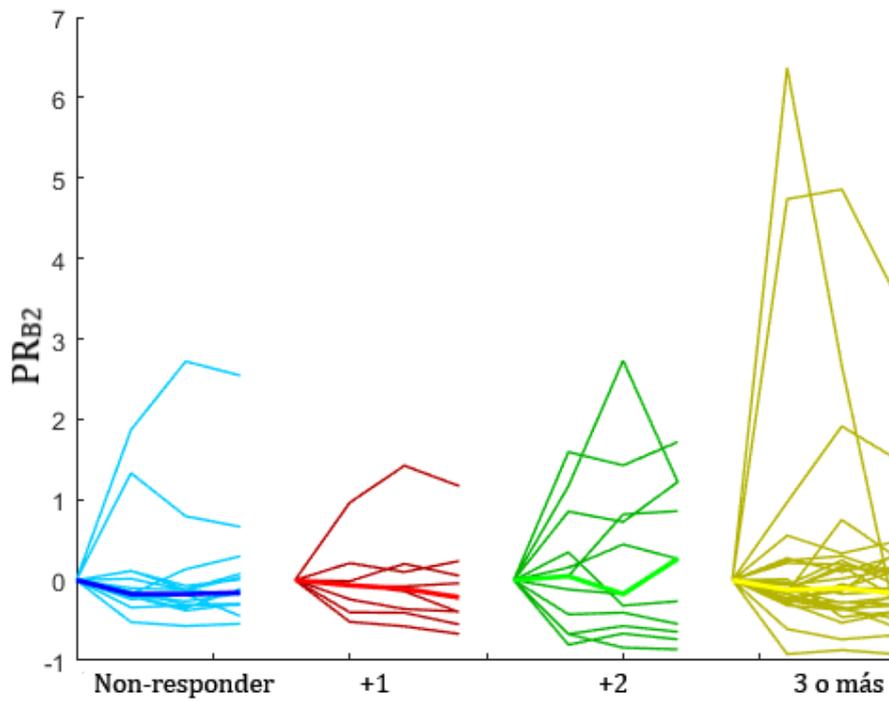


FIGURA 5.10 EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE PR PARA LA BANDA B_2 DISTINGUIENDO LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU GRADO DE MEJORÍA CON RESPECTO A LA ESCALA NPH.

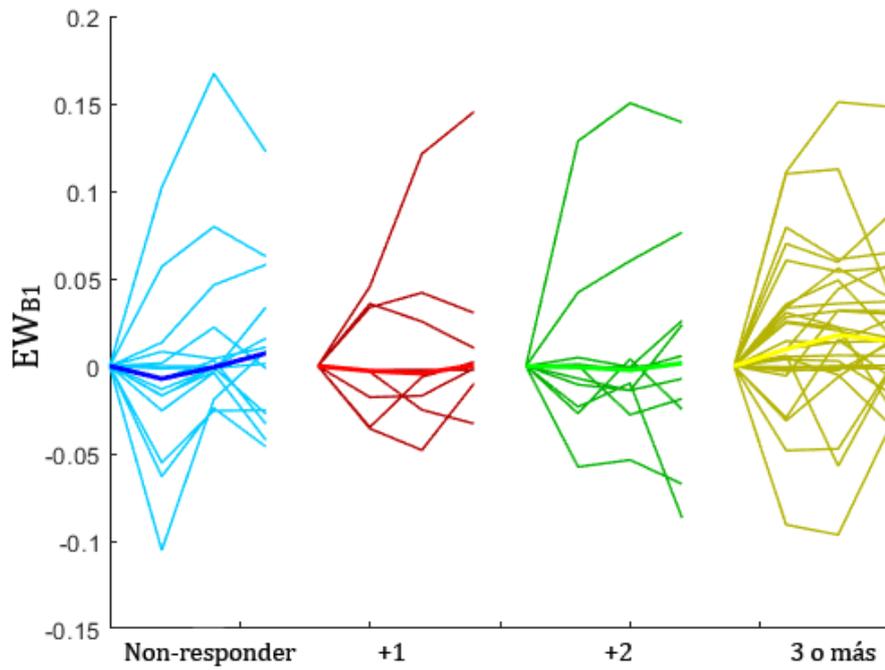


FIGURA 5.11 EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE EW PARA LA BANDA B_1 DISTINGUIENDO LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU GRADO DE MEJORÍA CON RESPECTO A LA ESCALA NPH.

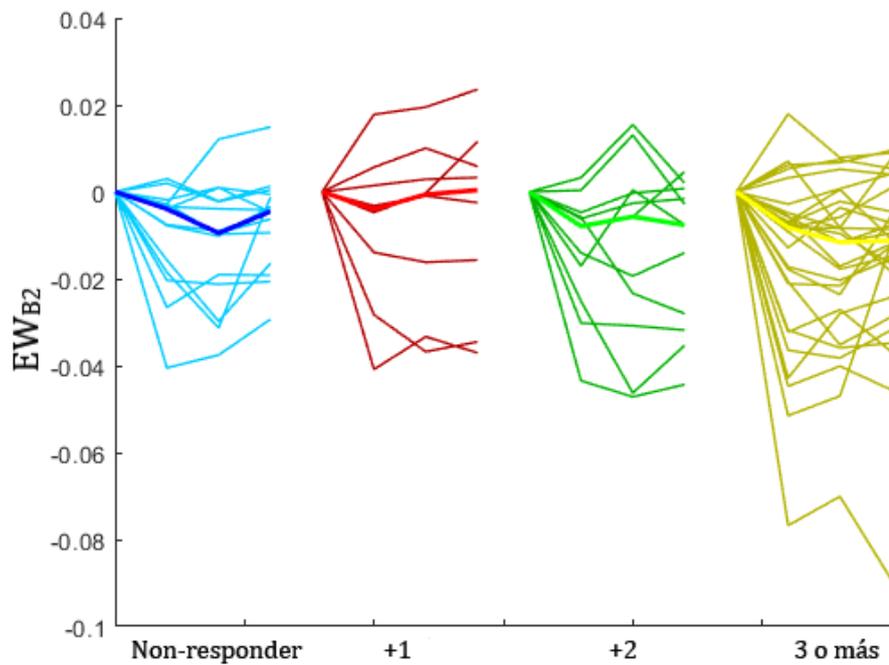


FIGURA 5.12 EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE PR PARA LA BANDA B_2 DISTINGUIENDO LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU GRADO DE MEJORÍA CON RESPECTO A LA ESCALA NPH.

