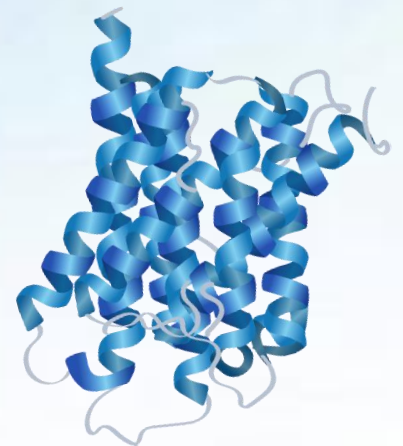
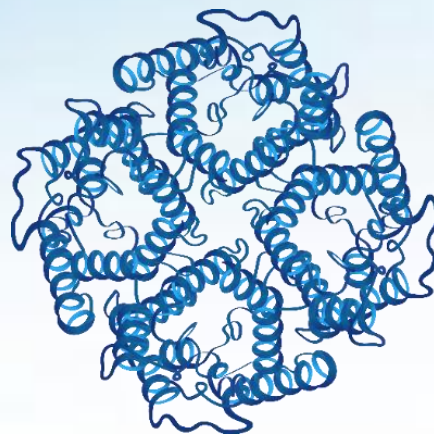
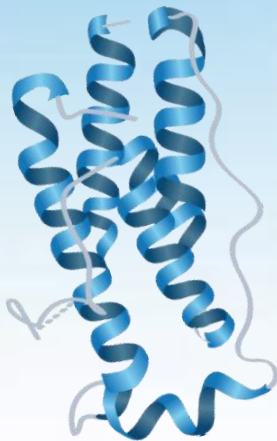




Universidad de Valladolid

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS DE LAS
ACUAPORINAS 1 Y 4, LEPTINA SÉRICA Y FÍSTULA
ESPONTÁNEA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN
LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA



SAMSARA LÓPEZ HERNÁNDEZ

2023



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS DE LAS
ACUAPORINAS 1 Y 4, LEPTINA SÉRICA Y
FÍSTULA ESPONTÁNEA DE LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO EN LA HIPERTENSIÓN
INTRACRANEAL IDIOPÁTICA**

Presentada por Samsara López Hernández para optar
al grado de
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Carlos Alberto Rodríguez Arias

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS DE LAS
ACUAPORINAS 1 Y 4, LEPTINA SÉRICA Y
FÍSTULA ESPONTÁNEA DE LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO EN LA HIPERTENSIÓN
INTRACRANEAL IDIOPÁTICA**

SAMSARA LÓPEZ HERNÁNDEZ

2023



Universidad de Valladolid

DON CARLOS ALBERTO RODRÍGUEZ ARIAS, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISIOTERAPIA

DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado, **“Estudio de los polimorfismos de las acuaporinas 1 y 4, leptina sérica y fístula espontánea de líquido cefalorraquídeo en la Hipertensión Intracraneal Idiopática”**, que presenta la graduada en Medicina Dña. Samsara López Hernández ha sido realizado bajo mi dirección y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al grado de Doctora.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expido el presente certificado en Valladolid a cuatro de diciembre de dos mil veintidós.

Fdo: Dr Carlos A. Rodríguez Arias

En el presente trabajo, en su análisis de los polimorfismos de la AQP1 y AQP4 ha sido financiado por la Asociación de Enfermos y Familiares con Hipertensión Intracraneal Idiopática/Pseudotumor Cerebri (Adefhic).



No tengo conflicto de intereses, así como todas las personas relacionadas con el estudio.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas aquellas personas que han contribuido a la realización de este trabajo y sin las cuales no hubiese sido posible, así como aquellas que me han brindado su apoyo durante todo el proceso.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mi director, el Dr. Carlos Alberto Rodríguez Arias, por confiar en mí, por darme la oportunidad de participar en este trabajo y por su dedicación y apoyo tanto profesional como personal durante todo este tiempo. Todavía me acuerdo cuando en 2014 se convirtió también en mi tutor de las prácticas de Neurocirugía en la facultad y dirigió mi trabajo de fin de grado. No tardó ni un segundo en aceptarme como alumna y me hizo quedarme prendada de la Neurocirugía. Pese a que la medicina me ha llevado por una especialidad diferente, siempre me ha ayudado, me ha tenido en cuenta y he aprendido muchísimo de él.

Mencionar al Dr Juan José Tellería Orriols, en cuyo laboratorio del IBGM de Valladolid, se ha realizado parte de este trabajo y sin su ayuda, enseñanzas y consejos no podría haber terminado mi tesis. Gracias a él he aprendido una parte de la genética que desconocía y me ha fascinado.

Me gustaría agradecer a Adefhic y a todos los pacientes su generosa colaboración. Sin ellos, este trabajo no tendría sentido.

A mis tutores del centro de salud, Manuela Pérez Lavin y Ángel Marcos Rodríguez. Gracias por ser el fiel espejo en el que quiero reflejarme. Ojalá algún día pueda ser tan buena como vosotros. Manuela, nunca podré agradecerte lo suficiente lo buena que has sido conmigo y con mi familia.

A mis queridas Carmen Francisco y Mercedes García, que suerte he tenido en conoceros. Siempre me habéis animado en todos los proyectos en los que me he embarcado. Gracias por vuestros buenos consejos y ayuda constante.

A Mari Ángeles, mi profesora de historia y buena amiga, gracias por todo. Aunque no estemos cerca, es como si no hubiese pasado el tiempo.

A todos mis amigos y en especial a Mónica Santos, doy todavía gracias por haberte conocido, has sido mi pilar y la mejor amiga que he tenido nunca.

A Ángela, Fernando, Carmen y Mayte me habéis seguido en todas mis andaduras y ayudado siempre, millones de gracias por hacerlo todo más fácil. A las chicas de Ribón, por su apoyo incondicional y desearme siempre lo mejor. A Vanesa, por diseñar las mejores moléculas de acuaporina y leptina posibles.

A mis compañeros de trabajo en la residencia, del servicio de urgencias del hospital y ahora en el centro de salud de Medina del Campo, gracias por todo lo aprendido de vosotros.

A mis pacientes, por motivarme a intentar ser mejor profesional cada día y recordarme lo que me gusta mi trabajo.

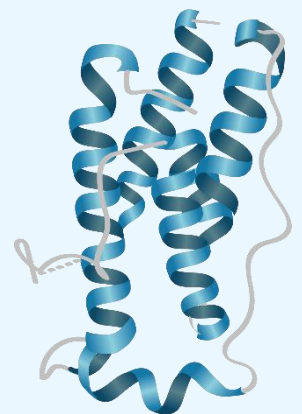
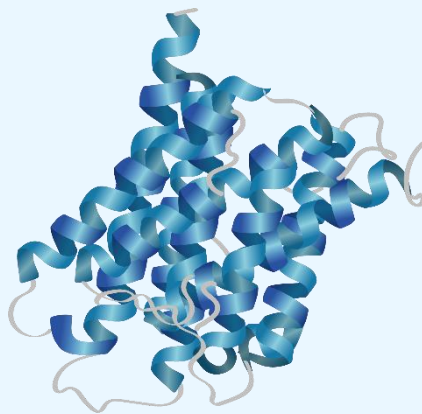
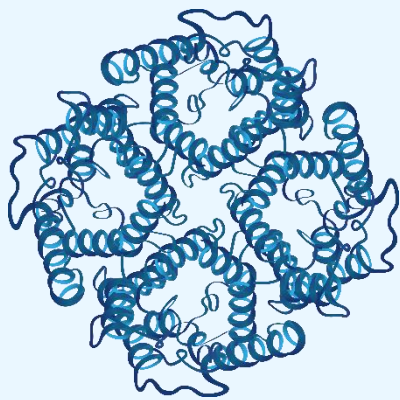
A Marcos, mi compañero de viaje, gracias por ser cómo eres conmigo, por hacerme tan feliz y ser mejor persona a tu lado, por todo tu amor y confianza en mí.

A mi abuelo, seguro que estará orgulloso de la Dra Quinn. A mi hermano y al resto de mi familia, gracias por ser mi motor. Y en especial a mis padres, sin ellos no habría llegado donde estoy, gracias por dármelo todo para poder haber alcanzado mi sueño, incluso renunciando a muchas cosas sólo por ello. Sólo nosotros lo sabemos. Sois lo más valioso y mejor que tengo, la estrella que me guía. Me queréis y apoyáis a diario sin esperar nada a cambio, no conozco a mejores personas. Sois mi apoyo incondicional, me siento muy afortunada de teneros y de que seáis mis padres. Os quiero infinito.

*A mis padres,
gracias por creer
siempre en mí y
darme alas*

*“Nunca cambian
tanto las cosas,
como cuando
cambia uno
mismo”*

ÍNDICE



	Página
TABLA DE ABREVIATURAS.....	27
INTRODUCCIÓN.....	33
DEFINICIÓN	35
HISTORIA	35
EPIDEMIOLOGÍA.....	36
FISIOPATOLOGÍA	37
Alteraciones en el LCR.....	37
Hipersecreción de LCR.....	38
Disminución de la absorción de LCR	39
Alteraciones vasculares	39
Estenosis de los senos transversos	39
Factores trombóticos	41
Flujo arteriovenoso	41
Edema cerebral.....	42
Alteraciones hormonales	42
Obesidad	42
Leptina	44
Hormonas sexuales	46
Glucocorticoides	47
11 β -HSD1	47
Agonistas de la GLP-1	49
Genética	50
Acuaporinas 1 y 4	51
Alteraciones en el metabolismo de la vitamina A y sus metabolitos....	55
Péptidos natriuréticos.....	55
Patologías relacionadas.....	55
Malformación de Chiari tipo I	55
Anemia.....	57
Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS).....	57

Síndrome de ovario poliquístico	57
Hiper e hipoandrogenismo	58
CLÍNICA	59
Cefalea	59
Síntomas visuales.....	60
Papiledema.....	60
Fístulas espontáneas de LCR	64
Otros síntomas	65
Deterioro cognitivo	66
SITUACIONES ESPECÍFICAS	67
Hipertensión intracraneal idiopática fulminante.....	67
Hipertensión intracraneal idiopática en embarazadas.....	68
Hipertensión intracraneal idiopática en niños.....	68
DIAGNÓSTICO	69
Punción lumbar	71
Ecografía ocular y OCT	72
Imágenes con tensor de difusión en la evaluación del nervio óptico ...	74
Otras pruebas diagnósticas	74
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	75
COMPLICACIONES	75
Pérdida visual permanente	75
Cefalea	75
TRATAMIENTO	76
Fármacos	77
Acetazolamida	77
Topiramato.....	78
Furosemida	78
Octeótrido	78
Corticoides.....	79
Pérdida de peso	79

Técnicas invasivas	80
Punción lumbar	80
Cirugía.....	81
Derivación de LCR	81
Fenestración del nervio óptico	82
Tratamiento endovascular de la estenosis del seno transverso	83
Cirugía bariátrica.....	86
PRONÓSTICO	86
SEGUIMIENTO.....	87
HIPÓTESIS.....	89
OBJETIVOS	93
MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
PACIENTES.....	99
ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	99
DATOS CLÍNICOS	100
OBTENCIÓN DE LA MUESTRA	101
MÉTODOS.....	101
Selección de los polimorfismos a estudiar.....	101
Acuaporina 1 (gen AQP1)	101
Acuaporina 4 (gen AQP4)	101
Protocolo de extracción del DNA.....	102
Cuantificación del DNA	104
Genotipado.....	104
Genotipado mediante sondas KASP	104
Sondas utilizadas para el genotipado	106
Gen AQP1, polimorfismo rs1049305 (C>G)..	106
Gen AQP1, polimorfismo rs10244884 (T>C).	107
Gen AQP4, polimorfismo rs3763043 (C>T)...	108
Gen AQP4, polimorfismo rs3763040 (A>G)..	109

Gen AQP4, polimorfismo rs2075575 (A>G)..	110
DETERMINACIÓN LEPTINA SÉRICA	110
ESTUDIO DE PACIENTES CON FÍSTULA ESPONTÁNEA DE LCR QUE PRESENTAN HII.....	111
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	111
RESULTADOS	113
ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS.....	115
Polimorfismo rs1049305 del gen AQP1	115
Polimorfismo rs10244884 del gen AQP1	117
Polimorfismo rs2075575 del gen AQP4.....	118
Polimorfismo rs3763043 del gen AQP4.....	120
Polimorfismo rs3763040 del gen AQP4.....	122
LEPTINA SÉRICA	124
Leptina sérica y fístula del LCR	127
FÍSTULA ESPONTÁNEA DE LCR.....	128
Relación polimorfismo rs3763043 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR	129
Relación polimorfismo rs1049305 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR	130
Relación polimorfismo rs2183589 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR	132
Relación polimorfismo rs10244884 de gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR	134
Relación polimorfismo rs2075575 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR	136
Relación polimorfismo rs3763040 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR	138
DATOS CLÍNICOS	140
Papiledema y presión del LCR	140
Cefalea y presión del LCR.....	141

Estenosis del seno venoso y presión del LCR	142
Relación polimorfismo rs3763043 del gen AQ4 con la existencia de papiledema	143
Relación polimorfismo rs3763043 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso.....	145
Relación polimorfismo rs1049305 del gen AQ4 con la presencia de papiledema	147
Relación polimorfismo rs1049305 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso.....	149
Relación polimorfismo rs2183589 del gen AQ4 con la presencia de papiledema	151
Relación polimorfismo rs2183589 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso.....	153
Relación polimorfismo rs10244884 del gen AQ4 con la presencia de papiledema	155
Relación polimorfismo rs10244884 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso.....	157
Relación polimorfismo rs2075575 del gen AQ4 con la presencia de papiledema	159
Relación polimorfismo rs2075575 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso.....	161
Relación polimorfismo rs3763040 del gen AQ4 con la presencia de papiledema	163
Relación polimorfismo rs3763040 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso.....	165
DISCUSIÓN.....	169
LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL COMO PROBLEMA SOCIO-SANITARIO.....	171
ASPECTOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD	173
Cefalea	173

Papiledema.....	174
Afectación del nervio óptico y las acuaporinas	174
Estenosis del seno venoso.....	181
Técnicas de medición	181
Fístula espontánea de LCR e HII.....	182
La leptina y la obesidad	185
POLIMORFISMOS.....	188
SNPs de la AQP1	188
SNPs de la AQP4.....	190
CONCLUSIONES	193
BIBLIOGRAFÍA	197
ANEXOS	213

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la Fisiopatología de la HII	37
Figura 2. Papel de la leptina en la secreción de LCR	45
Figura 3. Mecanismo de secreción de LCR a través de vía de señalización de glucocorticoides	49
Figura 4. Distintos aspectos de la estructura de la AQP4.....	54
Figura 5. Causas iatrogénicas y enfermedades relacionadas con el aumento de la PIC	58
Figura 6. Formación papiledema	63
Figura 7. Actuación ante el paciente con diagnóstico de papiledema	64
Figura 8. Ecografía del ojo izquierdo con elevación del disco óptico en la cavidad vítrea y aumento del diámetro de la vaina del nervio óptico	73
Figura 9. Diagrama esquemático que representa la fenestración de la vaina del nervio óptico	83
Figura 10. Drenaje de los senos venosos y estenosis del seno venoso transversal/sigmoide bilateral con colocación de stent	85
Figura 11. MagNA Pure Compact	102
Figura 12. Cartuchos de los reactivos en la máquina una vez escaneado el código de barras de cada uno de ellos	103
Figura 13. Muestras de sangre en sus puntas desechables enfrentadas cada una de ellas con una punta de elución	103
Figura 14. Polimorfismo rs10244884 (T>C) del gen AQP1. En verde, homocigoto C/C, en rojo heterocigoto T/C, en azul homocigoto T/T.....	108
Figura 15. Polimorfismo rs3763043 (C>T) del gen AQP4. En verde, homocigoto T/T, en rojo heterocigoto C/T, en azul homocigoto C/C.....	109
Figuras 16 y 17. Distribución alélica y genotípica rs1049305	115
Figuras 18 y 19. Dominancia alélica rs1049305	116
Figuras 20 y 21: Distribución alélica y genotípica rs10244884	117
Figuras 22 y 23: Dominancia alélica rs10244884	118
Figuras 24 y 25: Distribución alélica y genotípica rs2075575	119
Figuras 26 y 27: Dominancia alélica rs2075575	119
Figuras 28 y 29: Distribución alélica y genotípica rs3763043	120

Figuras 30 y 31: Dominancia alélica rs3763043	121
Figuras 32 y 33: Distribución alélica y genotípica rs3763040	122
Figuras 34 y 35: Dominancia alélica rs3763040	123
Figura 36: Distribución de pacientes según género e IMC	124
Figura 37: Valores de leptina según género e IMC	126
Figura 38: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)	129
Figura 39: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)	130
Figura 40: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)	131
Figura 41: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)	132
Figura 42: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)	133
Figura 43: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)	134
Figura 44: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)	135
Figura 45: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)	136
Figura 46: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)	137
Figura 47: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)	138
Figura 48: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)	139
Figura 49: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)	140

Figura 50: Distribución de pacientes con o sin papiledema al diagnóstico según cifras de presión de LCR clasificadas según la <i>Brain Trauma Foundation</i>	141
Figura 51: Distribución de pacientes con o sin cefalea al diagnóstico según cifras de presión de LCR clasificadas según la <i>Brain Trauma Foundation</i>	142
Figura 52: Distribución de pacientes con o sin estenosis del seno venoso según cifras de presión de LCR clasificadas según la <i>Brain Trauma Foundation</i>	143
Figura 53: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledema al diagnóstico (distribución genotípica).....	144
Figura 54: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	145
Figura 55: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)	146
Figura 56: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledema al diagnóstico (distribución alélica).....	147
Figura 57: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	148
Figura 58: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	149
Figura 59: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)	150
Figura 60: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	151
Figura 61: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	152
Figura 62: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	153
Figura 63: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)	154

