



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CMN SIGLO XXI**

**UTILIDAD Y HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LOS
PROCESOS NEOPLÁSICOS DEL SISTEMA VENTRICULAR EN PACIENTES
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA
GUTIÉRREZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. ANA CAROLINA LÁZARO MORALES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

RADIOLOGÍA E IMAGEN

ASESOR:

**DR. SERGIO MARTÍNEZ GALLARDO
JEFE DEL ÁREA DE RESONANCIA MAGNETICA**

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

MEXICO, D.F. FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



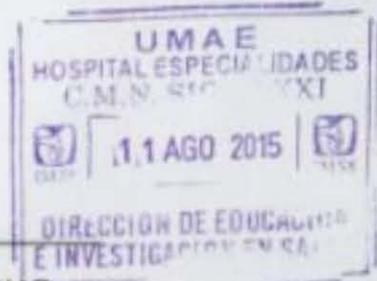
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

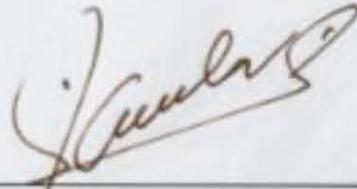
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

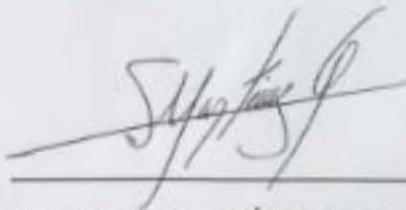
HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMA E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. FRANCISCO JOSE AVELAR GARNICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN RADIOLOGÍA E IMAGEN
UMA E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. SERGIO MARTÍNEZ GALLARDO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN
UMA E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR.

FECHA 02/07/2015

DR. SERGIO MARTINEZ GALLARDO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

UTILIDAD Y HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LOS PROCESOS NEOPLÁSICOS DEL SISTEMA VENTRICULAR EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-119

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A la vida, porque simplemente es bella.

A mi madre por su dedicación, disciplina y generosidad, por existir.

A mi padre por su nobleza, creatividad y alegría, por la complicidad.

A mi hermano por su fuerte espíritu y simplicidad, por la inspiración.

A mi familia por el amor incondicional.

A mis amigos por su valiosa compañía.

A los pacientes y médicos que han sido parte de mi formación y me han enseñado a amar mi trabajo.

Y a todas las personas y momentos que de manera directa o indirecta han aportado aprendizaje a mi vida.

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	6
II.	MARCO TEÓRICO	9
III.	JUSTIFICACIÓN.....	21
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
VI.	OBJETIVOS.....	24
VII.	HIPÓTESIS.....	25
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
IX.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	28
X.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
XI.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
XII.	RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	31
XIII.	RESULTADOS.....	32
XIV.	DISCUSIÓN.....	36
XV.	CONCLUSIÓN.....	38
XVI.	ANEXOS.....	39
XVII.	BIBLIOGRAFÍA.....	43

I. RESUMEN

TÍTULO:

UTILIDAD Y HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LOS PROCESOS NEOPLÁSICOS DEL SISTEMA VENTRICULAR EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

MARCO TEORICO:

Las neoplasias del sistema ventricular son procesos expansivos que ocupan el espacio intraventricular, ya sea por que se encuentran totalmente dentro del ventrículo o nacen de alguna de las paredes del mismo. Actualmente la resonancia magnética ha demostrado ser el método diagnóstico más sensible en comparación con la tomografía computada.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética de encéfalo en la evaluación de las lesiones benignas y malignas del sistema ventricular ante la tomografía computada multidetector.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizo un estudio de prueba diagnóstica de los pacientes que tienen diagnóstico de tumoración del sistema ventricular y que contaron con Tomografía computada y Resonancia magnética de encéfalo. Determinando la sensibilidad y especificidad de cada uno de los métodos. Así mismo se atendieron variables como datos demográficos: sexo y edad. Comorbilidades asociadas: Hidrocefalia

secundaria. Características por imagen de la lesión (Tumor del sistema ventricular): Localización, tamaño, extensión, comportamiento con el medio de contraste yodado hidrosoluble no iónico en el caso de la tomografía computada y del medio de contraste paramagnético en la resonancia magnética, analizando los hallazgos encontrados en fase simple y con medio de contraste (tomografía computada) y análisis en las secuencias T1, T2, T1C y Difusión (resonancia magnética).

RESULTADOS:

Se realizó un total de 27 estudios de tomografía y resonancia magnética, que correspondieron al 70% del sexo femenino y el 30% al sexo masculino. La edad de los pacientes fue entre 37 a 56, con un promedio de edad de 49 años. La resonancia magnética mostró una alta sensibilidad para la detección de las neoplasias del sistema ventricular, de los 27 pacientes estudiados en todos existieron hallazgos positivos en relación a lesiones del sistema ventricular (100% sensibilidad), a comparación de la tomografía computada que mostró hallazgos positivos en 12 pacientes (44% sensibilidad).

CONCLUSIÓN:

La evidencia en la literatura, así como el actual estudio realizado en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, demuestran que la resonancia magnética es el gold standard para diagnóstico de las neoplasias del sistema ventricular

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno	Lázaro
Apellido Materno	Morales
Nombre	Ana Carolina
Teléfono	57.58.70.78
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Radiología e Imagen
No. De cuenta	304560925
DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno	Martínez
Apellido Materno	Gallardo
Nombre (s)	Sergio
DATOS DE LA TESIS	
Título:	UTILIDAD Y HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LOS PROCESOS NEOPLÁSICOS DEL SISTEMA VENTRICULAR EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
No. de paginas	44
Año:	2015
NÚMERO DE REGISTRO	R-2015-3601-119

II. MARCO TEORICO:

Los tumores del sistema ventricular, son aquellos tumores de diversa estirpe histológica que ocupan el espacio intraventricular, ya sea por que se encuentran totalmente dentro del ventrículo o nacen de alguna de las paredes del mismo.

La epidemiología reportada por la Cerebral Brain Tumor Registry of the United States CBTRUS Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008. Publicada en 2012 en un reporte de 295, 986 tumores reportados de 2004-2008, indica que el 93% de los tumores cerebrales fue presentado en pacientes de 20 años en adelante. Aproximadamente 43% de la totalidad ocurrió en hombres y 57% en mujeres. La tasa de incidencia en tumores primarios en Estados Unidos fue de 19.89 por 100, 000 personales. Con una tasa de porcentaje de malignidad en el grupo de 20 años y mas, del 8.9% para tumores malignos y 16.9% para los no malignos. Los datos descritos para los tumores de base de cráneo fueron registrados en 1999, por Centralized databases available for describing primary brain tumor incidence, survival, and treatment: Central Brain Tumor Registry of the United States; Surveillance, Epidemiology, and End Results; and National Cancer Data Base. En la que de 4,801 tumores cerebrales, 1,719 resultaron ser del sistema ventricular.