5.2.3 Análisis de la distribución de los datos

Como se ha explicado anteriormente, este tipo de diagramas permiten una representación simultánea de los denominados diagramas de cajas (o *boxplots*), junto con una representación de la distribución de los datos a utilizar (*violin plots*). Los *violin plots* han sido utilizados para analizar cualitativamente los grupos de *responders* y *non-responders*, separándolos en función de las cuatro fases del TI. En esta sección se van a mostrar las distintas distribuciones obtenidas para cada uno de los tres parámetros utilizados y las dos bandas de estudio estudiadas.

Primeramente, se muestran en las Figuras 5.13 y 5.14 los diferentes diagramas de cajas y de distribución para los datos obtenidos de la FM en las bandas B_1 y B_2 , respectivamente.

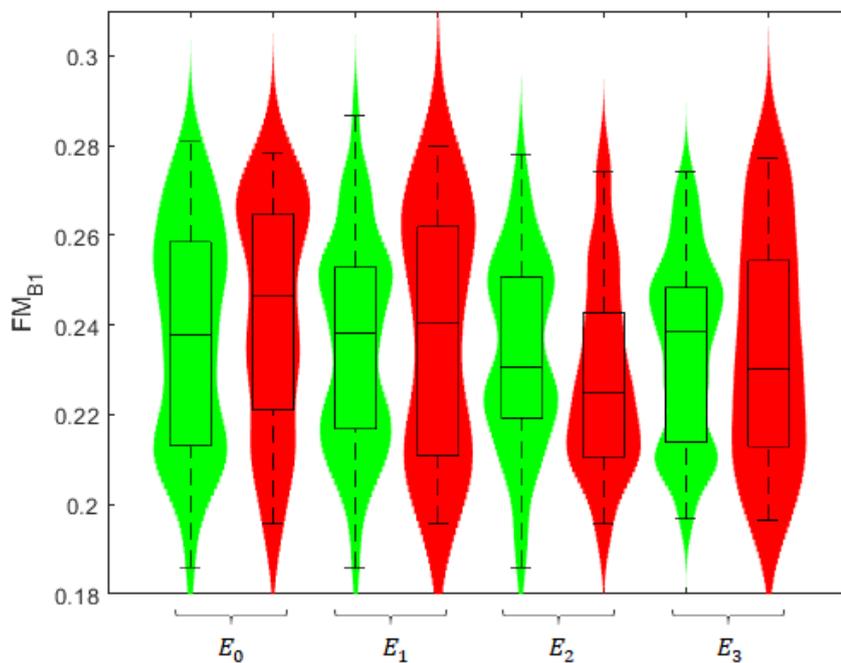


FIGURA 5.13 DISTRIBUCIÓN DE LA FM PARA LA BANDA B_1 COMPARANDO LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES: *RESPONDER* (COLOR VERDE) Y *NON-RESPONDER* (COLOR ROJO)

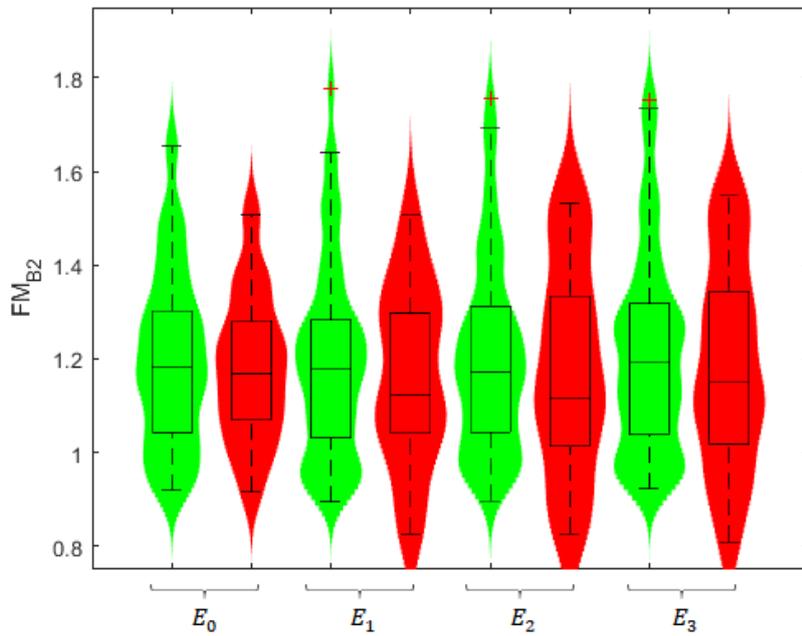


FIGURA 5.14 DISTRIBUCIÓN DE LA FM PARA LA BANDA B_2 COMPARANDO LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES, *RESPONDER* (COLOR VERDE) Y *NON-RESPONDER* (COLOR ROJO).

Posteriormente, se han calculado las distribuciones correspondientes a la PR. Las Figuras 5.15 y 5.16 muestran estos datos en las bandas B_1 y B_2 , respectivamente.

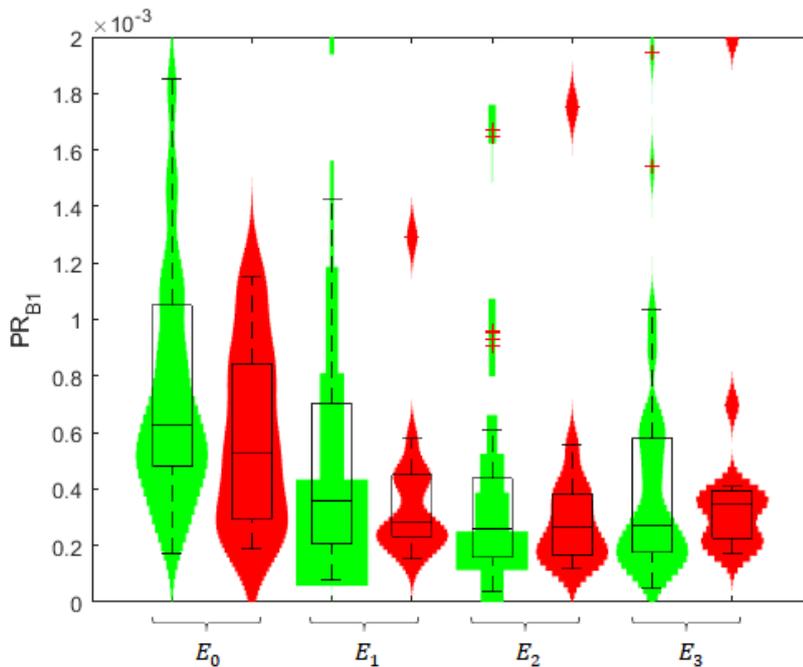


FIGURA 5.15 DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE PR PARA LA BANDA B_1 , COMPARANDO LOS DOS GRUPO DE PACIENTES EN LAS CUATRO ÉPOCAS DEL TI.