Figura 64: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	155
Figura 65: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	156
Figura 66: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	157
Figura 67: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica).....	158
Figura 68: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica).....	159
Figura 69: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	160
Figura 70: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	161
Figura 71: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)	162
Figura 72: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	163
Figura 73: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	164
Figura 74: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	165
Figura 75: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	166
Figura 76: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema al diagnóstico (distribución alélica).....	167
Figura 77: Estructura genómica del gen de la AQP4 en humanos con la localización de los polimorfismos de nuestro estudio	192

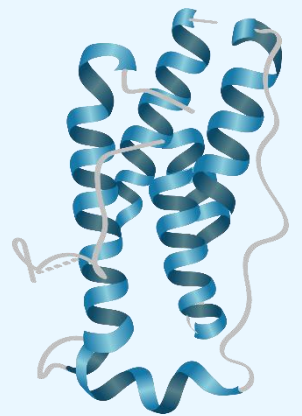
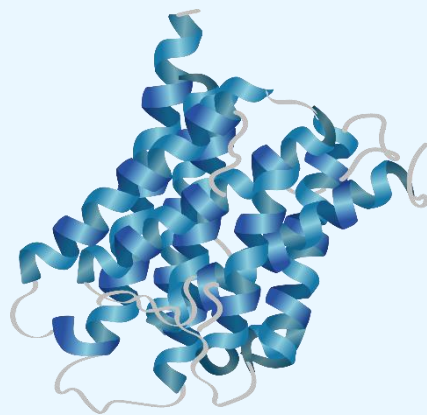
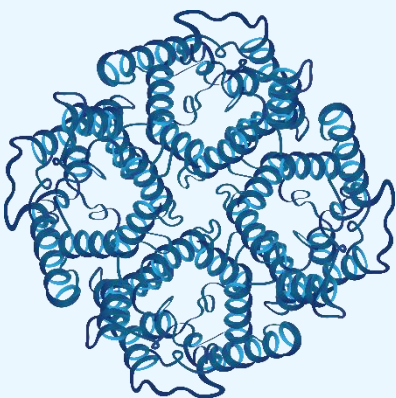
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución alélica y genotípica rs1049305	115
Tabla 2. Dominancia alélica rs1049305	116
Tabla 3. Distribución alélica y genotípica rs10244884	117
Tabla 4. Dominancia alélica rs10244884	117
Tabla 5. Distribución alélica y genotípica rs2075575	118
Tabla 6. Dominancia alélica rs2075575	119
Tabla 7. Distribución alélica y genotípica rs3763043	120
Tabla 8. Dominancia alélica rs3763043	121
Tabla 9. Distribución alélica y genotípica rs3763040	122
Tabla 10. Dominancia alélica rs3763040	122
Tabla 11. Grupos de pacientes según IMC.....	124
Tabla 12. Valores estandarizados de leptina según IMC.....	125
Tabla 13. Valores de leptina según género y su IMC.....	126
Tabla 14. Valores de leptina en pacientes con y sin fístula de LCR clasificados según su IMC.....	128
Tabla 15. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica).....	129
Tabla 16. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica).....	129
Tabla 17. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica).....	130
Tabla 18. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica).....	131
Tabla 19. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica).....	132
Tabla 20. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica).....	133
Tabla 21. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica).....	134
Tabla 22. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica).....	135

Tabla 23. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica).....	136
Tabla 24. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica).....	137
Tabla 25. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica).....	138
Tabla 26. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica).....	139
Tabla 27. Distribución de pacientes con o sin papiledema al diagnóstico según cifras de presión de LCR clasificadas según la <i>Brain Trauma Foundation</i>	141
Tabla 28. Distribución de pacientes con o sin cefalea al diagnóstico según cifras de presión de LCR clasificadas según la <i>Brain Trauma Foundation</i>	141
Tabla 29. Distribución de pacientes con o sin estenosis del seno venoso según cifras de presión de LCR clasificadas según la <i>Brain Trauma Foundation</i>	142
Tabla 30. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	143
Tabla 31. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledema (distribución alélica).....	144
Tabla 32. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de estenosis (distribución genotípica).....	145
Tabla 33. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	146
Tabla 34. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	147
Tabla 35. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de papiledema (distribución alélica).....	148
Tabla 36. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica).....	149
Tabla 37. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	150
Tabla 38. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	151
Tabla 39: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución alélica).....	152

Tabla 40. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)	153
Tabla 41. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	154
Tabla 42. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	155
Tabla 43. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	156
Tabla 44. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica).....	157
Tabla 45. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica).....	158
Tabla 46. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	159
Tabla 47. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	160
Tabla 48. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)	161
Tabla 49. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	162
Tabla 50. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema (distribución genotípica).....	163
Tabla 51. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema (distribución alélica)	164
Tabla 52. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)	165
Tabla 53. Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)	166

TABLA DE ABREVIATURAS

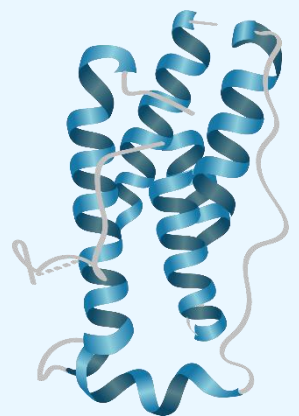
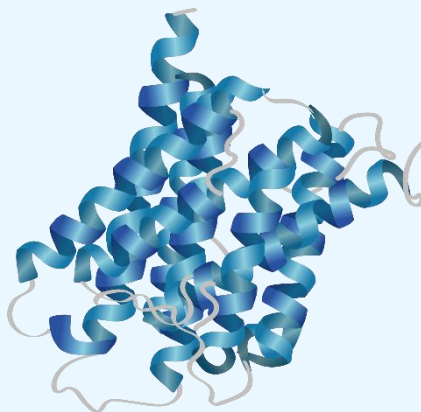
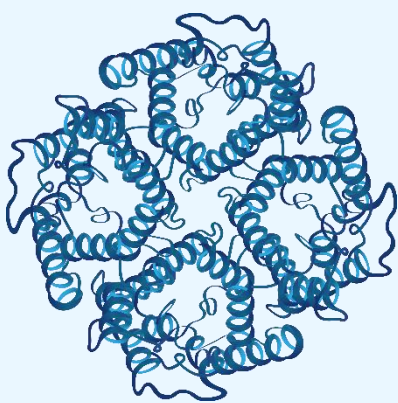


- 11 β -HSD:** 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
- ABO:** Sistema de clasificación sanguínea en cuatro tipos: A, B, AB y O.
- ADCC:** Citotoxicidad dependiente de anticuerpo
- ADEFHIC:** Asociación de Enfermos y Familiares con Hipertensión Intracraneal Idiopática
- AMM:** Asociación Médica Mundial-Principios éticos
- ANA:** anticuerpos antinucleares
- AngioRM:** Angiografía por resonancia magnética
- AngioTC:** angiografía por tomografía computarizada
- ANP:** Péptido natriurético atrial
- AQP:** Acuaporina
- AQP1:** Acuaporina 1
- AQP4:** Acuaporina 4
- AQP9:** Acuaporina 9
- ARM TOF:** Angiografía por resonancia magnética *Time of Flight*
- BNP:** Péptido natriurético tipo B
- CDC:** Citotoxicidad dependiente de complemento
- CEIC/CEIm:** Comité de ética de investigación clínica/Comité de ética de investigación con medicamentos
- CNP:** Péptido natriurético tipo C
- CNV:** Variación negativa contingente
- DAPC:** Complejo de glucoproteínas asociadas a la distrofina
- DM:** Difusividad media
- DNA:** Ácido desoxirribonucleico
- DTI:** Imágenes con tensor de difusión
- ECA:** enzima conversora de angiotensina
- EDTA:** Acido etilendiaminotetraacético
- EEG:** Electroencefalografía
- ELISA:** *Enzyme-linked immunosorbent assay*
- ENaC:** Canales epiteliales de sodio
- FA:** Anisotropía fraccional

- Fc:** Fragmento constante de la inmunoglobulina
- FRET:** *Fluorescent Resonant Energy Transfer*
- FSH:** Hormona foliculoestimulante
- GLP-1:** Péptido similar al glucagón tipo 1
- GWAS:** Estudios de asociación del genoma completo
- HCUV:** Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- HII:** Hipertensión intracraneal idiopática
- HIS:** Hipertensión intracraneal secundaria
- IBGM:** Instituto de Biología y Genética Molecular
- IL-1:** Interleucina-1
- IL-1 β :** Interleucina-1 beta
- IL-6:** Interleucina-6
- IL-8:** Interleucina-8
- ÍMC:** índice de masa corporal
- KASP:** *Kompetitive Allele-Specific PCR*
- LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- LH:** Hormona luteinizante
- MCP-1:** Proteína quimioatrayente de monocitos 1
- MMP-2:** Metaloproteinasas 2
- Na⁺/K⁺ ATPasa:** Bomba sodio potasio adenosina trifosfato sintasa
- NEAT1:** RNA largo no codificante inducible por estrógenos
- NPA:** Asparagina-Prolina-Alanina
- OAPs:** *Orthogonal arrays of particles*
- Ob:** Gen de la obesidad
- Ob-Rb:** Receptores gen de la obesidad
- OCT:** Tomografía de coherencia óptica
- OPG:** Osteoprotegerina
- PAI-1:** Inhibidor del activador del plasminógeno-1
- PCNVM:** Membrana neovascular coroidea peripapilar
- PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa

- PIC:** Presión intracraneal
- PVC:** Presión venosa central
- RANKL:** Ligando del receptor activador del factor nuclear kB
- RBP:** Proteína de unión al retinol
- RM:** Resonancia magnética
- RNA:** Ácido ribonucleico
- RNFL:** Capa de fibras nerviosas
- RT:** Capa de la retina
- SAHS:** Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- SAS:** Espacio subaracnoideo
- Sgk1:** Quinasa glucocorticoide tipo 1
- SNC:** Sistema nervioso central
- SNPs:** Polimorfismos de un solo nucleótido
- SOP:** Síndrome de ovario poliquístico
- SRF:** Líquido subretiniano
- SSR:** Hemorragia subretiniana
- Taq:** bacteria termófila *Thermus aquaticus*
- TC:** Tomografía computarizada
- TCE:** Traumatismo craneoencefálico
- TNF α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular

INTRODUCCIÓN



Hipertensión intracraneal idiopática

Definición

Se define la hipertensión intracraneal idiopática (HII) como una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por síntomas y signos derivados del aumento de presión intracraneal (PIC) en ausencia de lesiones ocupantes de espacio o hidrocefalia⁽¹⁻⁴⁾.

Historia

La primera descripción relacionada con la hipertensión intracraneal se atribuye a Quincke^(2,5) en 1897, autor de la técnica de la punción lumbar, ocurriendo este hecho poco después de que se introdujese en la práctica médica. Posteriormente, en 1904, se observó que el comportamiento de estos casos era similar a la patología tumoral recibiendo el nombre de *pseudotumor cerebri*. Pero no fue hasta 1937 cuando Dandy^(1,6) definió unos criterios bajo el epígrafe de “hipertensión intracraneal que semeja un tumor cerebral”. Foley^(2,5) acuñó el término de hipertensión intracraneal benigna en 1955 por el aumento de la PIC, pero en la década de 1980 se demostró una alta incidencia de pérdida visual grave y permanente con lo que Corbett^(5,7) en 1982 sustituyó el término de hipertensión intracraneal benigna, a la vez que se rechazaba el término de *pseudotumor* debido a las connotaciones potencialmente alarmantes que tiene para los pacientes⁽⁸⁾. En última instancia, fue nombrada como hipertensión intracraneal idiopática⁽⁹⁾, es decir, un aumento de la PIC sin una causa identificable y es el término actualmente utilizado. Sin embargo, el uso de determinados fármacos puede provocar un aumento de la PIC confundiendo con HII. La determinación de estos fármacos permitió clasificar estas formas como hipertensión intracraneal secundaria y reservar el término de HII sólo en aquellos casos en los que no se identifica un factor desencadenante. En 1985, Smith^(10,11) modificó los

criterios diagnósticos propuestos por Dandy. En 2002, Friedman⁽¹²⁾ realiza un incremento de los mismos con el fin de mejorar el diagnóstico de la HII.

Epidemiología

Epidemiológicamente, se trata de una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes, obesas y en edad fértil^(1-3,8,10-21), pudiendo afectar también a los hombres, en una proporción de 9:1^(3,19,20).

La incidencia en la población general es de 0,5-2 de cada 100.000 personas/año aumentando en las mujeres jóvenes con obesidad hasta 12-20 de cada 100.000 personas/año^(1,2,17,19,20,22). La prevalencia en hombres y en niños no está clara debido a la falta de estudios epidemiológicos⁽¹⁾. La edad de diagnóstico de la enfermedad oscila entre los 25 y 36 años⁽¹⁾.

Existen variaciones comparando con otros países. Por ejemplo, en Reino Unido, la incidencia es de 1,56/100.000 llegando a 12/100.000 en mujeres obesas⁽³⁾. En un estudio retrospectivo⁽¹⁾ con 428 pacientes realizado en Israel se determinó una incidencia de 2,02/100.000 por año en la población general aumentando a 5,49/100.000 en mujeres jóvenes obesas. Esto puede deberse a un aumento de la población afecta de esta enfermedad, a un incremento de estudios diagnósticos en estos países o a ambos.

Debido a la creciente epidemia de obesidad, la incidencia de HII ha aumentado en los últimos años y es probable que aumente en el futuro dado el incremento de peso de la población general^(3,8). La mayoría de los pacientes con HII sufren sobrepeso u obesidad y algunos experimentan un incremento de peso en los meses previos al diagnóstico⁽¹⁾. Un incremento del peso igual o mayor al 5%⁽²²⁾ implica un aumento del riesgo de padecer la enfermedad en las personas no obesas. La obesidad contribuye a un empeoramiento de la sintomatología en pacientes en los que la PIC ha sido tratada⁽²³⁾.

Los niños no presentan obesidad tan frecuentemente como las niñas⁽³⁾. La obesidad supone un incremento doble de la incidencia para niñas que, para niños, llegando entre los 12 y los 15 años a una relación 10,7/4,18⁽³⁾.

Fisiopatología

De etiología desconocida se han elaborado varias teorías de acuerdo con una fisiopatología no bien depurada. Se ha intentado explicar tanto por alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR), alteraciones hormonales en el encéfalo y alteraciones vasculares, sin descartar una interrelación entre todas ellas. (Fig. 1)

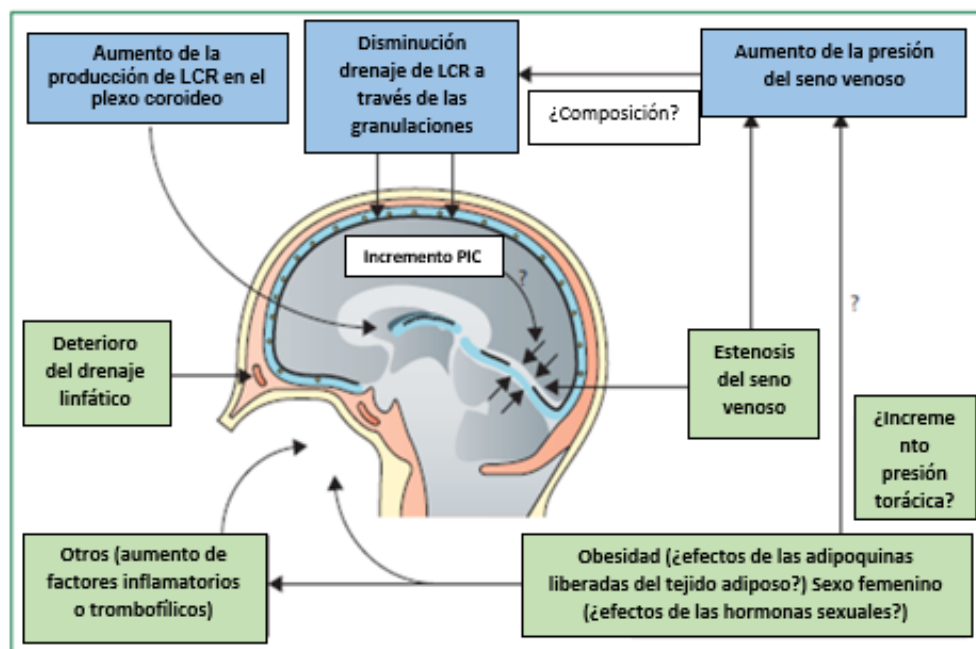


Figura 1: Esquema de la Fisiopatología de la HII (modificado de Markey et al.)⁽¹⁾

Alteraciones en el LCR

El LCR es un ultrafiltrado de plasma que se produce fundamentalmente en los plexos coroideos y circula por los ventrículos laterales, alcanzando el tercer ventrículo por los agujeros de Monro y el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio. Allí

abandona el espacio intraventricular para salir por los agujeros de Luschka (laterales) y Magendie (medial) accediendo a las cisternas y al saco dural espinal y por el óbex al conducto ependimario medular. La cisterna magna se continúa con el espacio subaracnoideo que rodea todo el encéfalo y la médula espinal, reabsorbiéndose a nivel de las granulaciones aracnoideas de *Paccioni* hacia los senos venosos que alberga la duramadre y desembocan directamente en el torrente sanguíneo.

El 10-30% del fluido proviene del líquido intersticial cerebral. Su volumen total en el adulto es de 100 a 150 ml y se generan unos 500 ml al día. El LCR se renueva cada 3 o 4 horas y en condiciones normales, su presión está en torno a 6 y 18 cm de H₂O. Las principales funciones del LCR son la protección mecánica ante los traumas actuando como amortiguador, la regulación del volumen a nivel intracraneal e intraespinal manteniendo una presión constante y el transporte de sustancias (nutrientes, sustancias neuromoduladoras).