Imagen de los tumores del sistema ventricular

La imagen es utilizada para anticipar la mortalidad y morbilidad de los procedimientos quirúrgicos, definir el blanco terapéutico en la terapia de radiación y determinar el mejor abordaje para escisión de tejido.

En las últimas décadas, las imágenes de corte seccional llegaron a ser factor clave en el manejo de la patología del sistema ventricular; nos proporciona los diagnósticos diferenciales, acorde al sitio de origen, patrón de crecimiento y características de la imagen de una lesión dada; con adecuada delimitación de los márgenes de la lesión y de las estructuras alrededor.

TÉCNICAS DE IMAGEN

La Tomografía computada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) cuentan con un rol complementario en la evaluación de la patología del sistema ventricular y generalmente son utilizadas para determinar extensión completa de la lesión.

TC

El scan de Tomografía del cráneo debe incluir cortes en al menos dos diferentes planos y un grosor menor a 8 mm. Con el uso amplio del scan de Tomografía una adquisición simple en el plano axial es obtenida rutinaria y reconstrucciones multiplanares de grosor variable en tejido óseo y blando, según las características de la lesión y principalmente para el abordaje quirúrgico.

La administración de medio de contraste yodado intravenoso es utilizado para determinar los márgenes del tumor y estructuras vasculares adyacentes, para acceder a la vascularidad de la lesión y obtener estudios de perfusión.

La TAC es un examen de fácil acceso por el bajo costo y es de mucha ayuda en el diagnóstico y manejo, sin embargo tiene sus limitaciones en lesiones pequeñas o isodensas.

IRM

Es el examen de elección para el diagnóstico y planificación de la cirugía. Los signos radiológicos dependen de la etiología del tumor.

La TAC y la IRM también puede ser utilizada para obtener muestras para un diagnóstico patológico, guiadas por aspiración de aguja fina y toma biopsia.

ANATOMÍA DEL SISTEMA VENTRICULAR

VENTRÍCULOS LATERALES

Los ventrículos laterales son estructuras en forma de C. Cada uno de ellos se subdivide en asta frontal, cuerpo, atrio, asta occipital y asta temporal. Los ventrículos laterales se extienden formando una curva alrededor del tálamo y divergen de la línea media en su parte posterior. La superficie superior de cada uno de ellos esta formada por el cuerpo calloso. El núcleo caudado, el tálamo y el hipocampo forman sus bordes externos e inferior.

La mitad de los tumores interventriculares de los adultos y la cuarta parte de las masas interventriculares en niños se encuentran en los ventrículos laterales. El diagnóstico de estas lesiones varía de forma significativa con la edad y la localización dentro del mismo ventrículo.

PRINCIPALES TUMORES DEL SISTEMA VENTRICULAR

Los ventrículos están rodeados por una capa de células endimarias y placa subependimaria formada por células de la glia. Estas capas dan origen a endimomas, subependimomas y atrociomas de células gigantes subependimarios. También se originan los neurocitomas, tumores situados entre el cuerpo calloso y el fórnix separado de los ventrículos laterales, un único tumor de la glia del sistema ventricular.

Las neoplasias ventriculares son altamente vascularizadas y comúnmente asociadas con hidrocefalia debido al incremento en la producción de líquido cefalorraquídeo. Dichas lesiones cuentan de manera más frecuente una presentación benigna, aunque se ha documentado la presencia de metástasis en esta localización.

Los tumores muestran una predilección por la porción posterior de los ventrículos laterales, aunque esta pudiera variar de acuerdo al grado de tumor.

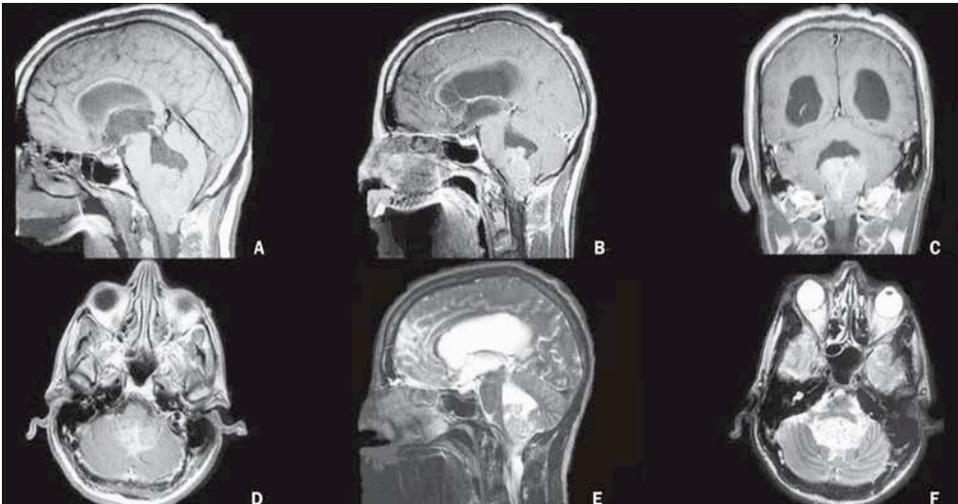
EPENDIMOMA

Entre el 50 y 70% de los endimomas ocurren en la fosa posterior. De estos el 58% se origina en el 4to ventrículo, mientras que otro 42% son localizados en los

ventrículos laterales y tercer ventrículo. Estos tumores desarrollan efecto de masa, llenando la cavidad ventricular y condicionando un moldeamiento.

En la TC sin contraste el ependimoma intraventricular es generalmente isodenso, con áreas de calcificación (40-80%), ocasionalmente las hemorragias intratumorales pueden producir un nivel líquido-sangre. Tras la aplicación del medio de contraste muestra un reforzamiento heterogéneo.