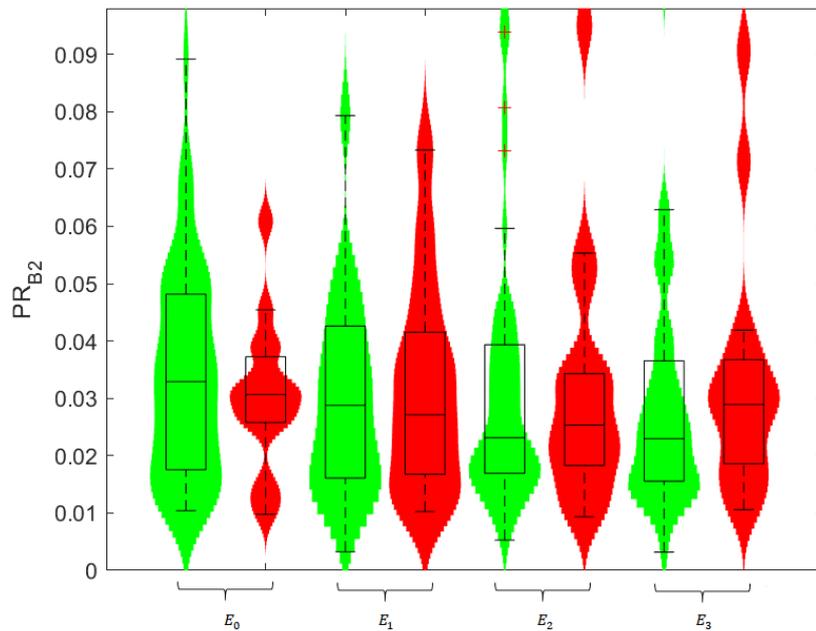


FIGURA 5.16 DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE PR PARA LA BANDA B_2 , COMPARANDO LOS DOS GRUPO DE PACIENTES EN LAS CUATRO ÉPOCAS DEL TI.

Por último, se muestran los *violín plots* obtenidos a partir de los resultados de la EW. En la Figura 5.17 se representan los grupos de *responders* y *non-responders* con los datos pertenecientes a la banda B_1 . En cuanto a los resultados de la banda B_2 , éstos se muestran en la Figura 5.18.

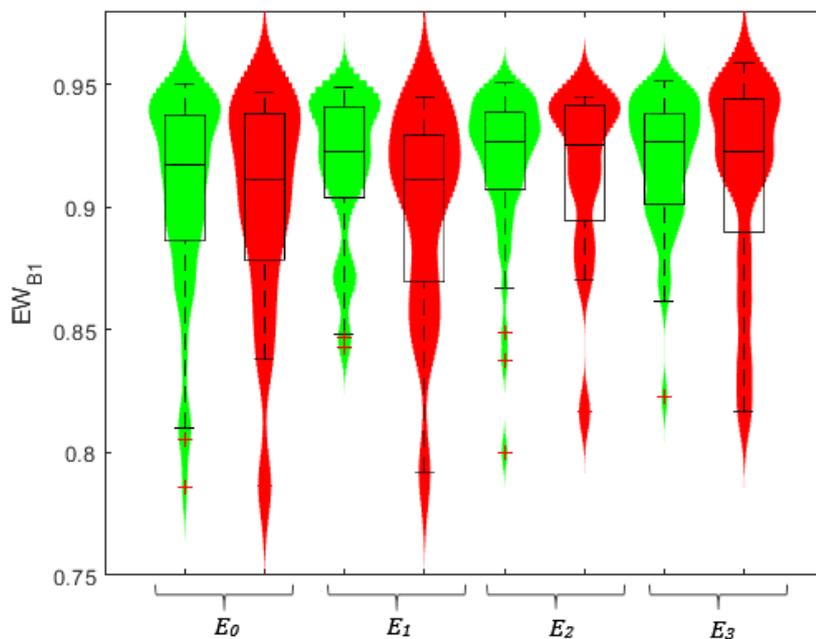


FIGURA 5.17 DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE LA EW EN LA BANDA B_1 . SE DIFERENCIA EN COLOR VERDE EL GRUPO DE *RESPONDERS* Y EN ROJO EL DE *NON-RESPONDERS*.

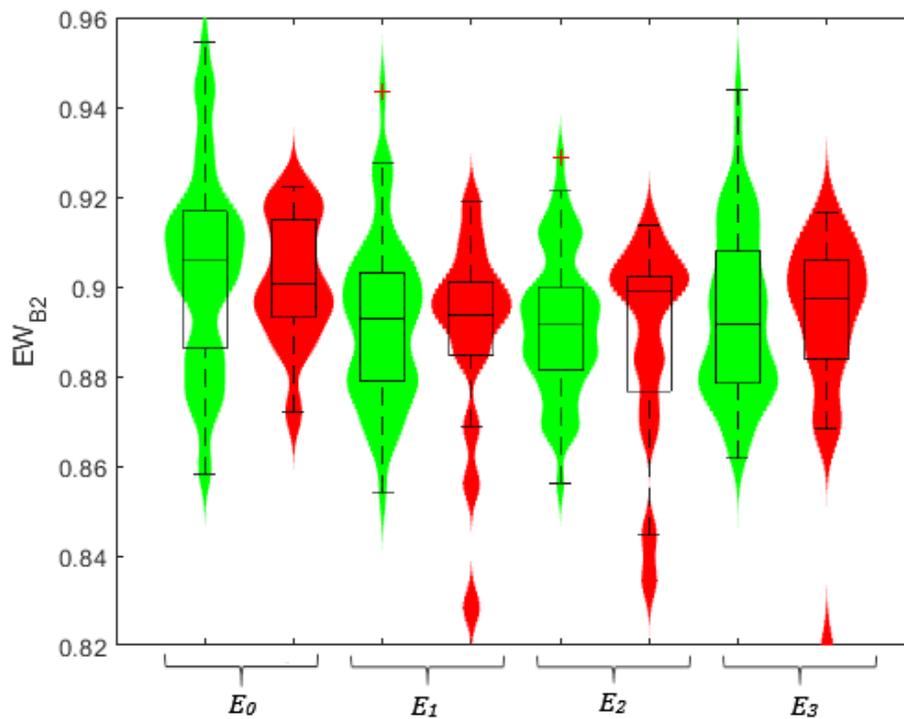


FIGURA 5.18 DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE LA EW EN LA BANDA B_2 . EN COLOR VERDE SE MUESTRAN LAS DISTRIBUCIONES DE LOS PACIENTES *RESPONDERS*, MIENTRAS QUE EL ROJO CORRESPONDE A LOS *NON-RESPONDERS*.