Hipersecreción de LCR

Una de las teorías sobre el origen de la HII es el incremento de producción de LCR. Sobre este posible origen de la HII, los últimos estudios^(1,6,19,24) no han tenido resultados concluyentes al respecto. En el papiloma de los plexos coroideos se produce una hipersecreción de LCR dando lugar a hidrocefalia y aumento del tamaño de los ventrículos, sin embargo en la HII, el tamaño de los ventrículos es normal^(1,2). Esto se explicaría si el reparto del LCR se distribuyera por el espacio intersticial e intracelular de forma que el volumen a nivel celular no sea suficiente para alterar la vida de la célula mientras que el acúmulo general suponga un aumento de volumen.

Disminución de la absorción de LCR

Otra de las teorías sobre la patogénesis, sería la disminución de absorción de LCR a nivel de los senos venosos y vellosidades aracnoideas. La absorción de LCR depende del gradiente de presión entre el seno venoso y el espacio subaracnoideo. A diferencia de las hidrocefalias arreabsortivas donde existe una disminución de la reabsorción por falta de la funcionalidad, es posible que en la HII el normal funcionamiento de las vellosidades y su capacidad reabsortiva se vea superada por un exceso de LCR^(1,8,15,24).

Alteraciones vasculares

Estenosis de los senos transversos

Por definición, en la hipertensión intracraneal secundaria (HIS), hay una causa médica subyacente, como por ejemplo la trombosis del seno venoso o las fístulas venosas durales que originan el aumento de presión, mientras que en HII, esta causa es desconocida. Sin embargo, en gran parte de los pacientes con HII, las pruebas de neuroimagen muestran un estrechamiento de los senos venosos transversos.

En la población general, la hipoplasia del seno transversal unilateral se considera una variante de la normalidad. En el estudio de Tuncel et al.⁽¹⁶⁾ se detectó la presencia de hipoplasia del seno transversal en el 20% de los casos y laestenosis bilateral y focal se halló en el 41%.

Laestenosis del seno venoso transversal aumenta la presión venosa y esto obliga a eliminar más LCR a través de las granulaciones aracnoideas produciendo su hipertrofia. Estas granulaciones se sitúan próximas al seno transversal y al aumentar de tamaño lo ocuyen generando un circuito de retroalimentación positiva. Sin embargo, en pacientes conestenosis de ambos senos transversos se vio que al colocar un stent en uno de ellos se resolvía laestenosis del otro lo que hace pensar que es una consecuencia y no la causa.

El grado de esta estenosis no está relacionado con la clínica del paciente o con la presión del LCR^(1,3,15,16,19,25,26,27).

También se ha descrito que la estenosis del seno venoso provoca la aparición de microtrombos, en las proximidades de las vellosidades aracnoideas, que pueden impedir la absorción de LCR^(6,15,23).

En cuanto a las pruebas de imagen, en varios estudios^(25,28) se ha demostrado la estenosis del seno venoso hasta en el 90% de los pacientes con HII utilizando venografía por resonancia magnética.

La angiografía por resonancia magnética TOF (ARM TOF)^(25,27,28) ha sido la técnica más popular de venografía por resonancia magnética para la medición de los senos venosos hasta la fecha y poder seleccionar un stent adecuado en función del diámetro. Durst et al.⁽²⁹⁾ establecieron diferencias tanto en el diámetro, el área y el perímetro máximos en los senos venosos cerebrales en angioTC de pacientes con HII con respecto a las mediciones de los senos en la población general. Entre los hallazgos se encuentran un aumento del diámetro sinusal máximo, una estenosis limitante del flujo en el seno transversal distal a la vena de *Labbé* y la dilatación postestenótica del seno sigmoideo proximal. Estos hechos refuerzan el dato de que la prevalencia de estenosis del seno transversal bilateral en pacientes con HII está en torno al 23-93% en comparación con la población general donde se sitúa en el 5%.

Esta técnica presenta limitaciones como la pérdida de señal por los artefactos que ocurren en ciertas ubicaciones del sistema venoso debido al flujo en el plano y la turbulencia. Los senos sigmoideo y transversal están plagados de estos artefactos. De hecho, la región distal del seno transversal comúnmente se oscurecía ya fuera normal o estuviese estenosada.

Este problema se ha visto superado con la técnica ARM ATECO⁽²⁵⁾ que permite ver estas áreas artefactadas.

Factores trombóticos

En los pacientes con HII se ha observado una tendencia a la hipercoagulabilidad impulsada por la obesidad y por la existencia de un estado protrombótico. En el estudio de Sussman et al.⁽³⁰⁾ se identificaron anticuerpos antifosfolípidos en el 32% de los pacientes con HII y niveles elevados de fibrinógeno en el 26%. En el estudio de Kesler et al.⁽³¹⁾ se hallaron niveles elevados de los factores VIII, IX y XI, fibrinógeno y dímero D en pacientes con HII obesos en comparación con los no obesos, pero sólo el factor IX y el fibrinógeno se correlacionaron positivamente con el IMC.

Es posible que la microtrombosis pudiera bloquear las granulaciones aracnoideas o la circulación venosa distal impidiendo así el drenaje de LCR.

Los estudios de anticoagulación no se recomiendan a no ser que se demuestre en los pacientes con HII un coágulo cerebral en los senos venosos o antecedente de historia familiar previa de trombofilia⁽³²⁾.

Flujo arteriovenoso

Otra teoría se centra en las alteraciones en los flujos arteriovenosos que conllevan un aumento del flujo del LCR a través del foramen magnum y un aumento de la PIC. En el estudio de Capel et al.⁽³³⁾, se confirmó que los flujos del LCR y los flujos arteriovenosos están estrechamente relacionados. El flujo de LCR es la consecuencia de los cambios de volumen vascular en un ciclo cardíaco. El volumen intracraneal es estable durante un ciclo cardíaco. Un cambio de volumen en un compartimento intracraneal provoca un cambio opuesto en otro. Este flujo incrementado no se compensa de inmediato con un flujo venoso, sino que da como resultado un aumento del volumen del compartimento

vascular. En consecuencia, el LCR pasa de forma pasiva a través del foramen magnum desde los espacios subaracnoideos intracraneales hasta los espacios subaracnoideos espinales. Este fenómeno es secundario a las variaciones del volumen vascular y preserva parcialmente el volumen intracraneal. Por lo tanto, un aumento en la pulsatilidad del LCR durante un ciclo cardiaco es consecuencia de un aumento en las variaciones de volumen intracraneal. Aunque no se encontraron cambios significativos en los flujos arteriales y venosos, se demostró en el estudio que un pequeño cambio de fase del flujo venoso podría causar un aumento tanto en la pulsatilidad arteriovenosa como en la expansión cerebral durante el ciclo cardiaco. Este aumento del flujo arteriovenoso daría como resultado un aumento del flujo de LCR a través del foramen magnum y un aumento de la PIC.

Edema cerebral

Se ha sugerido que el edema cerebral es consecuencia del aumento de PIC aunque el edema generalizado está asociado con un nivel de conciencia disminuido, no apareciendo esto último en la HII⁽¹⁾. Sin embargo, la sensación de enlentecimiento o embotamiento si puede corresponder con ello.

Alteraciones hormonales

Obesidad

La actual pandemia de obesidad se ha asociado positivamente con el aumento de carga de enfermedad de la HII, de hecho, la obesidad es el fenotipo predominante en pacientes con HII^(34,35,36). El aumento de peso (entre 5-15%) es un factor de riesgo de desarrollo de HII en obesos y en no obesos⁽¹⁾. Newborg et al.⁽³⁷⁾ demostraron que la pérdida de peso estaba asociada con una mejoría de los síntomas incluido el papiledema. En un estudio realizado por Daniels et al.⁽³⁸⁾ se halló que un IMC más alto se asociaba con un riesgo cada vez mayor de HII así como que la ganancia dentro de los 12 meses previos

al inicio de los síntomas se asoció fuertemente con el desarrollo de HII. Estudios de cohorte prospectiva^(1,8,23) han demostrado que la reducción de peso mejora la PIC, el papiledema y la cefalea. Una teoría que explica la posible asociación entre la obesidad y la HII se ha basado en los efectos físicos del aumento de la masa abdominal, el aumento de la presión intratorácica y el aumento de la presión venosa^(2,8,23,32). El estudio de Sugerman et al.⁽³⁹⁾ sugiere que el aumento de la presión intraabdominal da lugar a un incremento de la presión del líquido pleural y cardiaco que impide el drenaje y retorno venoso cerebral. Sin embargo, no todos los pacientes obesos tienen HII.

La obesidad produce un estado inflamatorio corporal generalizado de bajo grado. El tejido adiposo, considerado como órgano endocrino, secreta una amplia variedad de proteínas que incluyen citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y hormonas. Cuando se activa el tejido adiposo, recluta a macrófagos que contribuyen a la producción de mediadores inflamatorios. Entre las citoquinas secretadas de manera más abundante se encuentran las adipocinas, la leptina y la adiponectina. En cuanto a las quimiocinas CC (o quimiocinas beta), se ha observado un aumento de CCL2 en el LCR de pacientes con HII, mientras que los niveles de CCL7 y CCL8 no se modificaron. Aunque el IMC de la cohorte de pacientes con HII fue significativamente mayor que la de los controles, por lo que estos hallazgos podrían ser representativos más bien de un perfil inflamatorio por la obesidad que de la propia enfermedad⁽³⁵⁾.

En el estudio de Ball et al.⁽⁴⁰⁾, se ha visto reflejado un aumento de las adipocinas y un aumento de la leptina en pacientes con HII, sobre todo en el LCR donde se mantuvo elevada pese al ajuste por edad, sexo e IMC.

Leptina

La leptina es una hormona de 16 kDa encargada, entre otras funciones, de la regulación del peso corporal y del apetito. Producto del gen Ob, tras cruzar la barrera hematoencefálica se une a los receptores Ob-Rb en los núcleos arcuato, ventromedial, paraventricular y dorsomedial del hipotálamo, produciendo sensación de saciedad a través de los neurotransmisores que entre ellos se incluye el neuropéptido Y. Cuando los niveles de leptina son elevados, manda señales al hipotálamo para disminuir el apetito e incrementar el gasto energético, dando lugar a una pérdida de peso^(1,32,41).

Por lo tanto, es posible que la desregulación de la señalización de la leptina puede conducir a un aumento de peso y, de hecho, existe evidencia de que la leptina guarda relación con la obesidad. En varios estudios de pacientes con HII^(34,35,41), se observaron niveles relativamente altos de leptina en el LCR. Se esperaría que los niveles altos de leptina en el LCR redujeran la saciedad y, en consecuencia, disminuyera el peso en pacientes con HII; sin embargo, estos pacientes son en su mayoría obesos. Debido a este hecho, se ha sugerido la posibilidad de resistencia a la leptina a nivel central, en concreto hipotalámico, apoyándose esta teoría aún más con el hecho de que el IMC se correlacionó con los niveles de leptina sérica y la leptina del LCR en la población control pero no sucedió en pacientes con HII^(34,35). También es interesante que la leptina sérica muestra dimorfismo sexual, con niveles más altos en las mujeres que en los hombres, tal como se describe en el estudio de Brabant et al.⁽⁴²⁾.

La leptina puede tener efectos positivos por la acción endocrina cuando es secretada por los adipocitos corporales, o por la acción autocrina-paracrina cuando lo es por los osteoblastos o células estromales, donde ejerce un importante papel sobre la diferenciación ósea hacia osteoblastos, fundamental en la formación ósea (minimizando una causa importante de la osteoporosis ligada con el envejecimiento), al tiempo que

inhibe la resorción ósea por sus acciones sobre la osteoprotegerina (OPG) -ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL)-. Los posibles efectos negativos de la leptina, relacionados por la acción hipotalámica, mediados por el neuropéptido Y o a través del receptor de la melanocortina, se minimizan en la obesidad por resistencia biológica a la leptina o dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica⁽⁴³⁾.

En cuanto al mecanismo de acción de la leptina, ésta actúa sobre la bomba Na^+/K^+ ATPasa⁽¹⁾. La leptina se transporta al plexo coroideo a través del receptor Ob-R. Niveles muy altos de leptina producen una disminución en el transporte de sodio (Na^+) por el transportador Na^+/K^+ ATPasa, lo que resulta en un movimiento reducido de agua a través de los canales de la acuaporina 1 (AQP1) a lo largo del gradiente osmótico. Sin embargo, niveles crónicamente altos de leptina tienen un efecto opuesto que resulta en un aumento del movimiento de Na^+ en el LCR, lo que incrementa el movimiento del agua en la misma dirección y eleva la PIC. (Fig. 2)

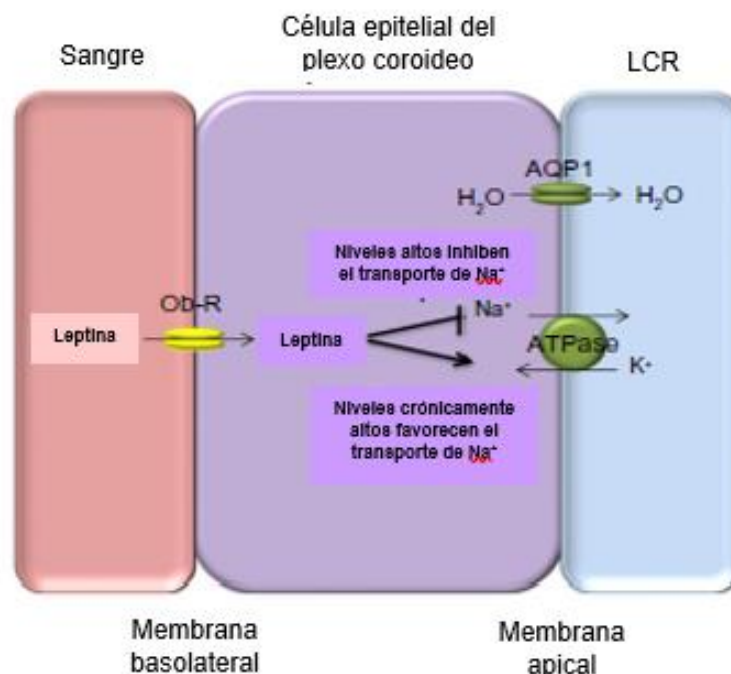


Figura 2: Papel de la leptina en la secreción de LCR (modificado de Markey et al.)⁽¹⁾

Los niveles de adiponectina, una adipocina con efectos aparentemente antagónicos a la leptina, se redujeron tanto en el LCR como en el suero en pacientes con HII en comparación con el grupo control, pero esto no alcanzó la significación estadística cuando se tuvo en cuenta el IMC. Así mismo, se observó que los niveles de citoquinas inflamatorias como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL-8), la interleucina-1 beta (IL-1 β), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), no diferían respecto a los pacientes control^(1,8,15,23,32,35,40,41,43).

Hormonas sexuales

Se ha descrito en el estudio de Donaldson et al.⁽⁴⁴⁾, una concentración mayor de estrona en pacientes con HII que en los pacientes control. Esta hormona puede aumentar la producción de LCR a través de la estimulación del plexo coroideo. Sin embargo, este estudio presentaba limitaciones en cuanto al tamaño reducido de la muestra, en que más de la mitad de los pacientes eran varones y que además el ciclo menstrual de las mujeres que participaban no se tuvo en cuenta.

En el estudio de Toscano et al.⁽⁴⁵⁾ se describió una elevación del estrógeno en el LCR y una reducción de la androstenediona en pacientes con HII. Sin embargo, estos cambios no se observaron en el plasma, sugiriendo un posible metabolismo esteroideo alterado a nivel cerebral.

El estudio de Klein et al.⁽⁴⁶⁾ evaluó el perfil hormonal de pacientes mujeres con HII y no demostró diferencias en los niveles de estradiol, hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) o prolactina. Si mostró niveles elevados de andrógenos, incluyendo testosterona y androstenediona en pacientes de inicio juvenil (25 años) con HII.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas con una amplia gama de funciones en el cuerpo humano, incluidos efectos en el sistema inmunitario, en la cicatrización de heridas, en la gluconeogénesis y lipólisis, en el desarrollo fetal y en la maduración del SNC. El glucocorticoide predominante producido por las glándulas suprarrenales humanas es el cortisol. Los niveles sistémicos de cortisol están regulados por el sistema de retroalimentación hipotalámico-hipófisis-adrenal^(32,35). Sin embargo, a nivel celular específico, la disponibilidad de cortisol activo está regulada por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD). La 11 β -HSD es una enzima intracelular implicada en la conversión bidireccional de glucocorticoides celulares. Recientemente, ha aumentado el interés con respecto a la 11 β -HSD tipo 1 (11 β -HSD1) que se encarga de la transformación de la cortisona en cortisol activo. El papel de esta enzima se ha convertido en un foco de investigación en enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico o la obesidad. La actividad y la expresión de la 11 β -HSD1 son especialmente altas en el tejido adiposo, pero también lo son en el tejido hepático, en el cerebro, en particular el cerebelo, la neocorteza, el hipocampo, el plexo coroideo y las granulaciones aracnoideas. En la HII, los metabolitos urinarios de la 11 β -HSD1 disminuyen significativamente con la pérdida de peso. Así mismo, la actividad de esta enzima se asocia con una disminución significativa de la PIC y con un incremento del cortisol local en el LCR en pacientes con pérdida de peso asociada^(1,2,32,35).

11 β -HSD1

En la obesidad, los niveles de cortisol en sangre son normales, pero aumenta la expresión y la actividad de la 11 β -HSD1 en la grasa subcutánea. La actividad de 11 β -HSD1, medida por los metabolitos del cortisol urinario, también está alterada en la obesidad. En el estudio de Sinclair et al.⁽⁴⁷⁾, en los pacientes con HII que siguieron una

dieta baja en calorías, los niveles de cortisol sistémico se mantuvieron dentro de los valores normales pero los metabolitos de cortisol urinario disminuyeron de forma estadísticamente significativa ($p=0.001$) y la actividad de la 11β -HSD1 se redujo significativamente en correlación con una caída en la PIC de 8 cm de H_2O ($p=0,001$). Además de la pérdida de peso, también mejoraron el papiledema y las cefaleas.