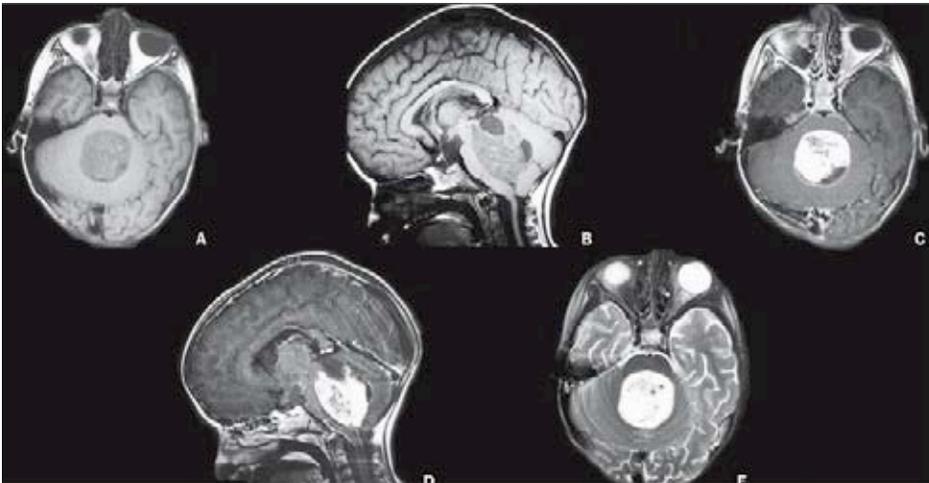
La resonancia magnética aparece como un tumor sólido como tumor mixto quístico-sólido. La porción sólida de la lesión se presenta hipo-isointenso en secuencias T1 e hiperintenso en secuencias T2, mientras que la porción quística presenta una señal similar al líquido cefalorraquídeo en secuencias de T1 y T2. La característica principal de estos tumores es la heterogeneidad de la señal. Áreas de hiperintensidad espontánea corresponden a hemorragia, la cual puede ser observada en secuencias ponderadas en T1. Los focos de ausencia de señal comúnmente observados corresponden a calcificaciones o productos hemáticos. Posterior a la administración del medio de contraste paramagnético existe un reforzamiento heterogéneo de este tumor, considerándose la resonancia magnética de encéfalo la modalidad de elección para evaluar dicha lesión.



ASTROCITOMA DE BAJO GRADO

La localización más común de este tumor es en el lóbulo frontal y temporal. Su localización intraventricular es en el asta frontal, tercer ventrículo, atrio y cuarto ventrículo. Ellos pueden formar una masa focal con márgenes regulares.

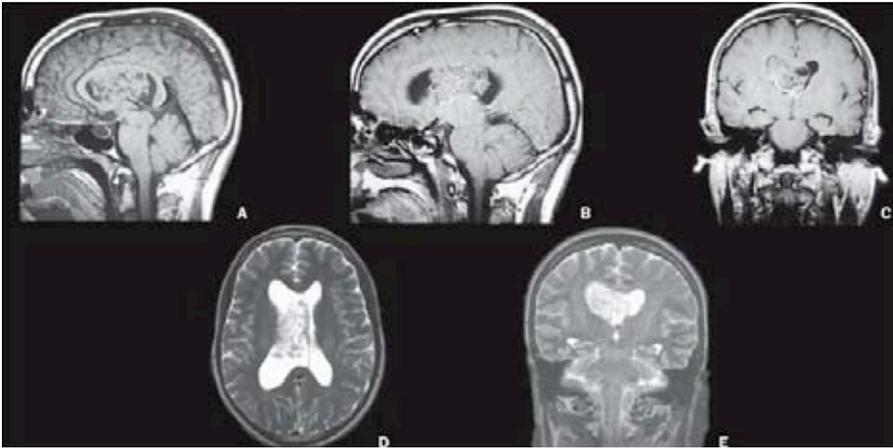
En Tomografía los astrocitomas son visualizados como masas hipodensas, solido-quísticas. Dichas lesiones son tumores hipovasculares y usualmente presentan un reforzamiento menos intenso que otras masas intraventriculares. En la resonancia magnética los astrocitomas son homogéneos, presentándose iso-hipointensos en secuencias en T1 e hiperintensos en secuencias T2. Imágenes de aspecto quístico pueden ser observadas dentro de la lesión. El reforzamiento con el medio de contraste es variable.



NEURICITOMA CENTRAL

Este tumor es frecuentemente localizado en el sistema ventricular, llenando el ventrículo lateral a partir del agujero de Monro. En la Tomografía el tumor se presenta como una lesión polilobulada o de forma redonda que puede ser hiperdensa-isodensa o mixta. Pueden afectar el septum pelúcido y extenderse a ambos ventrículos laterales. El reforzamiento sutil o moderado es observado posterior a la administración del medio de contraste. Las calcificaciones y los quistes pueden estar presentes.

En la resonancia magnética el hallazgo típico es una masa intraventricular, frecuentemente localizada en el foramen de Monro, en contacto con el septo pelúcido. El tumor es frecuentemente isointenso en relación al parénquima en secuencia de T1 y de manera sutil hipointenso en secuencia T2. Las zonas quísticas pueden ser observadas. Posterior a la administración del medio de contraste la lesión refuerza.



GANGLIOGLIOMA

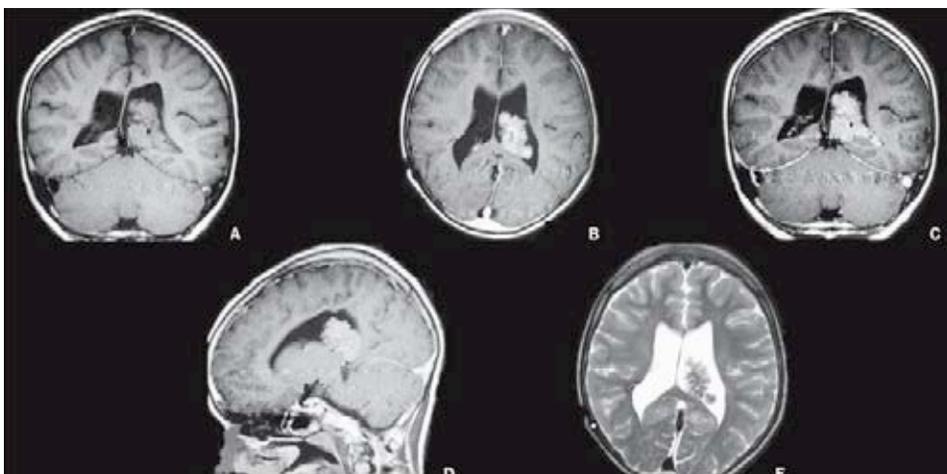
Los gangliogliomas son tumores benignos con afectación primaria en niños y adultos jóvenes, frecuentemente localizados en los lóbulos temporales. Su localización intraventricular es rara. Los hallazgos por resonancia magnética son no específicos. Los más comunes, la masa se presenta iso o hipointenso en imágenes de T1 e iso o hiper en T2. Existen calcificaciones groseras que pudieran observarse. El patrón de reforzamiento de la masa por el medio de contraste puede ser escaso a intenso.