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez se ha realizado un análisis cualitativo de los resultados obtenidos, se ha procedido a realizar un análisis estadístico para comparar las distribuciones de los parámetros entre los dos grupos considerados. El objetivo de este análisis ha sido el de corroborar si existen diferencias significativas entre las dos poblaciones del estudio: *responders* y *non-responders*. Para ello, se ha aplicado el test U de Mann-Whitney para comparar los dos grupos de sujetos en cada una de las etapas del TI. Los p -valores obtenidos tras la aplicación de este test estadístico se recogen en la Tabla 5.1, mostrándose los mismos para los tres parámetros obtenidos (FM, PR, EW) en las dos bandas de estudio (B_1 y B_2).

| | Época 0 p -valor | Época 1 p -valor | Época 2 p -valor | Época 3 p -valor |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| FM_{B_1} | 0.63 | 0.85 | 0.32 | 0.98 |
| FM_{B_2} | 0.77 | 0.79 | 0.76 | 0.79 |
| PR_{B_1} | 0.14 | 0.56 | 0.94 | 0.64 |
| PR_{B_2} | 0.49 | 0.98 | 0.98 | 0.39 |
| ES_{B_1} | 0.76 | 0.15 | 0.74 | 0.96 |
| ES_{B_2} | 0.64 | 0.97 | 0.97 | 0.86 |

TABLA 5.1 P -VALORES OBTENIDOS AL COMPARAR LOS GRUPOS DE *RESPONDER* Y *NON-RESPONDER* MEDIANTE SUS VALORES DE FM, PR y EW EN LAS DOS BANDAS DE ESTUDIO.

Capítulo 6. DISCUSIÓN

6.1 INTRODUCCIÓN

En este TFG se ha realizado un análisis espectral de señales de PIC recogidas durante TI con el objetivo de tratar de predecir la respuesta de pacientes con hidrocefalia a la implantación de un *shunt*. Para ello, se partió de una representación tiempo-frecuencia de la señal, utilizando la TW. A continuación, se extrajeron tres parámetros espectrales a partir de la TW: FM, PR y ES. En este estudio, estos parámetros se analizaron en las cuatro etapas del TI y para dos bandas de frecuencia (B_1 y B_2), relacionadas con las componentes respiratoria y cardíaca de la señal PIC.

Para la evaluación de dichos resultados, se realizó un primer análisis cualitativo de los mismos a través de diferentes representaciones gráficas. Posteriormente, se realizó un análisis estadístico que ha permitido cuantificar las diferencias entre los grupos de pacientes empleando los parámetros espectrales estudiados. A continuación se presenta una discusión de los resultados obtenidos y se comparan dichos resultados con los obtenidos en estudios previos.

6.2 ANÁLISIS CUALITATIVO

Este tipo de análisis ha sido utilizado para tratar de detectar posibles diferencias entre *responders* y *non-responders* a través de la representación gráfica de los resultados obtenidos.

El primero de ellos ha consistido en observar la evolución de los distintos parámetros a lo largo del TI, en los denominados perfiles dinámicos. Para ello, se han separado los dos grupos de pacientes. Como se muestra en las Figuras 5.1 y 5.2, la evolución de la FM es similar para *responders* y los *non-responders*, tanto en B_1 como en B_2 . Estas figuras muestran una evolución irregular, con pacientes en los que los valores de FM crecen desde la fase basal y otros en los que esta decrece. Esto es algo común tanto para los *responders* como los *non-responders*, por lo que no parece un buen predictor. En cuanto a la PR, los perfiles dinámicos parecen seguir una tendencia más decreciente. Los valores más altos de PR se han obtenido en la primera fase del TI (basal) y, a partir de esta, los valores de PR disminuyen en la mayoría de los casos (Figuras 5.3 y 5.4), tanto para la banda B_1 como para la B_2 . Sin embargo, esto sucede tanto para *responders* como *non-responders*, por lo que tampoco se observa una diferencia clara entre ambos grupos de pacientes cuando se emplea este parámetro. Por último, en cuanto a la EW, la evolución entre las dos bandas de estudio ha sido algo distinta (Figuras 5.5 y 5.6). En cuanto a la banda B_1 ,

los resultados para ambos grupos están más dispersos, con tendencias tanto crecientes como decrecientes a partir de la etapa basal. Para la banda B_2 , se observa como la EW tiende a disminuir conforme progresa el TI, ya que la mayoría de los registros se sitúan por debajo de cero. Sin embargo, la evolución tanto para los *responders* como los *non-responders* parece bastante similar, por lo que tampoco parece un buen predictor.

Siguiendo con este tipo de representación mediante los perfiles dinámicos, se trató de realizar una separación de los pacientes más exhaustiva. Para ello, el grupo de *responders* se dividió en función del grado de mejoría tras la cirugía, medida en términos del índice NPH [25]. Para la FM en la banda B_1 (Figura 5.7), el grupo con dos puntos de mejoría en la escala parece tener una tendencia más decreciente de este parámetro, aunque el resto de grupos parecen estar más mezclados, sin grandes diferencias entre unos y otros. Para la banda B_2 (Figura 5.8) se aprecia una tendencia ligeramente creciente de la FM pero tampoco aparecen distinciones claras entre los *responders* y *non-responders*. En cuanto a la PR, la evolución decreciente observada mediante los perfiles dinámicos anteriores se mantiene también al ampliar la clasificación de los distintos grupos en ambas bandas (Figuras 5.9 y 5.10), por lo que no se aprecia diferencias significativas. Algo similar sucede con la EW. Para la banda B_1 (Figura 5.11), se producen evoluciones tanto crecientes como decrecientes para los cuatro grupos definidos. En la banda B_2 (Figura 5.12) predomina una tendencia decreciente pero de nuevo esto sucede de forma común a todos los tipos de pacientes. Por lo tanto, tampoco se aprecia que estos parámetros puedan proporcionar una separación adecuada entre los diversos grupos de pacientes.