En la célula epitelial del plexo coroideo, la cortisona se convierte en cortisol por la 11β -HSD1. A su vez, el cortisol se une al receptor de glucocorticoides o al receptor mineralocorticoide. La activación de estos receptores pone en funcionamiento factores de transcripción como la quinasa glucocorticoide tipo 1 (sgk1) que regula al alza la Na^+/K^+ ATPasa y los canales epiteliales de sodio (ENaC). El transporte de sodio crea un gradiente osmótico que conduce el agua al LCR a través de la AQP1. (Fig. 3)

Según esta teoría, la inhibición selectiva de la 11β -HSD1 también podría ser efectiva para reducir la PIC al disminuir la secreción de LCR en el plexo coroideo a través de la inactivación de la ruta de señalización de glucocorticoides. Se evaluó un inhibidor no selectivo de la 11β -HSD, carbenoxolona⁽³²⁾, para la reducción de la hipertensión ocular al presentar el epitelio ciliar ocular el mismo origen embriológico y un mecanismo análogo para la secreción de fluidos que el plexo coroideo. También se ha utilizado experimentalmente como inhibidor el ácido glicirretínico⁽⁴⁸⁾ y el AZD4017^(2,32). Existen en la actualidad varios ensayos clínicos para probar el papel de la AZD4017 en la disminución de la PIC. (Fig.3)

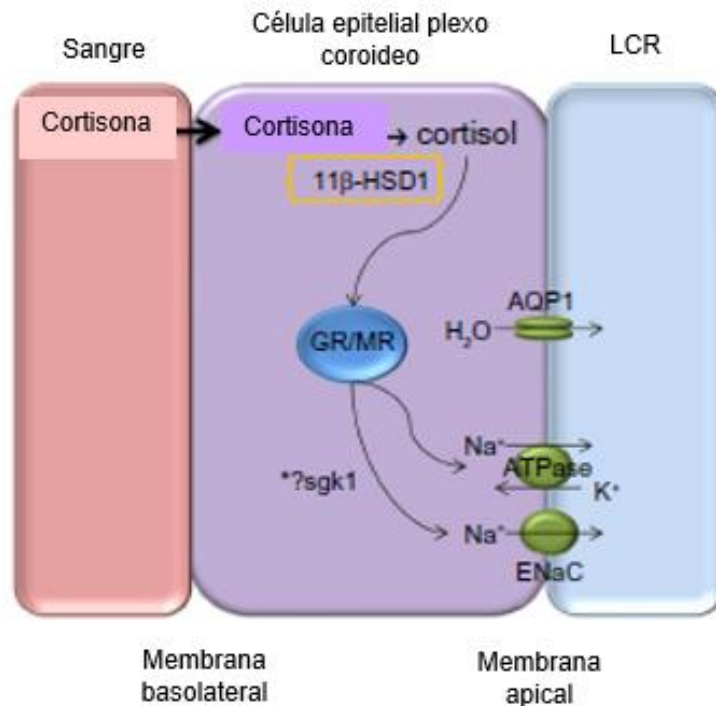


Figura 3: Mecanismo de secreción de LCR a través de vía de señalización de glucocorticoides (modificado de Markey et al.)⁽⁴⁸⁾

Agonistas de la GLP-1

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es un péptido intestinal secretado por el intestino delgado distal en respuesta a la ingesta de alimentos y es sintetizado en las neuronas del núcleo del tracto solitario. Estimula la secreción de insulina dependiente de la glucosa e inhibe la liberación de glucagón, disminuyendo la glucemia y promoviendo la saciedad y la pérdida de peso. Los agonistas de GLP-1 están actualmente siendo utilizados para el tratamiento de la diabetes y la obesidad. Además, los agonistas de la GLP-1 tienen efectos sobre el túbulo proximal renal secretando sodio, reduciendo la reabsorción de este ion al torrente sanguíneo e incrementando la diuresis. En el cerebro, la secreción de LCR por las células epiteliales del plexo coroideo también es impulsado por el movimiento neto de Na⁺ de la sangre a los ventrículos cerebrales. La localización

del receptor en el plexo coroideo sugiere que el agonista de GLP-1 puede ser capaz de modular el transporte de sodio y, por tanto, la producción de LCR. Recientemente, se demostró que exendina-4, que es un agonista del receptor GLP-1, también conocido como Exenatida, reduce la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa. En un estudio⁽⁴⁹⁾ la exendina-4 redujo drásticamente la PIC en roedores con aumento de la PIC.

Genética

Algunos investigadores han sugerido un componente hereditario en la HII. En un estudio realizado por Kuehn et al.⁽⁵⁰⁾, el 5% de los pacientes incluidos presentaba algún otro miembro de la familia con HII y además otros pacientes tenían un gemelo que presentaba la enfermedad. Tras analizar el DNA de 165 pacientes y 123 controles, no identificaron un único gen que pudiera causar la enfermedad, sino que parecía más probable que pudiese tratarse de una etiología multifactorial donde varias mutaciones en diferentes genes interviniesen o bien se produjese en numerosos alelos del mismo gen y estuvieran también implicados factores ambientales. Sin embargo, detectaron loci en los cromosomas 5, 13 y 14 que resultaron altamente sugestivos de asociación con HII. Cada uno de estos loci contiene múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), lo que refuerza la teoría de una asociación de estas regiones a pesar del hecho de que no se alcanzara la significación estadística de todo el genoma. El locus en el cromosoma 5 no se encuentra cerca de genes conocidos, pero los situados en los cromosomas 13 y 14 se encuentran dentro de los genes LINC00359 y FOXN3, respectivamente. LINC00359 es un RNA no codificante largo y aunque se desconoce su función precisa, los RNA no codificantes largos a menudo están implicados en la regulación pretraduccional y postraduccional de la expresión génica y pueden afectar en la actividad de múltiples genes. FOXN3 es un factor de transcripción con un papel en el desarrollo craneofacial y se expresa en una gran variedad de tejidos, incluido el cerebro. Las variantes en este gen

también se han asociado con la glucemia basal alterada y con la regulación de la utilización de glucosa por parte de los hepatocitos. Además, FOXN3 también forma un complejo con un RNA largo no codificante inducible por estrógenos (NEAT1) para regular la síntesis del receptor de estrógeno alfa como mecanismo de retroalimentación.

Hasta donde sabemos, estos loci no se superponen con los identificados previamente en otros estudios de GWAS (estudios de asociación del genoma completo) que examinan las contribuciones genéticas a las condiciones comórbidas con HII, como cefalea u obesidad. Son necesarios sin embargo la realización de los estudios de asociación genética que utilizan cohortes independientes de pacientes y, específicamente a los loci identificados en estos estudios, para confirmar estos hallazgos.

Acuaporinas 1 y 4

Varios estudios han intentado establecer una relación entre las acuaporinas (AQP) y la patogénesis de la HII. Las acuaporinas son una familia de proteínas integrales de membrana que facilitan el transporte rápido y altamente selectivo de moléculas de agua a través de las membranas plasmáticas celulares. Existen 14 tipos, de los cuales 8 transportan exclusivamente agua y el resto, las acuagliceroporinas, también glicerol y otros pequeños solutos polares. Todas poseen una estructura molecular común y las mutaciones en sus genes dan lugar a procesos fisiopatológicos conocidos como, por ejemplo, la neuromielitis óptica. In vivo, se han identificado en las células cerebrales tres acuaporinas: la AQP1, la AQP4 y la AQP9⁽⁵¹⁾. El gen de la AQP1 se localiza en el brazo corto del cromosoma 7 mientras que el de la AQP4 en el cromosoma 8^(1,8,52-54). El gen de la AQP4 tiene aproximadamente 13700 pb de tamaño y contiene 5 exones.

La AQP1 participa en la formación del líquido cefalorraquídeo y se encuentra presente en altas concentraciones en la membrana plasmática de las células epiteliales del plexo

coroideo, tercer y cuatro ventrículos. También se localiza en las células endoteliales vasculares de todo el organismo, pero está ausente en el endotelio cerebrovascular a excepción de los órganos circunventriculares entre los que se encuentran la eminencia media, la cresta supraóptica, el órgano subcomisural, el órgano subforminal, el área postrema, los plexos coroideos, la glándula pineal y la neurohipófisis. La AQP4 es la más abundante de las tres, hallándose principalmente en los podocitos astrocitarios y cuya función es controlar los movimientos de agua en el cerebro, se piensa que también está implicada en la formación del edema cerebral, migración astrocitaria, actividad neuronal y adhesión entre astrocitos y células endoteliales. A la AQP9 se le atribuye una implicación en procesos energéticos metabólicos que facilitarían la difusión del lactato de los astrocitos a las neuronas y participarían también en el aclaramiento del exceso de lactato en condiciones patológicas.

La acuaporina 4⁽⁵²⁻⁵⁶⁾ se dispone en la membrana plasmática en forma de tetrámeros. Cada monómero que lo conforma es de 30kDa, tienen seis dominios helicoidales transmembrana que rodean un poro, que contiene los residuos de Asparagina-Prolina-Alanina (NPA) y tiene un diámetro de 2,8Å, el cual es menos estrecho en las acuaporinas 3,7 y 9 (3,4Å) siendo éstas además transportadoras de glicerol. La gran selectividad por el agua a parte de deberse a la estrechez del poro se debe también a la carga positiva de un residuo de Arg donde existe un estrechamiento de la proteína que impide el paso de cationes junto con los dipolos eléctricos formados por las hélices cortas de los bucles que proporcionan cargas positivas que repelen cualquier protón que haya podido escaparse a través del poro (Fig.4). Existen dos isoformas⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ de la AQP4, M1 o AQP4a que tiene 323 aminoácidos y no da lugar a OAPs (del inglés *orthogonal arrays of particles*) o matrices que se visualizan mediante microscopía electrónica de criofractura como conjuntos ensamblados de partículas. La isoforma M23 o AQP4c posee 301 aminoácidos

y en cambio, si forma OAPs. Ambas isoformas presentan una permeabilidad al agua similar. Es posible que existan isoformas menores adicionales en algunas especies⁽⁵²⁾. Los monómeros AQP4 pueden estar formados de las isoformas M1 o M23 dando lugar a homotetrámeros o bien heterotetrámeros cuando se produce la combinación de ambos⁽⁵⁵⁾. Parece ser que la formación de OAPs se produce a través de asociaciones intermoleculares N-terminales entre moléculas M23, las cuales no aparecen en la isoforma M1 por la diferencia de residuos de aminoácidos. Su concentración en las membranas podocitarias está en torno a las 500-600/ μm^2 . Asimismo, la proporción M1/M23 en un OAP determina el tamaño de este (mayor tamaño a mayor proporción de M23). Aunque el significado biológico de las OAPs no se comprende completamente, existe evidencia de que las OAPs pequeñas y móviles facilitan la migración de los astrocitos, mientras que las OAP más grandes y menos móviles están involucradas en la polarización de la AQP4 a los podocitos de los astrocitos a través de interacciones con proteínas de anclaje, incluyendo α -sintrofina y el complejo distroglicano. Su función, aunque aún en estudio, parece ser la de aumentar la permeabilidad al agua, mejorar la adhesión celular, participar en la toxicidad del complemento (se unen a C1q) y formar parte en la fisiopatología de la neuromielitis óptica. Los autoanticuerpos anti-AQP4 de inmunoglobulina G (IgG) van dirigidos contra esta proteína⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

La AQP4 mantiene una distribución polarizada en las membranas^(52,54,55,56) y se encuentra en altas concentraciones en los podocitos astrocitarios en el compartimento adluminal. Esta elevada concentración se debe a varios mecanismos de anclaje, entre ellos a su interacción con el complejo de glucoproteínas asociadas a la distrofina (DAPC) como la α -sintrofina, α -distrobrevina y α -distroglicano. Actualmente se conoce que déficits en distrofina muestra un pool de AQP4 reducido.

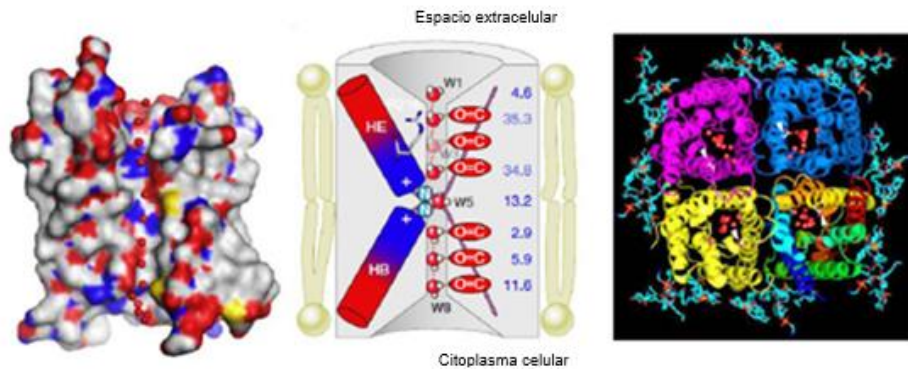


Figura 4: Distintos aspectos de la estructura de la AQP4 (modificado de Nagelhus et al.)⁽⁵⁴⁾

Se ha intentado relacionar la etiología de la enfermedad con variantes genéticas de la AQP4, incluidos SNPs. En varios estudios^(1,2,8) se ha descrito una reducción en el LCR de pacientes con HII de la AQP4. Kerty et al.⁽⁵⁷⁾, utilizó una cohorte noruega y analizó la expresión génica de los SNPs y los mecanismos responsables de la regulación post-transcripcional, no encontrando una asociación estadísticamente significativa. Esto fue atribuido, en gran medida, al limitado tamaño de la muestra (n=28). Tampoco halló resultados significativos en su estudio Friedman et al.⁽⁵⁸⁾. Este consistía en demostrar la presencia de anticuerpos anti-AQP4 en el LCR de pacientes con HII. Si obtuvieron resultados significativos en relación a la participación de la AQP1 en el peso, Stiebel-Kalish et al.⁽⁵⁹⁾ demostrando que la deficiencia en AQP1 está asociada a un fallo en la ganancia de peso ya que los ratones *knockout* AQP1 que fueron alimentados con una dieta al 50% de materia grasa, sólo aumentaron un 4% su peso en comparación con los ratones de tipo salvaje que lo hicieron en un 46%. Otros estudios⁽²⁾ con AQP1 han encontrado que la acetazolamida disminuye su expresión, mientras que los esteroides y los retinoides la incrementan.

Alteraciones en el metabolismo de la vitamina A y sus metabolitos

La vitamina A, alteraciones en su metabolismo y el retinol se han asociado a un aumento de la PIC^(1,2,10). La reducción de la proteína de unión al retinol (RBP), encargada del transporte de la vitamina A, se ha detectado en el LCR de pacientes con HII⁽⁶⁴⁾. En el estudio de Libien et al.⁽⁶⁵⁾, compararon los niveles de los metabolitos de la vitamina A en sangre y en LCR de pacientes con HII versus controles obesos durante un período de 6 meses no mostrando diferencias en los niveles del LCR, excepto en aquellos pacientes tratados con acetazolamida, que tenían niveles más altos. Esto sugiere que la acetazolamida puede tener un efecto directo sobre los niveles de retinoides, pero aún no se ha observado ningún efecto tóxico directo del aumento de los niveles de vitaminas en pacientes con HII.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar pero genéticamente distintas. El péptido tipo C (CNP)⁽²⁾ es de origen endotelial, contiene 22 aminoácidos y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos en el músculo liso vascular. Tiene una acción local en los vasos sanguíneos y en el interior de los órganos donde se produce. La estructura y las propiedades fisiológicas del CNP son similares a las de las hormonas cardiacas péptido natriurético atrial (ANP) y péptido natriurético tipo B (BNP). En el estudio de Skau et al.⁽⁶⁶⁾, se describieron niveles elevados de CNP en pacientes con HII, lo que podía sugerir una disfunción a nivel endotelial.

Patologías relacionadas

Malformación de Chiari tipo I

La malformación de Chiari tipo I es el descenso amigdalario superior a 5 mm por debajo del foramen magnum sin afectar al tronco encefálico^(60,61).

Esta patología afecta predominantemente a mujeres que presentan hasta 3 veces más de predisposición que los hombres, y se asocia a siringomielia hasta en un 40% de los casos⁽⁶⁰⁾. A diferencia de la HII, donde los pacientes son típicamente obesos, en el Chiari I suelen presentar con frecuencia un IMC normal⁽⁶²⁾. La edad típica en la que se presenta el Chiari tipo I oscila entre los 20 y 30 años aunque se han descrito casos de pacientes de mayor edad⁽⁶²⁾.

La sintomatología podría pasar desapercibida porque los pacientes consultan por síntomas insidiosos y progresivos como cefaleas, cervicalgias, vértigos o tinnitus^(60,61). El síntoma más común es el dolor de cabeza, como en la HII⁽⁶¹⁾. A diferencia de ésta, presenta ventriculomegalia significativa en pruebas de imagen⁽⁶²⁾. La presentación de cefalea y papiledema en un paciente con malformación de Chiari tipo I, es indicativo de diagnóstico de sospecha de HII aunque es necesario hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías tales como tumores, hemorragias subcaracnoideas, hematomas subdurales o neuropatías ópticas⁽⁶⁰⁾.

La incidencia global de HII y Chiari tipo I es del 1.3% que aumenta al 2.7% en pacientes con diagnóstico a través de resonancia magnética ya que permite detectar hasta un tercio de los pacientes que son asintomáticos⁽⁶¹⁾.

Según los estudios de Lancione y Kosmorsky⁽⁶³⁾, los síntomas de HII en un paciente con una punción lumbar con presión de apertura del LCR normal debe hacer sospechar la existencia de una malformación de Chiari tipo I con una historia previa de múltiples revisiones de la derivación lumboperitoneal.