PAPILOMA PLEXO COROIDE

Es la lesión más rara, representando cerca del 0.4 a 0.6% de los casos en pacientes de todas las edades. Predominan en la primera década de la vida (38%) especialmente en los primeros 2 años. Los papilomas son las lesiones más comunes en niños principalmente previo al quinto año de vida, y predominantemente localizado en los ventrículos laterales. Su localización más frecuente es el 4to ventrículo, comúnmente en los adultos y raramente en el tercer ventrículo.

En la TAC, los papilomas son isodensos o ligeramente hiperdensos a la materia gris. Las calcificaciones se encuentran en 25% de los casos. Los contornos son lobulados, con márgenes ligeramente regulares. El reforzamiento del medio de contraste es intenso y ligeramente heterogéneo. En la Resonancia magnética, una masa grande lobulada isointensa a la materia blanca observada en secuencias de T1, las calcificaciones pueden ser observadas como ausencia de señal. El reforzamiento es intenso posterior a la aplicación del medio de contraste.



TUMORES PRIMITIVOS NEUROECTODÉRMICOS

Es un nombre genérico para la clasificación que incluye los meduloblastomas y neoplasias histológicamente indistinguibles localizadas en el sistema nervioso central. El meduloblastoma es un tipo de tumor neuroectodérmico más frecuente que afecta el sistema nervioso central, particularmente en la primera década de la vida. Localizado en la fosa posterior, que de manera típica llena el cuarto ventrículo.

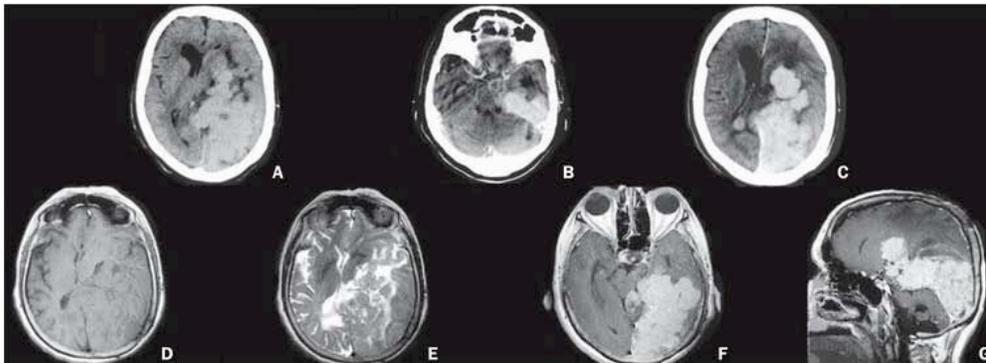
En la tomografía es visto como una lesión hiperdensa, con evidencia de edema vasogénico. En niños la resonancia magnética evidencia una masa intraventricular localizada en la línea media o paramedial con relativa señal homogénea. De manera usual es isointenso en secuencias de T1 y es iso o hipointenso en secuencias de T2, restringe ante la difusión y muestra un reforzamiento intenso tras la aplicación del medio de contraste.



MENINGIOMA

Es el tumor más común del sistema nervioso central representando el 33% de todos los tumores intracraneales asintomáticos. En adultos, los meningiomas intraventriculares pueden encontrarse en cuarto ventrículo.

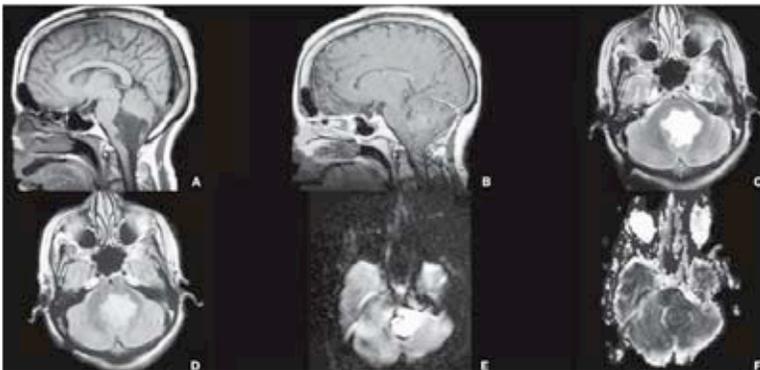
La tomografía computada muestra márgenes delineados, masa lobulada con edema periventricular. La dilatación focal o difusa puede estar presente, dependiendo del grado de obstrucción por el drenaje de líquido cerebrospinal. Las calcificaciones son comunes (50% de los casos). En la resonancia magnética la lesión puede observarse iso-hipointensa en secuencias T1 y en general iso-intensa en T2. Con un reforzamiento intenso tras la aplicación del medio de contraste.



TUMOR EPIDERMOIDE

Los tumores epidermoides son inclusiones quísticas congénitas corresponden del 0.2 al 1.5% de los tumores intracraneales. Es el tumor congénito mas común del sistema nervioso central. Es el sitio mas común de afectación es la cisterna del ángulo pontocerebeloso y la incidencia pico es en la cuarta década de la vida. Estos tumores se desarrollan dentro de los espacios ventriculares, rodeados de vasos y nervios. Los márgenes de la lesión son generalmente irregulares y asociados con hidrocefalia obstructiva. Las calcificaciones están presentes en 25% de los casos.

En la TC la apariencia típica que una masa hipodensa extraaxial. En resonancia magnética puede presentarse con una señal iso o discretamente hiperintenso en secuencias T1 y T2. El diagnóstico diferencial es con quiste aracnoideo generalmente por secuencias de Difusión y Flair mostrando áreas de hiperintensidad, contrario a los quistes aracnoideos, y además presentan restricción a la difusión.



Actualmente los métodos de imagen juegan un rol crucial en la caracterización y extensión de la lesión cerebral. La resonancia magnética es considerada el estándar de oro por su alta sensibilidad, pero debido a su alto costo y poca disponibilidad. La tomografía computada juega un papel crucial en la caracterización de las lesiones cerebrales. Ante lo propuesto se considera la realización de una prueba diagnóstica entre ambos métodos, datos actualmente no publicados en nuestro país.