Por último, se han analizado las distribuciones de estos parámetros en *responders* y *non-responders*. Los resultados obtenidos a partir de la FM reflejan distribuciones bimodales [63] en ambas bandas, tanto para los *responders* como para los *non-responders*. Además, los diferentes percentiles (25, 50 y 75) de los diagramas de cajas [64] tienen también rangos similares en cada par *responder-non-responder* para las diferentes épocas libres de artefactos del TI. En el caso de la PR (Figuras 5.15 y 5.16), las distribuciones obtenidas se asemejan más a una distribución normal [63]. No obstante, son muy similares en ambos grupos. Además, cabe destacar la presencia de varios *outliers* [64] en la banda B_1 . Por último, se ha analizado la EW. Para este parámetro, los diagramas reflejan distribuciones diferentes en función de la banda de frecuencia estudiada. Para B_1 destacan las distribuciones normales, mientras que para B_2 las bimodales [63]. Sin embargo, *responders* y *non-responders* siguen distribuciones similares en todos los casos. De nuevo, destaca la presencia de *outliers* en la banda B_1 [64].

6.3 ANÁLISIS CUANTITATIVO

Tras un primer análisis cualitativo, se ha llevado a cabo un análisis cuantitativo. Para ello, se ha utilizado el test U de Mann-Whitney. El objetivo de

este análisis ha sido obtener medidas numéricas y objetivas que confirmasen las tendencias observadas en el análisis cualitativo. El test estadístico ha sido utilizado para comparar los dos grupos de pacientes en cada una de las épocas libres de artefactos definidas a partir del TI.

En los tres casos (FM, PR y EW), estos p -valores exceden el nivel significación preestablecido de 0.05. Esto indica que no se han podido detectar diferencias significativas entre las dos poblaciones mediante los métodos aplicados en este estudio.

6.4 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS SIMILARES

Para tratar de dar una posible explicación de los resultados obtenidos, estos han sido comparados con otros estudios, cuyo objetivo haya sido el mismo: el análisis de la señal de PIC para la predicción de la respuesta a la implantación de una derivación.

Hasta donde tenemos conocimiento, no existen estudios previos en la literatura que analicen los parámetros espectrales propuestos en este TFG en el contexto de la separación entre *responders* y *non-responders*. La mayoría de los métodos propuestos en la literatura para predecir la respuesta a la implantación de un *shunt* en base a la frecuencia de las señales PIC se centran en el análisis de las componentes denominadas *slow waves*. Algunos estudios [36], [47] consiguieron resultados satisfactorios en la separación entre *responders* y *non-responders* en casos de hidrocefalia. Es necesario señalar que la mayoría de estudios en este sentido se basan en el análisis de las denominadas ondas B, de muy baja frecuencia [45]. Para poder estudiar este tipo de ondas, es necesario la adquisición de la PIC mediante una monitorización continua durante largos periodos de tiempo. Este tipo de registros tienen la ventaja de que permiten analizar componentes de muy baja frecuencia. Sin embargo, son altamente invasivos y no siempre están indicados para ayudar en las decisiones terapéuticas. En este TFG se ha analizado el TI, un registro con una duración más corta, utilizado de forma rutinaria en el Hospital Universitario de León para la evaluación de pacientes con hidrocefalia. Son registros menos invasivos que los obtenidos por monitorización continua. Sin embargo, debido a su duración, no es posible analizar las *slow waves*.

El análisis de un rango de frecuencia más amplio para predecir la respuesta a la implantación de un *shunt* se ha abordado en un reciente estudio basado en el análisis espectral de la PIC obtenida mediante el TI [41]. En este estudio, se consiguió una precisión del 91.74% en la detección de pacientes *responders* y *non-responders* a partir del parámetro espectral calculado. El rango frecuencial analizado fue de 0.2 a 15 Hz. Este es un rango más amplio que el analizado en este TFG, que abarca las bandas B_1 (0.15 - 0.3 Hz) y B_2 (0.67 - 2.5 Hz). No obstante, las bandas B_1 y B_2 se pueden asociar a componentes concretas de la señal PIC [49],

[51], por lo que su análisis resulta relevante para entender los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la respuesta de un paciente ante la cirugía.

Por otra parte, es necesario señalar que, en este TFG, la clasificación de pacientes *responders* o *non-responders* se ha basado únicamente en las puntuaciones de la escala NPH [25] antes y un año después de la operación. Se ha considerado que un paciente es *responder* si se obtiene un aumento de al menos un punto entre los valores pre y post *shunt* obtenidos mediante dicha escala [31]. Esto difiere de los criterios utilizados en otros estudios. Por ejemplo, en [26] se consideró que un paciente sería *responder* si la variación de la puntuación en la escala NPH era de dos puntos o más entre las evaluaciones pre y post operatorias. Otros estudios emplean escalas diferentes para evaluar el estado del paciente, como la *Modified Ranking Scale* [15], o imágenes cerebrales [41]. Estas pruebas complementarias podrían ayudar a separar *responders* de *non-responders* de forma más precisa desde el punto de vista clínico y permitirían tener en cuenta información adicional.

Otro posible aspecto a considerar es el tamaño de la base de datos utilizada. En este TFG se analizaron 62 pacientes, de los cuales 47 se clasificaron como *responders* y los 15 restantes como *non-responders*. El número de pacientes utilizados, así como la proporción *responders-non-responders*, varía bastante entre las distintas investigaciones. Por ejemplo, estudios como [25] o [14] han utilizado un gran número de registros, llegando a un total de 310. Aunque la proporción *responders-non-responders* ha sido distinta (89.67% de *responders* en [25] y 78.70% para [14]), en ambos estudios se han conseguido resultados prometedores en la predicción de la respuesta al *shunt*, a través de parámetros temporales como la amplitud del pulso (mediante monitorización continua de la PIC) [25] o la *Rout* (a través del TI) [14]. Otros estudios analizan bases de datos de tamaño similar a la empleada en este TFG. En [48] se realizó un análisis de las ondas B sobre una población de 23 pacientes. Por el contrario, en [26] se analizaron registros de 45 pacientes (77.77% de *responders*) empleando la amplitud del pulso. Mediante la monitorización continua de la PIC en [48] se concluyó que, en la totalidad de los pacientes *responders* (un total de 13, 56.52%), había una presencia anormal de ondas B. Mientras, en [26], la amplitud del pulso obtenida a partir del TI mostró unos *VPP* del 89% y *VPN* del 60% en su uso como parámetro predictor de la respuesta a la implantación de una derivación.