Anemia

Se ha intentado establecer una relación entre la aparición de anemia y de HII en mujeres jóvenes. Se ha descrito que el tratamiento de la anemia mejora la PIC en algunos pacientes con HII, sin embargo, no se ha demostrado si esta relación es significativa⁽¹⁾.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS)

El SAHS se ha descrito en pacientes con HII, principalmente en varones. La hipoxia e hipercapnia nocturnas podrían ser causa de vasodilatación cerebral e incremento del flujo sanguíneo. La vasodilatación cerebral junto al incremento de la presión venosa central (PVC) secundaria al incremento de la presión intratorácica, podría explicar el aumento de los niveles de la PIC. Sin embargo, en una cohorte de pacientes con SAHS⁽¹⁾, el papiledema, que es un marcador de incremento de la PIC, no estaba presente. También la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de SAHS, pero su existencia junto con la HII puede ser una simple coincidencia, porque muchos pacientes con HII no padecen SAHS^(1,32).

Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad común en mujeres jóvenes afectando en torno a un 4-8% y que se caracteriza por hirsutismo, irregularidades menstruales, infertilidad e hiperandrogenismo. El 44% de las pacientes son obesas. Y entre el 57 y 64% de las mujeres con HII padecen también SOP. Sin embargo, la relación entre estas dos enfermedades aún no está establecida, ya que estos estudios no compararon cohortes emparejadas por edad e IMC y en consecuencia, esto podría ser resultado de una asociación casual^(1,14,34,35).

Hiper e hipoandrogenismo

En el estudio de Klein et al.⁽⁴⁶⁾ se describe que el exceso de andrógenos puede estar asociado con un inicio más precoz de la HII, pero no se correlacionó con el IMC, el índice cintura-cadera o la duración de la HII.

En los estudios de Schiffer et al.⁽⁶⁷⁾ y de Escobar-Morreale et al.⁽⁶⁸⁾ se ha visto que los hombres que presentan deficiencia de andrógenos pueden presentar mayor riesgo de HII. Sugieren que puede existir una asociación dimórfica⁽³⁵⁾ en la que la deficiencia de andrógenos en varones y el exceso de andrógenos en mujeres pudiera aumentar el riesgo de HII. Aunque esta relación se asocia con la obesidad abdominal y podría ser el detonante de la HII, hay que tener en cuenta que el hipogonadismo grave, con niveles bajos de andrógenos, puede ocurrir independientemente de la obesidad. Existe un número limitado de estudios que utilizan estrógenos y progestágenos. (Fig. 5)

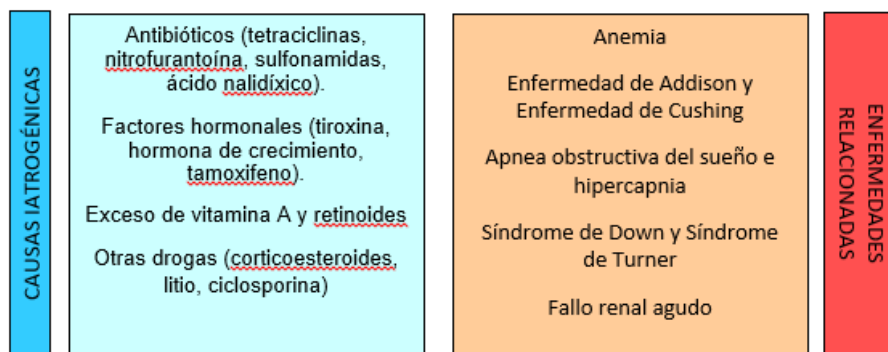


Figura 5: Causas iatrogénicas y enfermedades relacionadas con el aumento de la PIC.

Clínica

La presentación clínica de la HII es muy variable por lo que puede dificultar su diagnóstico.

Cefalea

La cefalea es el síntoma más común de la HII y la padecen alrededor del 75-94% de los pacientes. Las características son variables y no siempre cumple los criterios típicos de la cefalea por hipertensión intracraneal. Los pacientes frecuentemente la describen como pulsátil, de localización holocraneal o frontoorbitaria, que empeora lentamente a lo largo del tiempo y es de mayor intensidad por las mañanas, asociada a náuseas o vómitos, fotofobia y fonofobia, por lo que se puede confundir con facilidad con una cefalea de tipo migrañoso. Suele empeorar con las maniobras de Valsalva y aumentar de intensidad al inclinarse hacia delante. Es un síntoma más habitual en mujeres que en hombres. Los pacientes con HII tienen el riesgo de padecer como complicación añadida, una cefalea secundaria al uso excesivo de medicación debido a un uso continuo de analgésicos. Además, medicamentos para tratar la cefalea como los antitricíclicos pueden causar un aumento de peso en el paciente y dificultar la pérdida de peso corporal^(1-3,9,10,13-22,69,70).

En el estudio de Lim et al.⁽⁷¹⁾ se describió un alto porcentaje, en torno al 29%, de pacientes sin presentar cefalea entre sus síntomas (58.3% mujeres y 41.7% hombres). Comparando los pacientes con y sin cefalea, se dedujo que los pacientes sin cefalea eran más jóvenes y presentaban un IMC menor, mientras que la presión de salida del LCR fue similar en ambos grupos. Se piensa que estas diferencias pueden estar causadas por diferencias en la complianza ventricular y por la duración del espacio de tiempo en el que está elevada la PIC. En mujeres se piensa que podría ser más frecuente debido también a los factores hormonales asociados.

Síntomas visuales

Entre el 68-72% de los pacientes con HII presentan episodios de amaurosis transitoria ya sean unilaterales o bilaterales que consisten en una pérdida de menos de 60 segundos de visión desencadenándose sobre todo al realizar cambios posturales, mirar hacia arriba o con las maniobras de Valsalva. No son específicos del papiledema. Se consideran producto de la isquemia en la cabeza del nervio óptico sin correlacionarse a pesar de ello, con un aumento de la gravedad o con la probabilidad de pérdida visual permanente pero si con un estadio más avanzado de la enfermedad^(1-3,9,10,13,15-18,21,69,70).

En el estudio de Bruce et al.⁽⁷²⁾ fueron más graves los síntomas visuales en pacientes varones que en las mujeres (35% vs 20%).

La pérdida visual grave debido a atrofia óptica o membrana neovascular coroidea peripapilar (PCNVM) tiene una incidencia de 0.5% con un curso benigno en la mayoría de los pacientes y puede regresar espontáneamente. Sin embargo, se puede producir una pérdida visual grave si la fovea está afectada por el líquido subretiniano (SRF) o por la hemorragia subretiniana (SSR). En el estudio de Kumar et al.⁽⁷³⁾ se trató la PCNVM con tres inyecciones de ranibizumab intravítreo sin recurrencia a los 6 meses de seguimiento. Se ha postulado que la hipoxia creada debido a la inflamación axonal promueve la angiogénesis que conduce a la formación de la membrana neovascular. Se sabe que estas membranas neovasculares regresan espontáneamente en la mayoría de los casos.

Papiledema

El deterioro del flujo axoplásmico, secundario al aumento de la PIC y al aumento de la presión perineural, causa inflamación del disco óptico o papiledema^(1,3,4,8,10,14,16-19,21,36,70). Es una característica distintiva de la HII y un criterio diagnóstico principal. Es tan frecuente en la HII que se debe pensar en otro diagnóstico alternativo si las papilas

ópticas son normales, aunque hoy en día se han descrito casos de pacientes con HII sin papiledema. En la mayoría de los casos es bilateral y simétrico, aunque se ha informado de casos de papiledema asimétrico o unilateral en aproximadamente el 5% de los casos.

En algunos pacientes se les diagnostica de papiledema después de un fondo de ojo realizado de forma rutinaria. En estos casos, se debe medir la presión arterial para descartar la existencia de hipertensión arterial maligna. El examen oftalmológico completo y la evaluación de la función visual son cruciales, incluyendo la medición de la agudeza visual, la visión del color, el examen de la pupila, movimientos oculares, campos visuales y un fondo de ojo, para evaluar la cabeza del nervio óptico y los hallazgos maculares, así como para excluir una patología ocular que cause inflamación bilateral del disco. Sin embargo, la evaluación oftalmoscópica del papiledema es subjetiva, cualitativa y puede reflejar la variabilidad interobservador⁽³⁶⁾.

El riesgo de alteración de la agudeza visual aumenta a medida que aumenta la duración del edema. Si no se diagnostica a tiempo, se puede producir isquemia con atrofia del nervio óptico dando lugar a una pérdida visual permanente^(1,3,4,8,10,14,16-19,21,36,70). La enfermedad fulminante se define como la pérdida de visión en menos de 4 semanas desde el inicio de los síntomas y ocurre en muy pocos pacientes⁽¹³⁾. La cuantía de la pérdida visual no puede predecirse a partir del grado de papiledema porque el papiledema puede disminuir debido a la apoptosis de las fibras nerviosas axonales^(4,18,61).

Las características del papiledema⁽³⁶⁾ incluyen hiperemia inicial del disco, borrosidad del margen del disco, elevación del disco con halo peripapilar y oscurecimiento de los vasos principales. La visión del color y la sensibilidad al contraste también pueden verse afectadas. En el papiledema severo y en casos avanzados⁽³⁶⁾, los vasos retinianos que cruzan el borde del disco y que recubren el disco óptico están ocultos por la capa de fibras

nerviosas edematosas, no ocurriendo esto en las hemorragias retinianas. Además, pueden existir exudados y afectación macular. (Fig.6)

Se han descrito algunas características del papiledema en la resonancia del nervio óptico como el aplanamiento del globo y la protrusión de la cabeza del nervio óptico⁽³⁶⁾. Estos cambios pueden persistir pese a la resolución del papiledema y de la normalización de la PIC.

Se piensa que el desarrollo del papiledema depende de la transmisión de la PIC elevada a través del espacio subaracnoideo (SAS) a la lámina cribosa con el consiguiente daño al transporte axonal. Esta teoría⁽⁷⁴⁾ asume una circulación libre de LCR a través del canal óptico entre el SAS intracraneal y el SAS orbitario del nervio óptico. El estudio de Pircher et al.⁽⁷⁴⁾ utiliza la cisternografía por TC para evaluar la dinámica del LCR a lo largo de todo el nervio óptico en 16 pacientes con antecedentes de HII y papiledema y en 12 pacientes control sin elevación de la PIC y sin papiledema. Las mediciones demostraron una reducción significativa de las concentraciones de LCR dentro de los segmentos del nervio óptico intraorbitario en pacientes con HII en comparación con los controles sugiriendo que una posible alteración de la dinámica del LCR podría estar involucrada en la fisiopatología del daño del nervio óptico en el papiledema en la HII.

El aumento de la PIC por sí sola no parece ser la causa de todos los casos de edema del disco óptico. Otros factores como los efectos directos de la presión sobre el nervio óptico y la composición del LCR alrededor del nervio, pueden contribuir al desarrollo del papiledema al producir un medio tóxico que daña los componentes astrocíticos y neuronales del nervio⁽³⁶⁾.

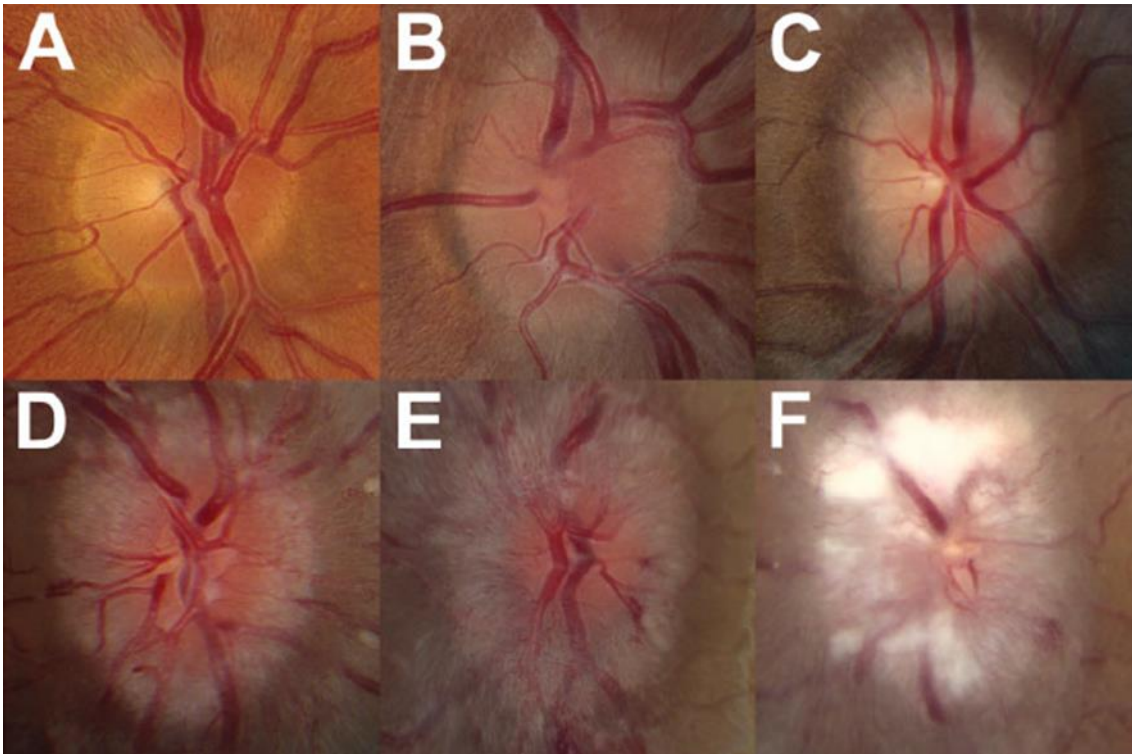


Figura 6: Formación papiledema (tomado de Bidot et al.)⁽⁹⁾. La escala de Lars Frisén clasifica el papiledema en cinco grados. Grado 0: papila óptica normal. Grado 1: bordes nasales de la papila óptica mal definidos, halo grisáceo en la circunferencia de la papila. Grado 2: grado 1 más elevación de la circunferencia nasal de la papila, borramiento de los bordes temporales y un halo grisáceo en toda la circunferencia de la papila. Grado 3: grado 2 más elevación de la circunferencia temporal, aumento del diámetro de la papila óptica, oscurecimiento de los vasos que emergen de la papila y aumento del halo peripapilar. Grado 4: grado 3 más elevación de toda la papila, obliteración de la copa óptica, oscurecimiento de un segmento de la arteria o vena central de la retina. Grado 5: Grave grado de edema con oscurecimiento de todos los vasos en el disco.

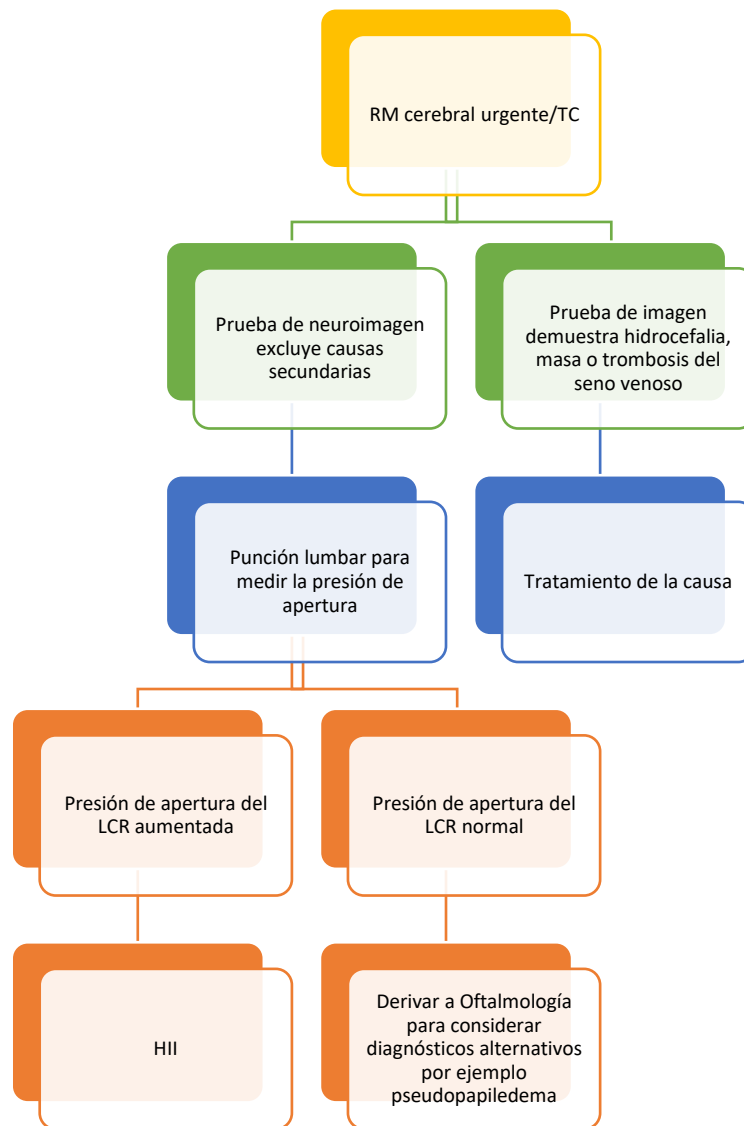


Figura 7: Actuación ante el paciente con diagnóstico de papiledema (modificado de Wilkinson T et al.)⁽³⁾

Fístulas espontáneas de LCR

La fístula espontánea de LCR es una afección poco frecuente, con una incidencia estimada en 0,25 por 100.000. De forma clásica se dividen en traumáticas y no traumáticas o espontáneas. Existen cada vez más publicaciones que consideran a la HII

como una causa más de las fistulas espontáneas. Su presentación clínica varía según su origen, otoliquorra en las que afectan al *tegmen tympani*, además de incrementar la posibilidad de pérdida de audición o rinoliquorra en las que afectan a la lámina cribosa. Para saber si se trata realmente de LCR, se recoge y se solicita la actividad de la β 2-transferrina (isoforma de la transferrina que se encuentra casi exclusivamente en el LCR). Independientemente de su origen, la cefalea por hipotensión licuoral suele ser una constante en ambos casos pudiéndose acompañarse de mareo o crisis epilépticas e incluso pseudomeningoceles. La presencia de meningitis no es frecuente, pero tampoco inusual. Fiebre y signos de irritación meníngea como rigidez de nuca o maniobras de Kernig y Brudzinski positivas son signos de alerta. Esta sintomatología es muy distinta a la clásica de la HII. Sin embargo, determinaciones de la presión intracraneal (PIC) tras la resolución de la fistula han demostrado un incremento por encima de 25 cm de H₂O que, en la región del hueso temporal, en las fistula óticas reparadas, puede ser tan solo de 20 cm de H₂O, lo que corresponde con una PIC aumentada. Por otra parte, la presencia de obesidad se ha asociado con las fístulas espontáneas, hasta el punto de que la corrección del peso ha facilitado su cierre, sin olvidar que la obesidad es una característica de la HII, lo que les hace tener un punto en común^(1,9).