III. JUSTIFICACIÓN

Los tumores intraventriculares representan un subgrupo de lesiones intracraneales de características únicas. La tasa de ocurrencia anual de incidencia (recién diagnóstico) tumor primario de 1998 a 2003, en Estados Unidos fue de 14.4 por 100, 000 habitantes. De acuerdo a la información provista por la Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) and the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del programa del Instituto Nacional del Cancer, indican que la incidencia para tumores malignos ha incrementado. Y que en parte de su detección, es atribuible a métodos de diagnóstico innovadores (Tomografía computada y Resonancia magnética). La tomografía computada es actualmente el método de escrutinio de elección en el abordaje del tumor cerebral, sus limitaciones se basan en su menor sensibilidad en la caracterización de los tumores cerebrales. La resonancia magnética de encéfalo nos permite determinar de manera sensible las tumoraciones formadas dentro del sistema ventricular, pero debido a los altos costos y la poca disponibilidad del contar con un equipo de resonancia en gran parte de nuestro país, han creado un reto para el diagnóstico radiológico. Ante este panorama se pretende demostrar una prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) entre la Resonancia magnética y la Tomografía computada, que aunque actualmente se ha demostrado en la literatura mundial que la Resonancia magnética es un método novedoso y sensible, no se ha logrado determinar en una población con limitaciones para el uso de la resonancia magnética (altos costos, poca disponibilidad de un equipo de resonancia) como lo es en nuestro país.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las tumoraciones cerebrales han mostrado un incremento en su detección en las últimas dos décadas, de acuerdo a lo publicado por la Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) and the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del programa del Instituto Nacional del Cancer. Gran parte de su detección se ha debido al desarrollo de métodos novedosos de imagen como lo es la Tomografía computada cerebral y Resonancia magnética de encéfalo. El Ependimoma es el tumor más representativo de los tumores del sistema ventricular, ocupando el sexto lugar en tasa de incidencia de Tumores cerebrales de acuerdo al grupo histológico (0.26 casos /100 000 h). Su diagnóstico diferencial es variado, necesitando métodos con una alta sensibilidad (Resonancia magnética) para una adecuada valoración. Actualmente el método con mayor sensibilidad y especificidad para la detección y caracterización de tumores cerebrales es la Resonancia magnética, un método caro y de poca disponibilidad en nuestro país, en la que la Tomografía computada juega un rol de detección primario. Ante lo propuesto nace la necesidad de determinar una prueba diagnóstica entre ambos métodos (Resonancia magnética y Tomografía computada) dato actualmente reportado en la literatura mundial, pero son datos desconocidos en nuestro país, considerando las situaciones mencionadas.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética de encéfalo comparada con la tomografía computada multidetector en el diagnóstico y caracterización de tumores del sistema ventricular?

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética de encéfalo comparándola con la tomografía computada en pacientes con tumores ventriculares cerebrales.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética de encéfalo en pacientes con tumor ventricular.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la tomografía computada de encéfalo en pacientes con tumor ventricular.
- Determinar características de la lesión.

VII. **HIPÓTESIS**

La Resonancia Magnética es el método de imagen que presenta mayor eficiencia para el diagnóstico de tumores del sistema ventricular y para determinar su extensión y diseminación transespacial.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- TIPO DE ESTUDIO:

Se trato de un estudio de Prueba diagnóstica.

2.- LUGAR Y PERIODO

Se realizo en el servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI, en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2015 al 31 de Mayo del 2015.

3.- UNIVERSO DE TRABAJO:

Todos los pacientes derechohabientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI que contaron con el diagnóstico de tumoración del sistema ventricular y con estudio de Tomografía computada y Resonancia magnética de encéfalo.

4.- TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se obtuvo a través de lo publicado en la literatura mundial.

5.- CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de ambos sexos de carácter adulto y que contaron con el diagnóstico de tumoración del sistema ventricular, habiéndose realizado estudio de Tomografía

computada y Resonancia magnética de encéfalo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2015 al 31 de Mayo 2015.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Todos los pacientes que no contaron con estudio de Tomografía computada y/o Resonancia magnética de encéfalo.

Todos los pacientes que aún a pesar de que contaron con el diagnóstico de tumoración del sistema ventricular y estudios de imagen, estuvieron fuera del tiempo comprendido de estudio.

IX. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- Edad. Variable cuantitativa ordinal que indica, el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Sexo. Variable cualitativa nominal. Indica las características naturales o biológicas de acuerdo a los genitales externos de cada individuo.
- Secuencias Resonancia magnética. Variable ordinal cuantitativa. Parámetros técnicos que incluyen tiempo de repetición, tiempo de eco y el ángulo de deflexión de magnetización generando secuencias T1, T2. Existiendo dos secuencias que generan la mutiplicidad de secuencias con las que se cuentan en la actualidad (spin echo y secuencia gradiente de echo) generando diferentes tipos de secuencia a adquirir bajo el siguiente protocolo:
 - ✓ T1 – Permite identificar las características de la lesión en un TR corto (Tiempo de repetición)
 - ✓ T2 – Permite identificar las características de la lesión en un TR largo (Tiempo de repetición).

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se expresaron en tablas de 2 x 2 los datos obtenidos de las pruebas estadísticas para considerar prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) de los métodos analizados.

- Sensibilidad = $a/a+c$
- Especificidad = $d/b+d$
- Valor predictivo positivo = $a/a+b$
- Valor predictivo negativo = $d/c+d$
- Prevalencia = $a+c/a+b+c+d$

+ -

A	b
C	d

Del resto de las variables mencionadas se obtuvieron medias, frecuencias dependiendo de la distribución de los datos.

La base de datos fue capturada en Excel de Office y se corrió su análisis en el programa estadístico Epi info para Windows.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo se efectuó tomando en cuenta las recomendaciones emitidas por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos y los parámetros establecidos por la SSA para la investigación biomédica en la República Mexicana en 1982. El estudio fue revisado para su aprobación por el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

XII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

RECURSOS HUMANOS:

- Médico residente que elaboró el estudio de investigación.
- Asesor temático Dr. Sergio Martínez Gallardo MBRX Jefe de servicio del área de Resonancia Magnética.