Por último, cabe destacar el uso de diferentes métodos no basados en la PIC en la predicción de la respuesta a la implantación de un *shunt*. Las imágenes de RM han sido utilizadas con este objetivo en [66]. Los resultados obtenidos aportaron niveles de significancia suficientes (inferiores a 0.05) entre el resultado de la derivación y diferentes parámetros como el ángulo del cuerpo calloso, junto con el diámetro de los ventrículos laterales y una distribución desproporcionada de LCR entre las zonas inferior y superior del espacio subaracnoideo, asumiéndose como predictores válidos de una respuesta positiva a la implantación de una derivación. Aunque las técnicas de RM suponen una solución no invasiva en comparación con los TI o monitorización continua, su uso de estas no está tan estandarizado.

Capítulo 7. CONCLUSIONES

7.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se ha evaluado el grado de cumplimiento de los diferentes objetivos fijados para este trabajo. Además, también se exponen las principales conclusiones extraídas del TFG, junto con las posibles líneas futuras con las que complementar este trabajo.

7.2 CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS

El objetivo principal de este TFG ha sido el de implementar métodos automáticos que permitan detectar posibles diferencias entre la señal de PIC de pacientes con hidrocefalia que respondieron positivamente a la implantación de una derivación y la de los que no lo hicieron. Para ello, se definieron en el Capítulo 1 una serie de objetivos, cuyo grado de cumplimiento se discute a continuación:

- A lo largo de diferentes capítulos de este TFG (Capítulos 2 y 3) se ha descrito la patología de la hidrocefalia, junto con la utilidad que tiene la señal de PIC en la misma. En concreto, esta revisión bibliográfica ha permitido conocer la descripción clínica, causas, diagnóstico y tratamiento de la hidrocefalia, junto con la utilidad de la señal de PIC en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.
- Se ha realizado una revisión de las diferentes técnicas empleadas para la distinción de pacientes *responders* y *non-responders* en base al análisis de la señal de PIC mediante diferentes métodos espectrales.
- Se ha llevado a cabo un procesado de los registros de PIC disponibles y obtenidos a partir de TI. Éste ha consistido en un filtrado inicial de las señales entre las frecuencias de 0.02 Hz y 5 Hz, seguido de la delimitación de segmentos libres de artefactos en cada etapa del TI. Posteriormente, se ha realizado la TW de los registros obtenidos.
- Se han obtenido, a partir de la TW, los tres parámetros espectrales (FM, PR y EW) con los que se ha tratado de diferenciar los dos grupos de pacientes: *responders* y *non-responders*.
- Se han interpretado los resultados obtenidos. En primer lugar, se realizó un análisis cualitativo basado en *violin plots*, representaciones de la evolución de los parámetros a lo largo del TI y el análisis de la evolución de los parámetros con los diversos grados de mejora tras la intervención. Después, se ha aplicado el test *U* de Mann-Whitney para evaluar de forma cuantitativa las posibles diferencias existentes entre dichos grupos.

7.3 CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

La patología de la hidrocefalia es actualmente tratable. Sin embargo, el diagnóstico y la elección del tratamiento más adecuado son procesos bastante complejos. Además, los resultados del mismo no son siempre satisfactorios, sin que se hayan podido comprender completamente las causas que determinan el éxito o fracaso de los tratamientos. La utilización de diferentes métodos como son las pruebas de evaluación de los síntomas, las TC, las RM o las pruebas hidrodinámicas son algunas de las herramientas utilizadas en los procesos de diagnóstico y tratamiento de la hidrocefalia. La aparición de métodos automáticos de análisis de la PIC pueden llegar a mejorar los procesos fisiopatológicos que subyacen a la hidrocefalia y aportar una información muy valiosa en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

En este sentido, el análisis de los registros obtenidos tras las pruebas hidrodinámicas como la monitorización continua de la PIC o los TI, han permitido establecer algunos parámetros que podrían ser útiles en la selección de pacientes a los que implantar una derivación. Algunas de estas están basadas en parámetros tales como la R_{out} , la amplitud del pulso o la morfología de la onda de PIC (basadas en su mayoría en las *slow waves*). Sin embargo, los resultados obtenidos en los diferentes estudios no son siempre concordantes.

En este sentido, en este TFG se ha tratado de realizar un análisis de la PIC empleando parámetros espectrales obtenidos a partir de la TW. Puesto que, hasta donde tenemos conocimiento, este es un análisis novedoso, se han empleado parámetros espectrales sencillos: FM, PR y EW. Los resultados obtenidos empleando estos parámetros no han permitido revelar diferencias significativas entre *responders* y *non-responders*. Estos resultados pueden estar relacionados con algunas de las limitaciones del estudio. En primer lugar, el método de adquisición de la señal de PIC en este TFG ha sido el TI. Estas señales son menos invasivas que la monitorización continua pero, al ser de menor duración, no es posible tener en consideración ciertas componentes de muy baja frecuencia de PIC. Por tanto, el análisis espectral utilizado en este TFG ha partido de ciertas restricciones. Además, el método para definir un paciente como *responder* o *non-responder* se ha basado únicamente en una escala de valoración de los síntomas, mientras que en otras investigaciones esto se ha realizado mediante más pruebas (imágenes cerebrales o valoraciones alternativas de los síntomas, entre otras). Por ello, sería interesante poder analizar pruebas adicionales en futuros estudios con el fin de mejorar la separación entre las distintas poblaciones.

Por otra parte, es necesario mencionar que este tipo de análisis espectral es novedoso en el contexto de la distinción de pacientes *responders* y *non-responders*. Por ello, se han empleado parámetros sencillos que quizás no cuantifiquen la información relevante para la predicción de la respuesta a la implantación de un *shunt*. En futuros estudios sería interesante extraer otros parámetros espectrales a

partir de la TW. También se podría ampliar el rango de frecuencias a analizar o incluir análisis complementarios, por ejemplo, a partir de parámetros no lineales.

Por último, en este trabajo no se ha hecho un análisis de clasificación empleando los parámetros estudiados. En trabajos futuros, sería adecuado combinar la información proporcionada por los diferentes parámetros empleando clasificadores para estudiar si el empleo conjunto de los estos puede ayudar en la predicción de la respuesta a la implantación de un *shunt*.

En conclusión, este TFG ha consistido en una primera aproximación en cuanto al uso de la TW en el análisis de la PIC mediante el TI. Parámetros tales como la FM, PR y la EW no han sido lo suficientemente representativos en cuanto a su uso como predictores de la respuesta a la implantación de una derivación en pacientes con hidrocefalia.