Otros síntomas

El *tinnitus* o acúfeno^(1-3,9,10,13,15,19,75) es un síntoma comúnmente asociado a HII que puede tener un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Se estima que entre un 52 y un 60% de los pacientes con HII, padecen *tinnitus* de tipo pulsátil, percibido tanto por el paciente como el médico en la exploración física y suelen ser unilaterales. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con HII padecen *tinnitus* de tipo no pulsátil en los que el zumbido es solamente percibido por el paciente y en este caso, suelen ser bilaterales y fluctuantes en el tiempo. Estas cifras son mayores que las observadas en la

población general donde suele presentarse en alrededor un 10-15%, lo que sugiere que el aumento de la PIC puede tener un papel en el desarrollo del *tinnitus* en la HII.

Otros pacientes presentan alteraciones en los pares craneales, siendo la parálisis del VI par la más frecuente dando lugar a diplopía horizontal presente en el 30% de los pacientes. Más raro es la aparición de parálisis del cuarto y séptimo par craneal^(1-3,9,10,13,15,16,18,21,69).

Otra síntomas son: dolor cervical/dorsal o lumbar al inicio de la enfermedad, mareo, dolor de tipo neuropático o alteraciones olfatorias^(1-3,10,19,21,22).

Deterioro cognitivo

El estudio de Elbanhawy et al.⁽⁷⁶⁾ trata sobre la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con HII aplicando test neuropsicológicos a pacientes con HII (grupo I) y sin HII (grupo II), con resultado alterado. Para ello, se compararon la onda P300 y la variación negativa contingente (CNV).

La onda P300 es un potencial evocado que puede ser registrado mediante electroencefalografía (EEG) como una deflexión positiva de voltaje con una latencia de unos 300 ms en el EEG. Se caracteriza por su alta sensibilidad para detectar alteraciones en el funcionamiento cognitivo, lo que permite objetivar déficits cognitivos antes de que puedan valorarse con los estudios neuropsicológicos convencionales. En el estudio de Elbanhawy et al.⁽⁷⁶⁾, los pacientes del grupo I tuvieron un resultado estadísticamente significativo con menor amplitud y latencia retardada de P300 en comparación con el grupo II.

La CNV es un cambio de potencial negativo lento y de larga duración sostenido de 15 a 20 microvoltios de amplitud que abarca toda la duración que media entre la llegada de una señal preparatoria o de aviso y la de una señal imperativa o de respuesta en el cerebro. La CNV se genera durante la preparación para ejecutar una respuesta motora a una señal,

durante la anticipación de un estímulo informativo reforzado, cuando se anticipa a una señal que debe ser detectada o discriminada y mientras se prepara el sujeto para la toma de una decisión cognitiva. Los pacientes del grupo I tuvieron un resultado estadísticamente significativo con menor amplitud y latencia retardada de las respuestas tempranas y tardías a CNV. Los pacientes con cefalea severa presentaron también con significación estadística, menor amplitud en P300 y mayor latencia retardada de respuesta tardía a CNV que los pacientes que presentaban cefalea moderada. Hubo una mayor amplitud estadísticamente significativa de la respuesta temprana a CNV y una latencia temprana a P300 para aquellos que se sometieron a una intervención quirúrgica de derivación.

Situaciones específicas

Hipertensión intracraneal idiopática fulminante

Aunque la evolución de la pérdida visual en la HII suele ser de carácter insidioso, algunos pacientes con HII tienen un curso fulminante, que se caracteriza por una pérdida visual rápida y devastadora en el contexto de un edema papilar grave y un incremento de la PIC muy elevado. La HII fulminante es poco común y representa menos del 3% de los pacientes con HII. Es importante descartar causas secundarias de aumento de la PIC para evitar un incremento aun mayor de la misma, como la trombosis del seno venoso o un proceso meníngeo. La prevención de una mayor pérdida visual requiere el reconocimiento rápido del trastorno y un procedimiento rápido de derivación del LCR con un ciclo corto de esteroides intravenosos combinados con punciones lumbares repetidas mientras se espera la cirugía definitiva⁽⁹⁾.

Hipertensión intracraneal idiopática en embarazadas

Es necesario descartar otras causas como la trombosis del seno venoso o la eclampsia. Cuando son pacientes ya diagnosticadas de HII antes del embarazo, no se requieren cambios específicos en el manejo del embarazo o el parto. Sin embargo, se debe tener precaución con la anestesia en pacientes que presentan derivación lumboperitoneal porque el anestésico puede fluir desde el espacio subaracnoideo hacia la cavidad peritoneal y hacer que la anestesia que se esté aplicando sea insuficiente⁽⁹⁾.

Con respecto al tratamiento de la HII durante el embarazo, la acetazolamida es un fármaco teratogénico. Si la paciente tiene una pérdida visual leve o nula, con frecuencia se retira la acetazolamida durante el primer trimestre. Las punciones lumbares pueden ser una opción terapéutica en estas pacientes⁽⁹⁾.

Hipertensión intracraneal idiopática en niños

La HII puede ocurrir a cualquier edad. Sin embargo, la HII pediátrica tiene varias características que la hacen diferente con respecto a la presentación en los adultos^(9,77,78,79). Aunque los adolescentes con HII comparten las mismas características demográficas que los adultos con HII, en los niños la proporción de sexos es 1:1 y la asociación con la obesidad es más débil en niños entre 9 y 14 años con HII. En cuanto al valor límite de la PIC para establecer el diagnóstico se ha situado en 28 cm H₂O. Otras de las características que lo diferencian incluyen una mayor proporción de hipertensión intracraneal secundaria, la frecuente ausencia de edema de papila en niños con fontanelas abiertas y resolución lenta del edema papilar durante meses a pesar del control satisfactorio de la PIC. El tratamiento no es diferente al de los adultos, excepto que la

repetición de punciones lumbares evacuadoras a menudo no se tolera tan bien en los niños.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de HII de Dandy^(1,2,14,15,16) publicados en 1937 que constaban de cefalea, alteraciones visuales y papiledema, fueron modificados por Smith^(1,2,9) en 1985 incluyendo además síntomas o signos de aumento de la PIC (cefalea, amaurosis transitoria, *tinnitus*, papiledema y/o pérdida de visión), sin alteración en el nivel de consciencia ni en la exploración neurológica salvo la posible existencia de una parálisis del VI par y aumento de la presión de apertura del LCR con una composición bioquímica y citológica normales. En 2001, Digre y Corbett^(1,13) recomendaron la exclusión de las causas secundarias que daban lugar a un incremento de la PIC. Se publicaron en 2002 una modificación con todos estos cambios de los criterios de Dandy^(1-3,10,16,17,19,21) añadiendo pruebas de neuroimagen:

- Clínica de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos, amaurosis transitorias, papiledema).
- Ausencia de signos de focalidad neurológica, salvo la parálisis uni o bilateral del VI par craneal.
- Aumento de la presión del LCR (>25 cm H₂O en posición de decúbito lateral) con composición bioquímica y citológica normal.
- Pruebas de neuroimagen: parénquima cerebral normal sin hidrocefalia, masa o lesión estructural. Ventrículos simétricos de tamaño normal o pequeño. Descartada cualquier anomalía meníngea o trombosis del seno venoso.

Aunque el diagnóstico de HII sigue siendo de exclusión, los hallazgos específicos en imágenes cerebrales por resonancia magnética (RM) y venosas por venografías^(4,9,16,21), pueden sugerir hipertensión intracraneal. De esta forma la RM se ha convertido en una prueba estándar para los pacientes con sospecha de HII permitiendo descartar cualquier patología intracraneal que puede no ser visualizada en un primer momento en un TC cerebral. Cuando la RM no está disponible, se debe realizar un TC con contraste. Se recomienda la venografía en pacientes atípicos como hombres y niños y en los pacientes con IMC bajo⁽¹⁾. En mujeres obesas en tratamiento con anticonceptivos orales debería realizarse un TC o RM por el riesgo aumentado de trombosis del seno venoso⁽¹⁾.

En 2013 Friedman et al.^(1,2,9,16,21,70), propusieron una revisión de los criterios diagnósticos previos dividiendo a los pacientes en dos grupos, uno con y otro sin papiledema. Estos nuevos criterios permiten el diagnóstico de HII en pacientes sin papiledema si presentan una parálisis del VI par craneal y si cumplen el resto de los criterios diagnósticos. Si el papiledema y la parálisis del VI par estuviesen ausentes, se establecería el diagnóstico de sospecha si se cumpliesen tres o más criterios clínicos y si existiesen en las pruebas de neuroimagen los siguientes hallazgos fruto de los efectos de la presión intracraneal elevada a largo plazo^(2,4,9,15-17,20,21):

- Silla turca vacía.
- Fugas de LCR.
- Distensión del espacio subaracnoideo con o sin tortuosidad del nervio óptico.
- Ensanchamiento del foramen oval.
- Meningoceles.
- Meningoencefaloceles.
- Aplanamiento de los globos.
- Protrusión de la cabeza del nervio óptico.

- Dilatación de la vaina óptica.
- Estenosis del seno venoso transverso.
- Realce de la papila óptica.
- Hernia amigdalalar.
- Pequeño tamaño de los ventrículos.

En 2014 se publicó una nueva actualización de los criterios diagnósticos de la HII publicados por Friedman^(1,2,9,16,21,70) en 2013, que incluían como único cambio respecto a los previos, que la PIC se considera elevada si la presión de apertura del LCR es ≥ 200 mm H₂O y no de 250 mm H₂O, sin especificar la necesidad de una composición normal de LCR.

Punción lumbar

En pacientes con sospecha de HII, además de la RM para descartar la existencia de lesiones ocupantes de espacio, se requiere una punción lumbar para confirmar una presión de apertura elevada del LCR. Para evitar la ansiedad que puede provocar este procedimiento, se debe aportar al paciente información previa sobre la prueba y realizarla en un ambiente tranquilo⁽⁸⁰⁾. Existe una gran variabilidad^(4,16) en la presión de apertura del LCR según la posición del paciente y la fisiología del individuo, de hecho, la maniobra de Valsalva puede aumentar la presión de apertura hasta en 47 cm H₂O. Se recomienda que la punción lumbar se realice en posición de decúbito lateral con las piernas extendidas para evitar incrementos no reales de la PIC. En pacientes obesos a veces es difícil realizar esta prueba en posición de decúbito lateral, los radiólogos la llevan a cabo en posición prona guiada por fluoroscopia, lo que puede dar como resultado mediciones incorrectas del LCR. La presión de apertura del LCR es sólo una instantánea de la presión del LCR

y no refleja su variación a lo largo del día, por lo tanto, debe interpretarse con precaución junto con otros síntomas y signos de hipertensión intracraneal. Si la sospecha clínica de HII sigue siendo alta a pesar de una presión inicial normal del LCR, se debe considerar la repetición de la punción lumbar o la monitorización continua de la PIC mediante dispositivos epidurales, subdurales o preferiblemente intraventriculares para ofrecer mediciones más precisas aunque suponga optar por un método más invasivo y que requiere hospitalización^(2-4,9,13,15,16,80).

Ecografía ocular y OCT

La detección temprana y el tratamiento precoz de la HII pueden prevenir el daño al nervio óptico. Junto con la RM o de forma independiente, la ecografía ocular ha demostrado ser útil porque ayuda a distinguir el edema del nervio óptico y el aumento de diámetro de su vaina de forma rápida. Esta prueba se caracteriza por su repetibilidad al tratarse de una prueba no invasiva y carecer de efectos secundarios, a diferencia de la punción lumbar que resulta una prueba invasiva para la medición de la PIC. Además, la ecografía puede diferenciar el edema del nervio óptico de las drusas, que causan pseudopapiledema. La mayoría de los autores^(36,79,82) han sugerido cifras en torno a 5 y 6,3mm del diámetro de la vaina del nervio óptico como punto de corte para considerar edema del nervio óptico (Fig.8). Debido a la dificultad en la medida de la vaina del nervio óptico por ecografía y al tratarse de una prueba explorador-dependiente, en algunos estudios⁽⁴⁾ se han obtenido mejores resultados con RM. También puede identificarse mediante ecografía la existencia de una silla turca vacía, que puede ser una variante de la normalidad en personas con edad avanzada y atrofia global cerebral o con problemas endocrinos, pero que junto a un aumento de grosor de la vaina del nervio óptico puede apoyar el diagnóstico de HII en casos con alta sospecha diagnóstica^(4,81).

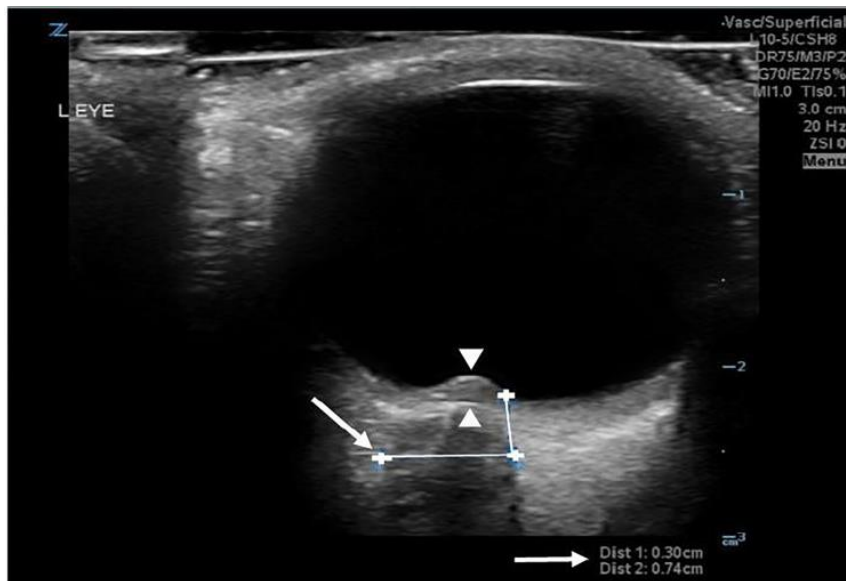


Figura 8: Ecografía del ojo izquierdo con elevación del disco óptico en la cavidad vítrea y aumento del diámetro de la vaina del nervio óptico (tomado de Sinnott et al.)⁽⁸²⁾

Actualmente se utiliza la tomografía de coherencia óptica o comúnmente conocida como OCT^(1,4,5,9,35,58,70,80,81) por sus siglas en inglés, que consiste en una técnica de diagnóstico, control y seguimiento que permite el estudio de cortes histológicos de la retina “in vivo” y que se caracteriza por ser una prueba rápida, no invasiva y que carece de efectos secundarios que puede usarse para el diagnóstico y monitorización de trastornos neurológicos o afecciones oftálmicas caracterizadas por edema del disco óptico. Se basa en la utilización de luz infrarroja para obtener imágenes transversales de alta resolución de las estructuras retinianas obteniendo mediciones del grosor de la capa de fibras nerviosas (RNFL) y del grosor del total de la capa de la retina (RT). La OCT proporciona una evaluación cuantitativa del nervio óptico, por lo que podría ser una herramienta útil para indicar si existe papiledema o no permitiendo un diagnóstico precoz y para medir los efectos del tratamiento médico en pacientes con HII como por ejemplo la disminución del grosor retiniano total y el grosor de la RNFL con el tratamiento de la

acetazolamida^(35,81). Un inconveniente de la OCT sería que no permite diferenciar el papiledema de la atrofia del nervio óptico.

Imágenes con tensor de difusión en la evaluación del nervio óptico

Las imágenes con tensor de difusión (DTI)⁽⁸³⁾ constituyen un método que se utiliza en la RM que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos, es decir, el desplazamiento de dichas moléculas en el interior de los tejidos. La anisotropía⁽⁸³⁾ es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca y que permite obtener imágenes de los tractos y fibras nerviosas ayudando a crear mapas de conectividad que nos permiten conocer qué tractos están lesionados y comprender mejor la asociación entre la localización y la extensión de la lesión y la sintomatología clínica. El DTI permiten evaluar dos parámetros: anisotropía fraccional (FA), que mide la dirección de la difusión y detecta lesiones de la sustancia blanca, y difusividad media (DM), que mide la extensión de la difusión y es sensible para detectar daño ultraestructural de la sustancia blanca. En el estudio de Razek et al.⁽⁸³⁾ se describe que los parámetros de las imágenes con tensor de difusión (FA y DM) en el disco óptico son una herramienta de imagen no invasiva que permite ayudar en el diagnóstico de la HII ya que consigue diferenciar entre el papiledema de inicio y el avanzado al hallar diferencias significativas en la FA y DM de ambos. Así mismo, se podría emplear en la monitorización de los pacientes después del tratamiento.

Otras pruebas diagnósticas

A parte de la valoración oftalmológica, las pruebas de imagen y la punción lumbar, al paciente se le realizará una analítica en la cual se excluirán otras causas de PIC elevada. Se descartará la existencia de anemia, el compromiso de la función renal y los valores de

glucosa, se solicitarán los valores de proteína C reactiva, las pruebas de función hepática, los iones, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los anticuerpos antinucleares (ANA), junto con la medición de la tensión arterial, la radiografía de tórax y el análisis de orina⁽³⁶⁾.