RECURSOS MATERIALES:

- Los estudios fueron realizados con:
 - Equipo de tomografía computada 64 cortes

Toshiba Aquilion

Protocolo de Encéfalo

Simple y contrastada con cortes de 8 mm, cada una.

El medio de contraste utilizado es iodado hidrosoluble, no ionico, de 300 mg/ml, su administración vía endovenosa a razón de 0.5 ml/kg/dosis.

- Equipo de resonancia magnética 1.5 Teslas

Symphony SIEMENS

Protocolo de Encéfalo (Cráneo paciente difícil)

Secuencias a obtener son T1, T2, T1 Contraste, Difusión.

El medio de contraste utilizado es Gadolinio, un medio de contraste paramagnético, su administración vía endovenosa a razón de 0.1 mmol/kg/dosis.

XIII. RESULTADOS

Se contó con un total de 27 pacientes que se encontraban tanto hospitalizados, como provenientes de la consulta externa, que cumplieron con los criterios de inclusión, correspondiendo el 70% (19 pacientes) al sexo femenino y el 29% (8 pacientes) al sexo masculino.

La edad de los pacientes fue entre 37 y 56 años, con un promedio de 41 años y una media de 49 años. (Tabla 1 y Gráfica 1).

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
F	19	70.37%
M	8	29.63%
Total	27	100.00%

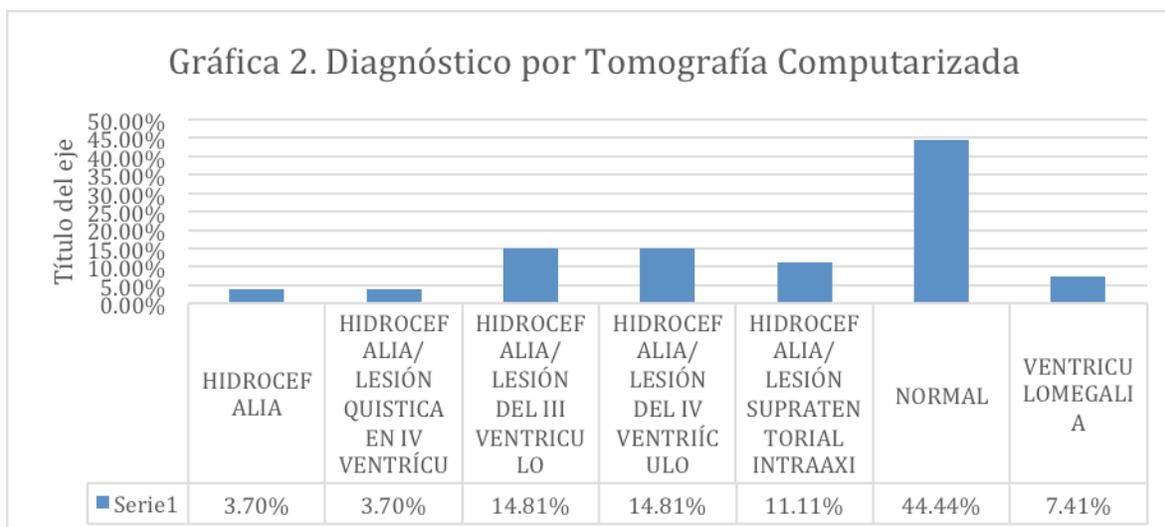
Tabla 1. Relación de genero de pacientes del estudio



Se analizaron 27 pacientes por tomografía computada de cráneo, de los cuales 1 solo presentaba hidrocefalia, 2 reportaban ventriculomegalia como único hallazgo, 12 presentaban hidrocefalia con lesiones ventriculares asociadas y 12 reportaban estudio sin evidencia de alteraciones estructurales. En comparación con los hallazgos por resonancia magnética de encéfalo de estos 27 pacientes los hallazgos fueron: 1 lesión quística con atrapamiento del IV ventrículo, 1 lesión quística del asta frontal, 3 lesiones periventriculares, 4 reportaban quistes coloides, 4 reportaban ependimoma, 4 lesión quística del asta posterior y 10 quistes de plexos coroides. En todos los casos de resonancia magnética con hallazgos positivos para lesiones del sistema ventricular se correlaciono con los hallazgos por tomografía.

DIAGNÓSTICO POR TC	Frecuencia	Porcentaje
HIDROCEFALIA	1	3.70%
HIDROCEFALIA/ LESIÓN QUÍSTICA EN IV VENTRÍCULO	1	3.70%
HIDROCEFALIA/LESIÓN DEL III VENTRICULO	4	14.81%
HIDROCEFALIA/LESIÓN DEL IV VENTRÍCULO	4	14.81%
HIDROCEFALIA/LESIÓN SUPRATENTORIAL INTRAAXIAL	3	11.11%
NORMAL	12	44.44%
VENTRICULOMEGALIA	2	7.41%
Total	27	100.00%

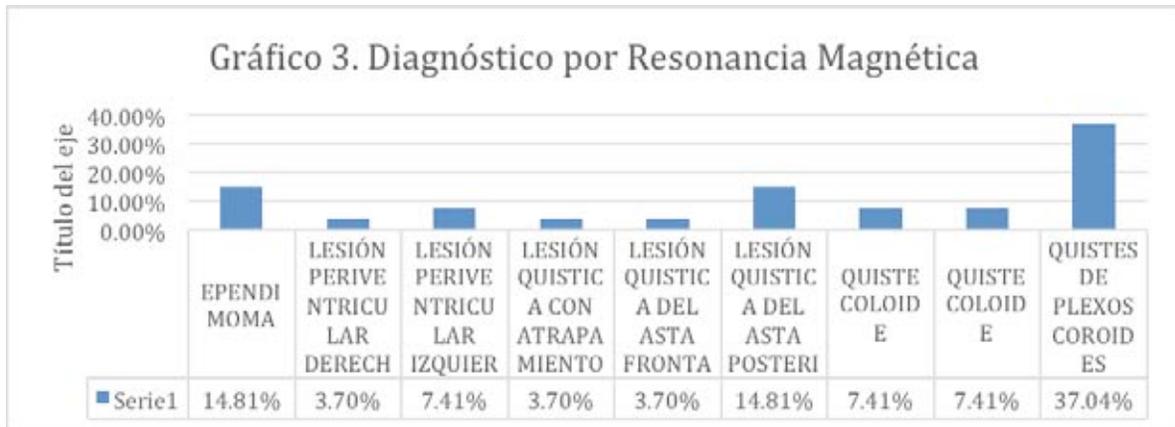
Tabla 2. Diagnóstico por tomografía computada



La tomografía computada detecto lesiones ventriculares en 12 pacientes, lo cual corresponde al 44% (Tabla 2 y Gráfica 2).