REFERENCIAS

- [1] B. Bronzino, "The biomedical engineering handbook. Medical Devices and Systems," Third Edit., CRC Press, 2007.
- [2] B. Wheeler, "Biomedical and health informatics: Future prospects for the field and for our students," *IEEE Pulse*, vol. 5, 2014.
- [3] A. Cohen, "Biomedical signals: Origin and dynamic characteristics; frequency-domain analysis," in *The Biomedical Engineering Handbook. Medical Devices and Systems*, 2000.
- [4] S. Hakim and R. D. D. Adams, "The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure," *J.Neurol.Sci.*, vol. 2, no. 4, p. 307, 1965.
- [5] M. Antonia Poca, J. Sahuquillo, and M. Mataró, "Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la hidrocefalia 'normotensiva' (hidrocefalia crónica del adulto)," *Neurología*, vol. 16, pp. 353–369, 2001.
- [6] J. Malm and A. Eklund, "Idiopathic normal pressure hydrocephalus," *Pract. Neurol.*, vol. 6, no. 1, pp. 14–27, 2006.
- [7] Y. Serulle *et al.*, "Differentiating shunt-responsive normal pressure hydrocephalus from alzheimer disease and normal aging: Pilot study using automated mri brain tissue segmentation," *J. Neurol.*, vol. 261, pp. 1994–2002, 2014.
- [8] M. Anderson, "Normal pressure hydrocephalus.," *BMJ*, vol. 293, pp. 837–838, 1986.
- [9] M. Czosnyka, Z. Czosnyka, S. Momjian, and J. D. Pickard, "Cerebrospinal fluid dynamics," *Physiol. Meas.*, vol. 25, pp. R51–R76, 2004.
- [10] R. Katzman and F. Hussey, "A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption: I. Rationale and method," *Neurology*, vol. 20, pp. 534–534, 1970.
- [11] M. Czosnyka and J. D. Pickard, "Monitoring and interpretation of intracranial pressure.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, pp. 813–21, 2004.
- [12] M. Garcia, J. Poza, D. Abasolo, D. Santamarta, and R. Hornero, "Analysis of intracranial pressure signals recorded during infusion studies using the spectral entropy," *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, pp. 2543–2546, 2013.
- [13] S. Momjian, Z. Czosnyka, M. Czosnyka, and J. Pickard, "Link between vasogenic waves of intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow resistance in normal pressure hydrocephalus," *Br. J. Neurosurg.*, vol. 18, pp. 56–61, 2004.
- [14] E. Nabbanja *et al.*, "Is there a link between ICP-derived infusion test parameters and outcome after shunting in normal pressure

- hydrocephalus?," *Acta Neurochir. Suppl.*, vol. 126, pp. 229–232, 2018.
- [15] A. J. W. Boon *et al.*, "Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid," *J. Neurosurg.*, vol. 87, pp. 687–693, 1997.
- [16] D.-J. Kim *et al.*, "Thresholds of resistance to CSF outflow in predicting shunt responsiveness," *Neurol. Res.*, vol. 37, pp. 332–340, 2015.
- [17] D. Santamarta, "Métodos avanzados de procesado de la señal de presión intracraneal durante los estudios de infusión en pacientes con hidrocefalia," Tesis Doctoral, Universidad de Valladolid, 2012.
- [18] J. A. L. Vanneste, "Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus," *J. Neurol.*, vol. 247, pp. 5–14, 2000.
- [19] S. Qvarlander, "Analysis of ICP pulsatility and CSF dynamics. The pulsatility curve and effects of postural changes, with implications for idiopathic normal pressure hydrocephalus," Tesis Doctoral, Umeå Universitet, 2013.
- [20] Hydrocephalus Association, *About Normal Pressure Hydrocephalus - A book for adults and their families*. 2002.
- [21] M. A. Poca and J. Sahuquillo, "Complications Related to the Type of Hydrocephalus: Normal Pressure Hydrocephalus," in *Complications of CSF Shunting in Hydrocephalus*, Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 159–175.
- [22] D. Pang and E. Altschuler, "Low-Pressure Hydrocephalic State and Viscoelastic Alterations in the Brain," *Neurosurgery*, vol. 35, pp. 643–656, 1994.
- [23] "Hydrocephalus, Hydrocephalus Association." [Online]. Available: <https://www.hydroassoc.org/hydrocephalus/>. [Accessed: 30-Apr-2019].
- [24] J. Sahuquillo *et al.*, "Reappraisal of the intracranial pressure and cerebrospinal fluid dynamics in patients with the so-called 'Normal pressure hydrocephalus' syndrome," *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 112, pp. 50–61, 1991.
- [25] P. K. Eide and W. Sorteberg, "Outcome of Surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Role of Preoperative Static and Pulsatile Intracranial Pressure," *World Neurosurg.*, vol. 86, pp. 186–193.e1, 2016.
- [26] P. K. Eide and A. Brean, "Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting," *Cerebrospinal Fluid Res.*, vol. 7, p. 5, 2010.
- [27] A. Marmarou, M. Bergsneider, P. Klinge, N. Relkin, and P. M. Black, "The Value of Supplemental Prognostic Tests for the Preoperative Assessment of Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus," *Neurosurgery*, vol. 57, 2005.
- [28] G. Rodríguez-Boto, M. Rivero-Garvía, R. Gutiérrez-González, and J. Márquez-Rivas, "Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal," *Neurología*, vol. 30, pp. 16–22, 2015.