Diagnóstico diferencial

- Trombosis del seno venoso
- Hidrocefalia
- Tumores cerebrales
- Encefalopatía hipertensiva
- Anomalías del disco óptico (drusas y disco óptico inclinado)
- Hipertensión intracraneal secundaria

Complicaciones

Pérdida visual permanente

La pérdida visual en la HII es irreversible y se debe a neuropatías ópticas progresivas relacionadas con la alteración del flujo axonal en el contexto del edema papilar crónico. Otros posibles orígenes de la pérdida visual son la isquemia, la retinopatía relacionada con los plexos coroideos o el edema macular. Los factores de riesgo que determinan la pérdida visual se dividen en varios grupos: demográficos, como el sexo masculino que duplica el riesgo; el origen étnico, el afroamericano que triplica el riesgo; la obesidad severa lo duplica por cada 20 kg/m² de IMC o el aumento de peso reciente; clínicos, como el grado de gravedad del papiledema, la HII fulminante y la pérdida de campo visual desde el inicio de la clínica; y otros que también se han asociado son la ausencia de cefalea, la apnea del sueño y la anemia relacionada con el déficit de hierro⁽⁹⁾.

Cefalea

En los últimos años, se pensaba que el control de la aparición y de la intensidad de la cefalea^(2,9) se basaba en la disminución de la PIC. Sin embargo, se ha visto que, a pesar del control de la PIC, la mayoría de los pacientes con HII (70%) continúan experimentando dolores de cabeza crónicos entre los que se incluyen diversos fenotipos como la migraña (52%), las cefaleas tensionales (22%) y cefalea por abuso de analgésicos (37%). De ahí la importancia de la identificación precoz del tipo de cefalea para proporcionar un tratamiento adecuado a largo plazo, así como un control de la evolución para evitar el uso excesivo de medicación.

En un estudio que empleaba la escala HIT-6⁽²⁾ (examen del impacto del dolor de cabeza) como prueba de monitorización, no halló ninguna correlación entre la incapacidad que provoca el dolor de cabeza en los pacientes y los siguientes factores: la presión del LCR al inicio o a los 6 meses, el IMC, la pérdida de peso, el grado de papiledema o el uso de anticoncepción hormonal. Tras estos resultados los autores especularon que la elevación crónica de la PIC puede llevar a la irritación crónica trigeminal y a la fisiología cambiante. A estos pacientes se les administró amitriptilina como prevención de la cefalea con buena respuesta, pero no obtuvieron una mejoría mayor en las puntuaciones de la escala HIT-6 con respecto a la población general del estudio.

Tratamiento

No existe a día de hoy ninguna guía de evidencia de clase I para el diagnóstico y el tratamiento de la HII^(8,15).

Fármacos

Acetazolamida

La acetazolamida^(1-3,5,8,9,13,14,15,19-21,32,36,71,84) es un fármaco inhibidor de la anhidrasa carbónica, enzima que desempeña el papel de mantener el equilibrio iónico entre agua y sales y que se ha utilizado tradicionalmente como fármaco de primera línea en la HII. Es un fármaco teratogénico y se debe aconsejar que las mujeres con HII que tomen este fármaco eviten el embarazo. El cumplimiento puede mejorarse si se empieza con una dosis de 250-500 mg dos veces al día y se aumenta gradualmente hasta una dosis de 1-2 g al día. Sin embargo, muchos de los pacientes con HII lo han retirado debido a sus efectos adversos como parestesias, fatiga, diarrea, anorexia y sabor metálico. La utilización de las formas de liberación retardada puede mejorar la tolerabilidad. En cuanto a la eficacia de la acetazolamida en la HII, en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y doble ciego⁽¹⁾ realizado en 2014, los pacientes tratados con acetazolamida perdieron más peso que los pacientes control y disminuyeron el grado de papiledema mejorando su función visual mientras que no hubo cambios con respecto a la cefaleas y la agudeza visual. Este estudio confirmó que el uso de acetazolamida junto con una dieta para la pérdida de peso es el tratamiento de elección en pacientes con pérdida visual leve. En el estudio de Sheils et al.⁽⁸⁵⁾ se ha descrito la mejoría del papiledema diagnosticado con OCT tras el tratamiento con acetazolamida en los primeros tres meses de tratamiento, mejorando el grosor de la RNFL y el grosor total de la retina. A partir del tercer mes, la mejoría fue menos evidente. El tratamiento con placebo condujo a una resolución más lenta y gradual del papiledema.

Topiramato

El topiramato^(2,3,20,36) puede inducir la pérdida de peso y mejorar la PIC pudiendo aliviar los dolores de cabeza que muchos pacientes padecen pese a la disminución de la PIC. También el topiramato se utiliza para la supresión del apetito. En el estudio de Kanagalingam⁽²⁰⁾, consideran que el topiramato es más eficaz para el papiledema leve que la acetazolamida. Las dosis de inicio empleadas son 25 mg al día, titulando hasta los 100 mg cada 12 horas si es tolerado por el paciente. Tanto la acetazolamida y el topiramato presentan un perfil similar de efectos secundarios, aunque el topiramato puede producir glaucoma de ángulo cerrado, pérdida de peso intensa, parestesias distales y déficits cognitivos como dificultad de concentración o pérdida de memoria y no se recomienda en pacientes con depresión severa.

Furosemida

La furosemida y otros diuréticos se han utilizado en la HII, ya sea en monoterapia o en combinación con la acetazolamida, pero no hay ensayos controlados aleatorios que respalden su efecto en humanos. De hecho, solo hay evidencia en estudios con ratones *knockout*^(2,3,8,15,36), donde la reducción de la producción de LCR fue del 20% con furosemida y del 40-60% con acetazolamida. El uso combinado de topiramato y furosemida tiene riesgo de acidosis metabólica. En cuanto a la dosis de furosemida^(2,19,20) empleadas, en adultos la pauta son generalmente 40 mg al día y en niños 1-2 mg/kg/día.

Octeótrido

El octeótrido es un análogo de la somatostatina que inhibe la secreción basal y patológicamente aumentada de la hormona del crecimiento, péptidos y serotonina producidos en el sistema endocrino gastroenteropancreático. Únicamente el estudio de

Panagopoulos et al.⁽⁸⁶⁾ ha descrito que el uso de octeótrido produce una mejoría del papiledema, de la cefalea y de los síntomas visuales.

Corticoides

Aunque los corticoides^(2,8,9,15) son eficaces, no se recomienda su uso de forma prolongada por sus efectos adversos, entre ellos, la ganancia de peso, retención de líquidos, hipertensión, aumento de la glucosa en sangre, inmunosupresión y el efecto rebote. Pero las dosis intravenosas de corticoides a altas dosis son útiles en la pérdida fulminante de visión.

Pérdida de peso

Newborg⁽³⁷⁾ describió por primera vez en 1974 que la pérdida de peso conllevaba efectos beneficiosos en los pacientes con HII como la remisión del papiledema. La pérdida de peso de entre un 5 y 10% se asocia a una disminución de la PIC, mejorando las cefaleas y dando lugar a una mejoría del papiledema. Es difícil de conseguir y mantener la pérdida de peso independientemente del régimen dietético seguido, aunque es conveniente intentar evitar dietas rápidas que causan efecto rebote aumentando de peso *a posteriori*. También hay que tener en cuenta que existen fármacos que pueden estar tomando los pacientes y que pueden producir aumento de peso como los antidepresivos tricíclicos y el ácido valproico^(1-3,8,9,15,20,21,23,32).

En una revisión retrospectiva con 58 pacientes con HII⁽¹³⁾, 28 de 38 pacientes que perdieron >2.5 kg, mostraron una resolución del papiledema en comparación con 8 de cada 20 pacientes que no perdieron peso (duración media 10,2 meses). La duración media para mejorar en un grado el papiledema fueron 4 meses en pacientes con pérdida de peso y de 6,7 meses en pacientes sin pérdida de peso.

No se han realizado estudios⁽²⁰⁾ sobre la eficacia del empleo de medicamentos como orlistat, fentermina y/o liraglutida en estos pacientes, pero no existe a pesar de ello contraindicación en el uso de los mismos.

El aumento de peso tiene un mayor riesgo de desarrollo y de recurrencia de HII tanto en obesos como en no obesos⁽³⁶⁾.

Técnicas invasivas

Punción lumbar

Dado que muchos pacientes mejoran sus síntomas al disminuir el volumen de LCR después de una punción lumbar, se pueden llevar a cabo punciones lumbares repetidas de forma terapéutica^(2,3,5,8,10,13,14,15,20,21,32,36). Este procedimiento podría ser considerado en mujeres embarazadas o pacientes que están en lista de espera para la cirugía. La punción lumbar puede revertir el colapso del seno venoso transversal al disminuir la presión del LCR, lo que proporciona un alivio temporal hasta que el seno vuelva a colapsarse, generalmente en unas semanas. No existen guías sobre el volumen de LCR que se debe eliminar o una presión de cierre específica durante las punciones lumbares, pero los expertos recomiendan de 15-20ml en cada punción lumbar, incluso más. En el estudio de Okon et al.⁽⁸⁷⁾ se describe que la presión del LCR, la amplitud de la onda de pulso del LCR y la presión de perfusión cerebral eran significativamente diferentes ($p < 0.05$) antes y después de la realización de la punción lumbar. La presión del LCR y la amplitud de la onda de pulso del LCR disminuyeron después de la punción lumbar, mientras que la presión de perfusión cerebral aumentó. Las complicaciones, como se ha explicado en el apartado de diagnóstico, incluyen dolor de cabeza por baja presión, fuga de LCR e infección del LCR.

Cirugía

a) Derivación de LCR

La derivación de LCR^(1-3,5,8,13-16,19,27,36,70,88,89) es una técnica en la que se realiza un shunt ventriculoperitoneal o lumboperitoneal para disminuir la PIC a través del drenaje de LCR de forma rápida. La derivación es un método efectivo para la disminución de la PIC y para la resolución rápida de los síntomas del paciente. En un metaanálisis⁽¹⁹⁾ se demostró una mejoría de la cefalea en el 86% de los pacientes y del papiledema en un 70%. La derivación ventriculoperitoneal es igual de efectiva pero la mayoría de los neurocirujanos prefieren la lumboperitoneal ya que el procedimiento en la ventriculoperitoneal puede resultar complicado en pacientes con ventrículos de tamaño normal o pequeño. En el estudio de Sinclair et al.⁽⁸⁸⁾ revisaron 53 casos durante un periodo de 10 años y describieron mejoras significativas en la agudeza visual tras la derivación de LCR, mantenidas 12 meses después de la operación, aunque la cefalea persistió en la mayoría de los pacientes a los 12 meses. McGirt et al.⁽⁸⁹⁾ encontraron que el 95% de los pacientes presentaron mejoría en sus dolores de cabeza un mes después de la colocación de la derivación ventriculoperitoneal o lumboperitoneal. Las cefaleas reaparecieron al año de la derivación en un 19% y casi en la mitad (un 48%) en los 36 meses posteriores al procedimiento. En varios estudios^(1,3,5,36) se ha demostrado que las derivaciones con válvulas de flujo variable podrían ser superiores a largo plazo. Constituyen factores de riesgo de mala evolución la falta de papiledema y los síntomas de larga duración. Más de la mitad de los pacientes necesitarán una revisión por posibles complicaciones como infecciones, bloqueo de la derivación, fugas de LCR, herniación amigdalara, hipotensión intracraneal, dolor abdominal o dolor de espalda, siendo más frecuentes en las derivaciones lumboperitoneales que en las ventriculoperitoneales. Un exceso de drenaje de LCR puede dar lugar a cefaleas en el paciente. Por lo general, precisaron de una

revisión posterior a la derivación el 51% de los pacientes y mantuvieron revisiones periódicas el 30%⁽³⁶⁾.

b) Fenestración del nervio óptico

La fenestración del nervio óptico^(1-3,5,8,15,16,19,20,32,36,90) es un tratamiento quirúrgico para pacientes con HII y pérdida visual progresiva a pesar del tratamiento médico óptimo que resulta efectivo para preservar la visión y parece tener una tasa de complicaciones menor que la derivación, pero es menos eficaz a la hora de mejorar las cefaleas en los pacientes. La técnica consiste en la realización de una incisión en las meninges que rodean el nervio óptico para disminuir la presión elevada del LCR en el espacio subaracnoideo (SAS) que lo rodea, considerándolo algunos autores como el tratamiento de elección en pacientes con síntomas visuales, especialmente en casos de afectación unilateral mejorando la agudeza visual. Según un metaanálisis reciente⁽³⁶⁾, entre 712 pacientes que se sometieron a la fenestración de la vaina del nervio óptico, el 59% de ellos experimentaron mejoría de la agudeza visual y el 44% dejó de padecer cefalea. Aunque la realización de la fenestración en un solo ojo mejora el campo visual en ambos, se recomienda la realización en los dos ojos. El abordaje quirúrgico más empleado es la orbitotomía transconjuntival medial por su menor duración y complejidad con respecto a otros. (Fig. 9)

Si comparamos las derivaciones y la fenestración, ambos procedimientos han demostrado ser efectivos en la mejoría de la agudeza visual, pero la derivación es más efectiva para el tratamiento del dolor de cabeza^(1,3,5,8,13,14,36,70,84).

Las complicaciones más frecuentes de la fenestración del nervio óptico son la diplopía transitoria o permanente, dilatación de pupila, infección, estrabismo, hematoma

retrobulbar, pérdida de visión por oclusión de la arteria central de la retina y neuropatía óptica traumática^(1,3,5,8,13,14,19,20,36,70,84).

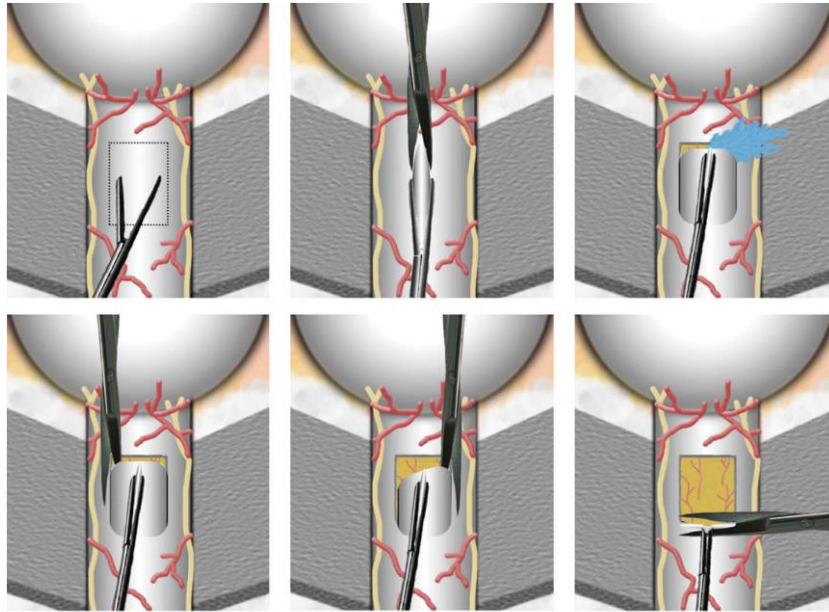


Figura 9: Diagrama esquemático que representa la fenestración de la vaina del nervio óptico (tomado de Blessing NW et al.)⁽⁹⁰⁾

c) Tratamiento endovascular de la estenosis del seno transverso

Otra terapia que se realiza es la colocación de un stent en el seno venoso^(1-3,5,8,13-16,19,20,26,32,36,70,91-95) en pacientes con HII refractaria a tratamiento médico que presentan estenosis en el seno, dando lugar a una mejoría de los gradientes de presión preestenótica y la congestión venosa resultante mejorando las cefaleas, aumentando la función visual y disminuyendo el grado de papiledema. Las estenosis focales en el flujo del seno dural se han demostrado en el 30%-93% de los pacientes con HII⁽⁹¹⁾. En el estudio de Farb et al.⁽²⁵⁾, más del 90% de los pacientes con HII en las pruebas de imagen demostraban evidencia de estenosis en los senos venosos siendo en un 93% de ellos bilateral. Estas estenosis se producen característicamente en los senos transversos laterales y en los senos

sigmoides superiores, y es probable que se deban a granulaciones de *Pacchioni* hipertrofiadas en la mayoría de los casos.

En el metanálisis de Nicholson et al.⁽⁹³⁾, compuesto por 474 pacientes con HII y estenosis del seno venoso a los que se les implantó un stent se produjo una mejoría e incluso resolución del papiledema en un 93,7% de los pacientes, un 90,8% de ellos mostró una mejoría sustancial en cuanto al *tinnitus* pulsátil y la cefalea mejoró en el 79,6%. La tasa de recurrencia fue de un 12%, precisando un 27,2% una derivación de LCR. En el estudio de Cappuzzo et al.⁽⁹⁴⁾, el 88,9% de los pacientes experimentaron una mejoría parcial o total en sus síntomas después de la colocación del stent, y ningún paciente presentó *tinnitus* residual ni papiledema. La punción lumbar postoperatoria solo se realizó en pacientes que experimentaron síntomas persistentes después de la colocación del stent. Solo 2 pacientes tuvieron síntomas persistentes que consideraron que no mejoraron después de la implantación del stent.

Un gradiente de presión transestenótica de 8 a 10 mmHg ha sido el umbral de intervención en la mayoría de los casos^(20,91-95). En el estudio de Boddu et al.⁽²⁸⁾ el stent redujo significativamente la presión media del seno venoso en el seno sagital superior ($p<0,001$) y en el seno transversal ($p<0,001$), pero aumentó la presión de la unión del seno transversal-sigmoide ($p<0,001$) dando como resultado una reducción general de gradiente transestenótico ($p<0,001$).

Los efectos adversos del procedimiento no están claros y no está exento de complicaciones como trombosis, cefalea, perforación del seno venoso que da lugar a hemorragia subdural aguda, migración del stent y reestenosis recurrente que en la mayor parte de los casos es adyacente y no se produce en el interior del stent^(26,36). En un metaanálisis realizado en 2015⁽²⁾, la tasa de complicaciones fue del 7,4%, con un 2,9%

que presentó una complicación mayor por hematoma subdural que requirió descompresión quirúrgica.