DIAGNÓSTICO POR RM	Frecuencia	Porcentaje
EPENDIMOMA	4	14.81%
LESIÓN PERIVENTRICULAR DERECHA	1	3.70%
LESIÓN PERIVENTRICULAR IZQUIERDA	2	7.41%
LESIÓN QUISTICA CON ATRAPAMIENTO DEL IV VENTRÍCULO	1	3.70%
LESIÓN QUISTICA DEL ASTA FRONTAL	1	3.70%
LESIÓN QUISTICA DEL ASTA POSTERIOR	4	14.81%
QUISTE COLOIDE	2	7.41%
QUISTE COLOIDE	2	7.41%
QUISTES DE PLEXOS COROIDES	10	37.04%
Total	27	100.00%

Tabla 3. Diagnóstico por resonancia magnética



La resonancia magnética detectó lesiones ventriculares en 27 pacientes, lo cual corresponde a un 100% (Tabla 3 y Gráfica 3).

De los 27 pacientes, la tomografía computada detectó hidrocefalia en 13 pacientes, la cual fue confirmada en la resonancia magnética, este último método de imagen no mostró más pacientes con hidrocefalia.

De los 27 pacientes, la resonancia magnética pudo hacer diagnóstico definitivo en 18 pacientes (ependimoma, quistes coloides y quistes de plexos coroidales), el resto solo fue diagnóstico presuntivo, a correlacionar con estudio histopatológico.

XIV. **DISCUSIÓN**

Los tumores intraventriculares representan un subgrupo de lesiones intracraneales de características únicas. La tasa de ocurrencia anual de incidencia (recién diagnóstico) tumor primario de 1998 a 2003, en Estados Unidos fue de 14.4 por 100, 000 habitantes. Las tumoraciones cerebrales han mostrado un incremento en su detección en las últimas dos décadas, de acuerdo a lo publicado por la Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) and the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del programa del Instituto Nacional del Cáncer. El ependimoma es el tumor más representativo de los tumores del sistema ventricular, ocupando el sexto lugar en tasa de incidencia de Tumores cerebrales de acuerdo al grupo histológico (0.26 casos /100 000 h).

Actualmente el método con mayor sensibilidad y especificidad para la detección y caracterización de tumores cerebrales es la resonancia magnética, un método caro y de poca disponibilidad en nuestro país y por ende la tomografía computada juega un rol de detección primario, aunque sus limitaciones se basan en su menor sensibilidad en la caracterización de los tumores cerebrales.

Los hallazgos positivos en tomografía computada realizados en nuestra unidad se observaron en el 44% de los casos, a comparación de la resonancia magnética que mostro hallazgos positivos del 100%, lo que demuestra conforme a nuestra hipótesis formulada basada en la literatura mundial, que la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico radiológico de las neoplasias del sistema ventricular.

Se realizó un total de 27 estudios de tomografía y resonancia magnética, que correspondieron al 70% del sexo femenino y el 30% al sexo masculino. La edad de los pacientes fue entre 37 a 56, con un promedio de edad de 49 años.

La resonancia magnética mostró una alta sensibilidad para la detección de las neoplasias del sistema ventricular, de los 27 pacientes estudiados en todos existieron hallazgos positivos en relación a lesiones del sistema ventricular (100% sensibilidad), tanto benignas como malignas, a comparación de la tomografía computada que mostró hallazgos positivos en 12 pacientes (44% sensibilidad), sin embargo la especificidad de la resonancia magnética para el diagnóstico de dichas lesiones se encuentra limitada por la amplia variedad en la morfología de las lesiones.

La comorbilidad asociada más frecuente de las neoplasias del sistema ventricular es la hidrocefalia, la tomografía computada y la resonancia magnética mostraron la misma sensibilidad para detectar dicha complicación.

El ependimoma se encontró en 4 de los pacientes estudiados, al igual que el quiste coloidal, y en 10 pacientes se documentaron quistes de plexos coroideos; siendo estas tres las únicas lesiones con características para dar un diagnóstico radiológico certero; en el resto de los 19 pacientes solo se documentaron las lesiones ventriculares, comentando su extensión, tamaño, localización y comportamiento en las diferentes secuencias y con la aplicación del medio de contraste, sin embargo no se llegó a un diagnóstico presuntivo, lo que refleja una baja especificidad.

XV. CONCLUSIONES

La evidencia en la literatura, así como el actual estudio realizado en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, demuestran que la resonancia magnética es el gold standard para diagnóstico de las neoplasias del sistema ventricular. La tomografía computada puede resultar útil cuando ya se tiene el diagnóstico de lesión ventricular y se buscan complicaciones como hidrocefalia.

La tomografía computada y la resonancia magnética mostraron utilidad al complementarse para detectar de forma más precisa el diagnóstico por imagen de las neoplasias ventriculares y sus complicaciones. Sin embargo en el presente estudio no contamos con la muestra esperada y con la que cuenta la literatura mundial, aún así mostramos menor sensibilidad la tomografía computada a comparación de la resonancia magnética, la cual mostró una alta sensibilidad para el diagnóstico de dichas lesiones.

Se requiere de un mayor número de pacientes con el objetivo de tener resultados significativos estadísticamente.

XVI. **ANEXOS**

- Formato de Instrumentación
- Cronograma de actividades
- Consentimiento informado

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Tesis no registro:

Paciente _____ NSS _____

Tumor establecido _____

Edad _____ Sexo _____

Neurofibromatosis _____ Exoftalmos _____ Cefalea (EVA) _____

Afectación par craneal _____

Analisis por imagen

Tumor establecido _____

	TC Simple	TC Contrastada	T1	T2	T1 contraste	Difusión	Secuencia adicional
Localización							
	TC Simple	TC Contrastada	T1	T2	T1 contraste	Difusión	Secuencia adicional
Extensión							
	TC Simple	TC Contrastada	T1	T2	T1 contraste	Difusión	Secuencia adicional
Comportamiento							