- [29] S. E. Børgesen, F. Gjerris, and S. Sørensen, "The resistance to cerebrospinal fluid absorption in humans," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 57, pp. 88–96, 1978.
- [30] A. Eklund *et al.*, "Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 45, pp. 719–735, 2007.
- [31] D. Santamarta, E. González-Martínez, J. Fernández, and A. Mostaza, "The Prediction of Shunt Response in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Based on Intracranial Pressure Monitoring and Lumbar Infusion," in *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV*, vol. 122, 2016, pp. 267–274.
- [32] N. Lenfeldt, L.-O. D. Koskinen, A. T. Bergenheim, J. Malm, and A. Eklund, "CSF pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure," *Neurology*, vol. 68, pp. 155–158, 2007.
- [33] A. Piva Rodríguez, "Fisiología de la presión intracraneana," *Neuroeje*, vol. 13, pp. 50–54, 1999.
- [34] P. Janny, "La pression intracranienne chez l'homme: Méthode d'enregistrement: Etude de ses variations et de ses rapports avec les signes cliniques et ophtalmologiques," Tesis Doctoral, 1950.
- [35] R. Hamilton, J. Fuller, K. Baldwin, P. Vespa, X. Hu, and M. Bergsneider, "Relative Position of the Third Characteristic Peak of the Intracranial Pressure Pulse Waveform Morphology Differentiates Normal-Pressure Hydrocephalus Shunt Responders and Nonresponders," in *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV*, vol. 122, 2016, pp. 339–345.
- [36] S. E. Borgesen and F. Gjerris, "The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus," *Brain*, vol. 105, pp. 65–86, 1982.
- [37] W. Maksymowicz, M. Czosnyka, W. Koszewski, A. Szymanska, and W. Traczewski, "The role of cerebrospinal compensatory parameters in the estimation of functioning of implanted shunt system in patients with communicating hydrocephalus (preliminary report)," *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 101, pp. 112–116, 1989.
- [38] J. Malm, B. Kristensen, T. Karlsson, M. Fagerlund, J. Elfverson, and J. Ekstedt, "The Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Dynamic Tests in Patients With the Idiopathic Adult Hydrocephalus Syndrome," *Arch. Neurol.*, vol. 52, pp. 783–789, 1995.
- [39] J. Malm, J. Jacobsson, R. Birgander, and A. Eklund, "Reference values for CSF outflow resistance and intracranial pressure in healthy elderly," *Neurology*, vol. 76, pp. 903–909, 2011.
- [40] P. K. Eide, "Intracranial pressure parameters in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients treated with ventriculo-peritoneal shunts," *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 148, pp. 21–29, 2006.
- [41] D. J. Kim *et al.*, "Spectral analysis of intracranial pressure: Is it helpful in the assessment of shunt functioning in-vivo?," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 142, pp. 112–119, 2016.

- [42] D. Santamarta, R. Hornero, D. Abásolo, M. Martínez-Madrigal, J. Fernández, and J. García-Cosamalón, “Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies,” *Child’s Nerv. Syst.*, vol. 26, pp. 1683–1689, 2010.
- [43] A. Spiegelberg, M. Preuß, and V. Kurtcuoglu, “B-waves revisited,” *Interdiscip. Neurosurg.*, vol. 6, pp. 13–17, 2016.
- [44] N. Lundberg, “Continuous Recording and Control of Ventricular Fluid Pressure in Neurosurgical Practice,” *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 21, no. 3, p. 489, 1962.
- [45] J. J. Lemaire, J. Y. Boire, J. Chazal, and B. Irthum, “A computer software for frequential analysis of slow intracranial pressure waves,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 42, pp. 1–14, 1994.
- [46] W. K. Pfisterer, F. Aboul-Enein, E. Gebhart, M. Graf, M. Aichholzer, and M. Mühlbauer, “Continuous intraventricular pressure monitoring for diagnosis of normal-pressure hydrocephalus,” *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 149, pp. 983–990, 2007.
- [47] M. Balestreri *et al.*, “Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury?,” *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 146, pp. 131–141, 2004.
- [48] J. D. Pickard *et al.*, “Intraventricular Pressure Waves — the Best Predictive Test for Shunting in Normal Pressure Hydrocephalus,” in *Intracranial Pressure IV*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1980, pp. 498–500.
- [49] M. García, J. Poza, A. Bachiller, D. Santamarta, and R. Hornero, “Effect of infusion tests on the dynamical properties of intracranial pressure in hydrocephalus,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 134, pp. 225–235, 2016.
- [50] M. García, J. Poza, D. Santamarta, D. Abásolo, P. Barrio, and R. Hornero, “Spectral analysis of intracranial pressure signals recorded during infusion studies in patients with hydrocephalus,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 35, no. 10, pp. 1490–1498, 2013.
- [51] M. García, J. Poza, D. Santamarta, R. Romero-Oraá, and R. Hornero, “Continuous wavelet transform in the study of the time-scale properties of intracranial pressure in hydrocephalus,” *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 376, p. 20170251, 2018.
- [52] M. Latka, W. Kolodziej, M. Turalska, D. Latka, W. Zub, and B. J. West, “Wavelet assessment of cerebrospinal compensatory reserve and cerebrovascular reactivity,” *Physiol. Meas.*, vol. 28, no. 5, pp. 465–479, 2007.
- [53] T. M. Peters and J. Williams, *The Fourier Transform in Biomedical Engineering*. Boston, MA: Birkhäuser Boston, 1998.
- [54] O. Rioul and M. Vetterli, “Wavelets and signal processing,” *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 8, no. 4, pp. 14–38, 1991.

- [55] B. J. Roach and D. H. Mathalon, "Event-related EEG time-frequency analysis: An overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia," *Schizophr. Bull.*, vol. 34, pp. 907–926, 2008.
- [56] A. Bachiller, J. Poza, C. Gómez, V. Molina, V. Suazo, and R. Hornero, "A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia," *J. Neural Eng.*, vol. 12, 2015.
- [57] C. Haubrich *et al.*, "Traumatic brain injury: Increasing ICP attenuates respiratory modulations of cerebral blood flow velocity," *Med. Eng. Phys.*, vol. 37, no. 2, pp. 175–179, 2015.
- [58] J. Poza, R. Hornero, D. Abásolo, A. Fernández, and M. García, "Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease," *Med. Eng. Phys.*, vol. 29, pp. 1073–1083, 2007.
- [59] H. W. Lilliefors, "On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown," *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 62, no. 318, p. 399, 1967.
- [60] "Ansari-Bradley test." [Online]. Available: <https://es.mathworks.com/help/stats/ansaribradley.html>. [Accessed: 08-Jul-2019].
- [61] "Two-sample F-test for equal variances." [Online]. Available: <https://es.mathworks.com/help/stats/vartest2.html>. [Accessed: 08-Jul-2019].
- [62] N. Nachar, "The Mann-Whitney U: A Test for Assessing Whether Two Independent Samples Come from the Same Distribution," *Tutor. Quant. Methods Psychol.*, vol. 4, pp. 13–20, 2008.
- [63] J. L. Hintze and R. D. Nelson, "Violin Plots: A Box Plot-Density Trace Synergism," *Am. Stat.*, vol. 52, no. 2, pp. 181–184, 1998.
- [64] J. Poza Crespo, "Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer," Tesis Doctoral, Universidad de Valladolid, 2008.
- [65] "Box plot - MATLAB boxplot - MathWorks España." [Online]. Available: https://es.mathworks.com/help/stats/boxplot.html?s_tid=doc_ta. [Accessed: 18-Jun-2019].
- [66] J. Virhammar, K. Laurell, K. G. Cesarini, and E. M. Larsson, "Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 35, pp. 2311–2318, 2014.
- [67] "Galería: Hidrocefalia normotensiva." [Online]. Available: <https://www.hipocampo.org/galeria/galeriahidrocefNT.asp>. [Accessed: 11-Jul-2019].