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	UTILIDAD Y HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LOS PROCESOS NEOPLÁSICOS DEL SISTEMA VENTRICULAR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XX
Lugar y fecha:	CD DE MEXICO, 2015
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO ES VER QUE TAN ÚTIL ES LA RESONANCIA MAGNÉTICA PARA DIAGNOSTICAR UNOS TUMORES QUE SE ENCUENTRAN EN EL SISTEMA VENTRICULAR DEL CEREBRO Y QUE POR SUS CARACTERÍSTICAS Y LOCALIZACIÓN PUEDEN LLEVAR A ALTERACIONES NEUROLÓGICAS, CON ESTE ESTUDIO PODEMOS VALORAR MEJOR AL TUMOR Y ASI SU TRATAMIENTO ES MEJOR.
Procedimientos:	SU PARTICIPACIÓN CONSISTE EN QUE NOS PERMITA LA REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLÍNICOS Y ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA REALIZADOS EN EL SERVICIO DE RADIOLOGÍA.
Posibles riesgos y molestias:	USTED NO TENDRÁ NINGUNA MOLESTIA.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	USTED NO RECIBIRÁ NINGUN BENEFICIO, ES POSIBLE QUE CON ESTE ESTUDIO SE PUEDAN BENEFICIAR OTROS PACIENTES EN UN FUTURO.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	EL OBJETIVO DE ESTE PROTOCOLO NO MODIFICA LOS TRATAMIENTOS QUE RECIBIRÁ O YA HA RECIBIDO.
Participación o retiro:	USTED SE PUEDE RETIRAR DE ESTE ESTUDIO EN EL MOMENTO QUE LO DECIDA.
Privacidad y confidencialidad:	USTED TENDRÁ LA SEGURIDAD QUE LA INFORMACIÓN OBTENIDA DEL EXPEDIENTE CLÍNICO NO SERÁ DIVULGADO O HARÁ MAL USO DE ELLA.
En caso de colección de material biológico (No aplica):	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (no aplica):	SI USTED NO ACEPTA PARTICIPAR NO AFECTARÁ EN SU TRATAMIENTO Y EN LOS SERVICIOS QUE RECIBA EN EL HOSPITAL
Beneficios al término del estudio:	USTED NO RECIBIRÁ NINGÚN BENEFICIO, ES POSIBLE QUE CON ESTE ESTUDIO SE PUEDAN BENEFICIAR OTROS PACIENTES EN UN FUTURO.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	DR. SERGIO MARTINEZ GALLARDO MBRX 5516444403
Colaboradores:	DRA. ANA CAROLINA LÁZARO MORALES R3RX MAT 98376081

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

XVII. BIBLIOGRAFÍA

1. Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566.
2. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–352.
3. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613–619.
4. Gopal A, Schnellbaecher M, Shen Z, Akinboboye O, Sapin P, King D. Freehand three-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular mass: in vivo anatomic validation using explanted human hearts. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:802–810.
5. Keller AM, Peshock RM, Malloy CR, et al. In vivo measurement of myocardial mass using nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:113–117.
6. Caputo GR, Tscholakoff D, Sechtem U, Higgins CB. Measurement of canine left ventricular mass by using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:33–38.
7. Katz J, Milliken MC, Stray-Gundersen J, et al. Estimation of human myocardial mass with MR imaging. *Radiology* 1988; 169: 495–498.
8. Shapiro EP, Rogers WJ, Beyar R, et al. Determination of left ventricular mass by magnetic resonance imaging in hearts deformed by acute infarction. *Circulation* 1989; 79:706–711.
9. McDonald KM, Parrish T, Wennberg P, et al. Rapid, accurate and simultaneous noninvasive assessment of right and left ventricular mass with nuclear magnetic resonance imaging using the snapshot gradient method. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1601–1607.
10. Furber A, Balzer P, Cavaro-Me´nard C, et al. Experimental validation of an automated edge-detection method for a simultaneous determination of the endocardial and epicardial borders in shortaxis cardiac MR images: application in normal volunteers. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8:1006–1014.
11. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999; 1:7–21.
12. Young AA, Cowan BR, Thrupp SF, Hedley SJ, Dell’Italia LJ. Left ventricular mass and volume: fast calculation with guide-point modeling on MR images. *Radiology* 2000; 216:597–602.
13. Pattynama PM, Lamb HJ, van der Velde EA, van der Wall EE, de Roos A. Left ventricular measurements with cine and spin-echo MR imaging: a study of reproducibility with variance component analysis. *Radiology* 1993; 187:261–268.
14. Buser PT, Auffermann W, Holt WW, et al. Noninvasive evaluation of global left ventricular function with use of cine nuclear magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1294–1300.
15. Semelka R, Tomei E, Wagner S, et al. Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology* 1990; 174:763–768.
16. Yamaoka O, Yabe T, Okada M, et al. Evaluation of left ventricular mass: comparison of ultrafast computed tomography, magnetic resonance imaging, and contrast left ventriculography. *Am Heart J* 1993; 126:1372–1379.

17. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJS, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000; 2:271–278.
18. Baldy C, Douek P, Croisille P, Magnin IE, Revel D, Amiel M. Automated myocardial edge detection from breath-hold cine-MR images: evaluation of left ventricular volumes and mass. *Magn Reson Imaging* 1994; 12:589–598.
19. van der Geest RJ, Buller VG, Jansen E, et al. Comparison between manual and semiautomated analysis of left ventricular volume parameters from short-axis MR images. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:756–765.
20. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging—feasibility study. *Radiology* 2001; 219:264–269.
21. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 2001; 219:828–834.
22. Fieno DS, Jaffe WC, Simonetti OP, Judd RM, Finn JP. TrueFISP: assessment of accuracy for measurement of left ventricular mass in an animal model. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15:526–531.
23. Jolly MP. Combining edge, region, and shape information to segment the left ventricle in cardiac MR images. *Proc Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Utrecht, the Netherlands, 2001*; 482–490.
24. Marcus JT, Gotte MJ, DeWaal LK, et al. The influence of through-plane motion on left ventricular volumes measured by magnetic resonance imaging: implications for image acquisition and analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999; 1:1–6.
25. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307–310.
26. Moon JC, Lorenz CH, Francis JM, Smith GC, Pennell DJ. Breath-hold FLASH and FISP cardiovascular imaging: left ventricular volume differences and reproducibility. *Radiology* 2002; 223:789–797.
27. Estes EH, Dalton FM, Entman ML, Dixon HB, Hackel DB. The anatomy and blood supply of the papillary muscles of the left ventricle. *Am Heart J* 1966; 71:356–362.
28. Roberts WC, Cohen LS. Left ventricular papillary muscles: description of the normal and a survey of conditions causing them to be abnormal. *Circulation* 1972; 46:138–154.