Hasta la fecha, no se ha validado ninguna prueba de imagen para el seguimiento tras la colocación del stent en el seno venoso⁽²⁶⁾. El estudio de Boddu et al.⁽²⁸⁾ demostró una sensibilidad y valor predictivo negativo de la venografía por resonancia magnética con contraste del 100% en la evaluación de la reestenosis en pacientes con previa colocación de un stent en el seno venoso dada las ventajas de esta prueba en cuanto a su naturaleza no invasiva. Es importante considerar que la evidencia radiográfica de estenosis recurrente no es por sí sola adecuada para justificar de nuevo el tratamiento ya que debe existir también evidencia fisiológica de un gradiente de presión significativo a lo largo de la reestenosis para que la colocación de un nuevo stent resulte eficaz. En este último caso, sería conveniente el empleo de manometría⁽²⁶⁾ para valorar la reestenosis.

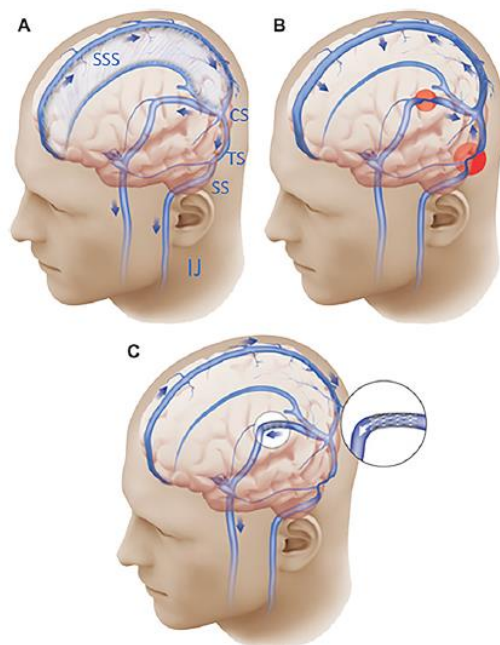


Figura 10: Drenaje de los senos venosos y estenosis del seno venoso transversal/sigmoideo bilateral con colocación de stent (tomado de Giridharan N et al.)⁽¹⁹⁾

d) Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica mediante bypass o banda gástrica, logra una pérdida de peso a largo plazo y una mejoría de los síntomas y signos clínicos en la mayoría de los pacientes así como la regresión del papiledema y la reducción de la PIC⁽¹⁷⁾. Generalmente se reserva para pacientes con HII que entran en la categoría de obesidad mórbida con un IMC de más de 40⁽¹⁸⁾. La elección del procedimiento depende de varios factores, incluyendo la preferencia del paciente, el peso preoperatorio y las comorbilidades^(1,9,20,23,35,36). Las complicaciones dependen del tipo de intervención, pero incluyen migración de la banda gástrica, obstrucción del intestino delgado, pérdida de la anastomosis, estenosis gástricas e intestinales, úlceras gástricas y tromboembolismo pulmonar. A largo plazo, presentan riesgo de síndrome de dumping, déficits nutricionales y aumento de peso.

Pronóstico

La experiencia clínica sugiere que la mayoría de los pacientes con HII presentan una enfermedad monofásica que se resuelve espontáneamente o poco después de la realización de una punción lumbar inicial. Sin embargo, algunos pacientes presentan recaídas y una minoría sustancial de los pacientes permanecen sintomáticos, a menudo sin un registro de PIC persistentemente elevada⁽³⁴⁾. Kesler et al.⁽³¹⁾ describió dos o más recurrencias en 33 de sus 54 pacientes durante un período de observación promedio de 6,2 años.

El pronóstico visual en los pacientes con HII es generalmente bueno, pero el riesgo de pérdida visual permanente no es despreciable. Para los pacientes, el síntoma más incapacitante a largo plazo son las cefaleas⁽¹⁾.

La pérdida visual se ha asociado con factores de peor pronóstico como el sexo masculino, la agudeza visual disminuida desde el comienzo de la enfermedad y con la raza negra⁽¹⁾.

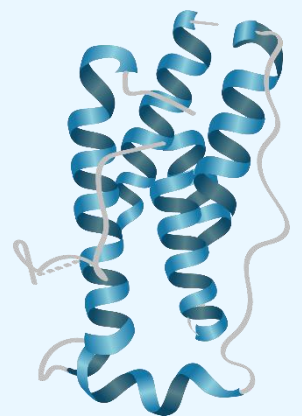
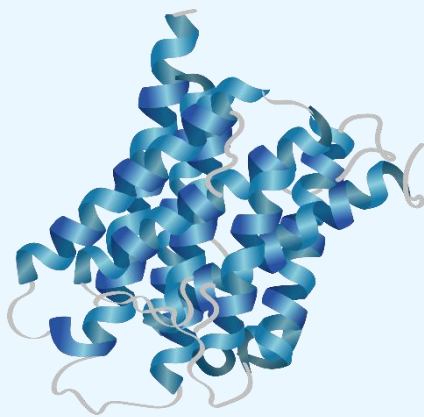
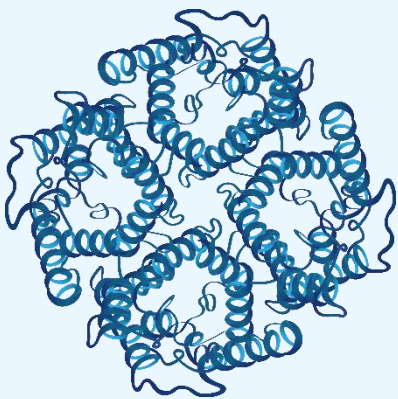
Sin embargo, tiene poca relación con los episodios de amaurosis fugax, la duración de los síntomas, el grado de papiledema o el número de recurrencias presentadas por el paciente.

Las recurrencias de la HII se han asociado con ganancia de peso. En el estudio de Takkar et al.⁽⁶⁹⁾ el IMC, la presión de apertura del LCR elevada, el mayor grosor de la RNFL y el empeoramiento de la visión por defectos visuales siendo los más frecuentes el aumento de tamaño del punto ciego y la constricción del campo visual periférico, pese a ser signos alarmantes, no han demostrado su utilidad como predictores de una pérdida de visión según avanza la enfermedad.

Seguimiento

Debido a la significativa morbilidad visual, se necesita un seguimiento estrecho de los pacientes con HII, en especial, por parte de un neurólogo y un oftalmólogo de forma conjunta. La frecuencia de los controles de seguimiento se individualiza según la gravedad de los síntomas y signos del paciente. Los pacientes recién diagnosticados y aquellos con discapacidad visual significativa pueden necesitar ser revisados cada 2-4 semanas hasta que la enfermedad se estabilice. Las revisiones de pacientes estables pueden establecerse cada 3-6 meses. En cada revisión se debe incluir la evaluación de la agudeza visual, la visión en color y, lo que es más importante, los campos visuales y el fondo de ojo para valorar la papila óptica. La medición de la presión del LCR es útil en pacientes con HII sintomáticos sin déficit de campo visual o papiledema⁽¹⁵⁾.

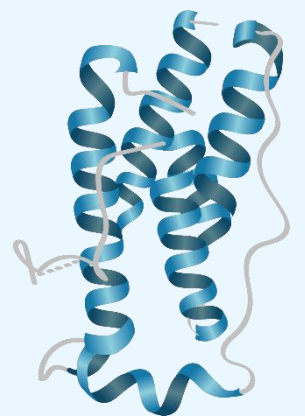
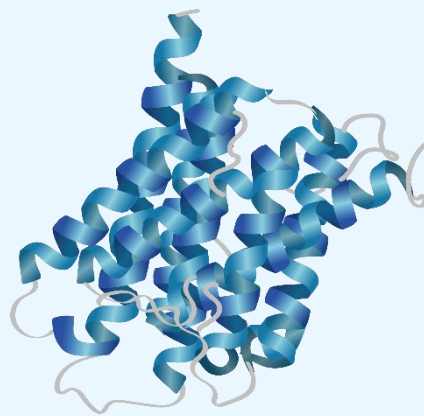
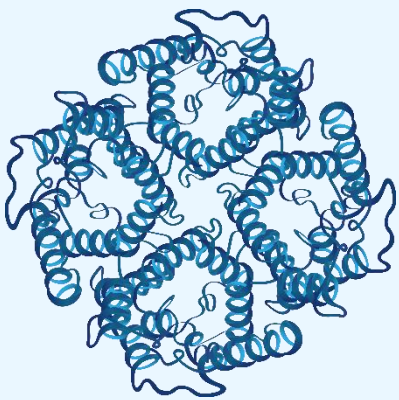
HIPÓTESIS



Dado que las AQP1 y AQP4 forman parte de la regulación y distribución de las moléculas de agua y de la formación del LCR y la leptina es una hormona reguladora del peso corporal, ambos procesos alterados en la HII, las determinaciones analíticas de estas moléculas deberían demostrar variaciones.

Dado que la fístula espontánea de LCR es considerada una posible manifestación clínica de la HII, el estudio de nuestros pacientes debería contribuir a la asociación de la fístula espontánea del LCR con la HII.

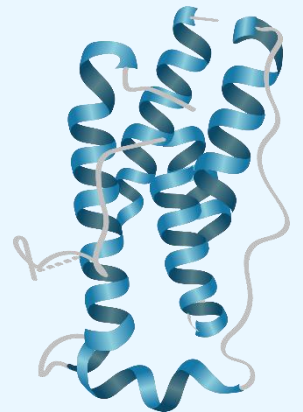
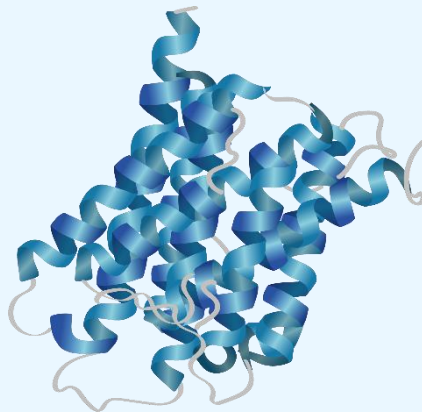
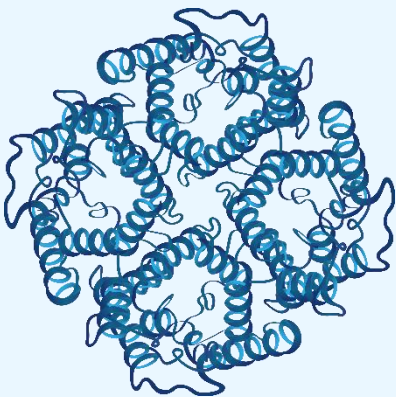
OBJETIVOS



- Objetivo Principal:
 - Analizar polimorfismos de las AQP1 y AQP4 en los pacientes con HII.
 - Determinar los niveles de leptina sérica en pacientes afectados con HII.
 - Determinar las alteraciones clínicas de los pacientes con fístula espontánea de LCR y relacionarlos con la HII.

- Objetivos secundarios:
 - Comparar los resultados obtenidos de los polimorfismos de las AQP1 y AQP4 de pacientes afectados de HII con los polimorfismos de pacientes sanos.
 - Determinar la relación de los valores de los polimorfismos con la clínica de los pacientes con HII.
 - Determinar la relación de los niveles séricos de leptina con la HII ajustada al IMC.
 - Determinar la asociación de la obesidad con los pacientes con fístula espontánea de LCR y la HII.
 - Realizar un estudio específico angiográfico en pacientes con fístula espontánea de LCR que determine su posible asociación con la HII.

MATERIAL Y MÉTODOS



Pacientes:

Se procedió a un estudio descriptivo prospectivo de 72 pacientes afectos de Hipertensión Intracraneal Idiopática en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) en colaboración con la Asociación de Enfermos y Familiares con Hipertensión Intracraneal Idiopática (ADEFHIC) entre 2017 y 2021, de los cuales se excluyeron 3 pacientes de la muestra de los polimorfismos y 7 de las leptinas porque la determinación analítica no fue concluyente. Las edades estuvieron comprendidas entre los 11 y los 72 años, con una media de edad de 39 años de los cuales 53 fueron mujeres y 16 hombres.

Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta pacientes con diagnóstico de HII que firmaron el consentimiento informado para autorización del estudio (el propio paciente o su tutor/a legal). Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta la ausencia de resultados por defecto de técnica y la revocación del consentimiento informado.

Como grupo control se utilizaron los datos obtenidos de la base de datos *Ensembl*⁽⁹²⁾. Se trata de una base de datos puesta en marcha en 1999 que tiene como objetivo proporcionar un acceso gratuito a todo el genoma humano. Aquellos que fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$) se compararon con unas muestras de población general del Banco de muestras del Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), de personas sanas sin ninguna manifestación clínica relacionada con la HII.

Aspectos ético-legales

Todas las muestras fueron obtenidas previa firma de consentimiento informado conforme a la legislación vigente en materia de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos con carácter personal y garantía de los derechos digitales), la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM)

-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (última enmienda en octubre de 2013)- y de estudios clínicos en España.

El estudio fue aprobado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (CEIC/CEIm Área de Salud Valladolid Este) con fecha de 27 de abril de 2017 con el número de referencia: PI-GR-17-683 y PI-GR-21-2372.

Datos clínicos

Se determinaron datos clínico-demográficos de los pacientes que se almacenaron en una base de datos Excel: edad, sexo, talla, peso, IMC, presión de salida de LCR, presencia de cefalea al diagnóstico, presencia de papiledema al diagnóstico, presencia de estenosis del seno venoso y presencia de fístula espontánea de LCR.

A todos los pacientes se les realizó una prueba de imagen (RM o TC) con el fin de descartar patología orgánica que justifique el aumento de la PIC. En aquellos casos en los que se detectó una posible alteración del retorno venoso se realizó una angioRM de senos venosos con el fin de analizar la estenosis.

La PIC se obtuvo mediante la realización de una punción lumbar en el espacio L4/L5 y se midió la presión de apertura del LCR mediante el sistema de monitorización con transductor desechable, dispositivo de flujo continuo y cámara de goteo reflejando los valores en mmHg.

Una vez establecido el diagnóstico de HII se procedió a la toma de las muestras.

Obtención de la muestra

A partir de sangre periférica obtenida por venopunción repartida en dos tubos con 5ml cada uno, 5 ml en un tubo de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y los otros 5 ml en un tubo de suero con gel separador para la obtención de la leptina.

La muestra recogida en EDTA se conservó a -20°C en espera de la extracción de DNA.

Las muestras fueron anonimizadas y almacenadas en el IBGM.

Para la obtención de la leptina, los tubos se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos y se tomó 1 ml para su determinación posterior mediante técnica de inmunoanálisis.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo mediante el análisis de los polimorfismos de la AQP4 y AQP1 y el estudio de la leptina en sangre.

Selección de los polimorfismos a estudiar

Se seleccionaron los SNPs de las acuaporinas 1 y 4 que en otros trabajos demostraron relación con otras patologías como la cirrosis hepática, el priapismo, el síndrome de muerte súbita del lactante y patología cerebral traumática⁽⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾, teniendo las variantes de estos SNPs consecuencias funcionales.

Acuaporina 1 (gen AQP1):

- rs1049305
- rs10244884

Acuaporina 4 (gen AQP4):

- rs3763043
- rs3763040

- rs2075575

Protocolo de extracción del DNA

Una vez descongeladas las muestras de sangre se siguieron las instrucciones del kit MagNA Pure Compact según criterio del fabricante.

Para la extracción del DNA se introdujo la muestra en los cartuchos con los reactivos seleccionando el protocolo de purificación “DNA_Blood_100_400” y el volumen de la muestra (400 μ L de la muestra de sangre y 100 μ L de la de elución). Una vez finalizada la purificación, las muestras se guardaron a -20°C para su posterior análisis.



Figura 11: MagNA Pure Compact



Figura 12: Cartuchos de los reactivos en la máquina una vez escaneado el código de barras de cada uno de ellos.



Figura 13: Muestras de sangre en sus puntas desechables enfrentadas cada una de ellas con una punta de elución.

Cuantificación del DNA

Genotipado

Genotipado mediante sondas KASP

Se genotiparon las muestras para los polimorfismos correspondientes a los genes de la AQP1 y de la AQP4. El genotipado se llevó a cabo mediante la tecnología KASP (Bioserch Technologies®) que se basa en sondas FRET (*Fluorescent Resonance Energy Transfer*).

Inicialmente se lleva a cabo una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de alelo en un termociclador Eppendorf®. Se precisó para ello:

- Muestra de DNA a estudiar
- Dos *primers* específicos de alelo (uno para cada SNP).
- Un primer reverse o polimerasa Taq (llamada así por la bacteria termófila *Thermus aquaticus*, de la que se había aislado).
- Dos oligonucleótidos marcados con el fluoróforo (uno con FAM y otro con HEX) en el extremo 5'. Estos interactúan con los *primers* específicos de alelos. Este fluorocromo marcado en el extremo 5' (donador) absorbe energía y pasa al estado excitado y al volver a su estado inicial emite el exceso de energía en forma de fluorescencia.
- Dos oligonucleótidos que presentan en el extremo 3' un *quencher* o desactivador de fluorescencia. Sus secuencias son complementarias a la de los oligos marcados con fluoróforos. El *quencher* del extremo 3' (aceptor) acepta la energía de la fluorescencia liberada por el fluorocromo y la disipa en forma de calor. Inicialmente las moléculas aceptora y donadora se encuentran espacialmente juntas y de esta forma no puede emitirse fluorescencia.

Para un volumen total de 5,1 μl se añadió:

1. Universal KASP Master Mix®: 3,5 μl .
2. H₂O libre de nucleasas: 1 μl .
3. Primer: 0,11 μl .
4. DNA: 2 μl .

El primer paso de la PCR fue la desnaturalización del ADN por calor (90-94°C) con ello se consigue separar las dos hebras del ADN, seguido de un descenso de la temperatura de modo que los *primers* hibridan con su parte complementaria de ADN. Se disminuyó la temperatura gradualmente en cada ciclo de PCR (*Touchdown*). Las temperaturas de hibridación más altas de los primeros ciclos garantizaron que solo se produjera un apareamiento de bases muy específico entre el DNA y el *primer*, siendo así más probable que la primera secuencia que se amplificó fuera la secuencia de interés. Este descenso gradual de temperatura aumentó la eficacia de la reacción de tal forma que las regiones que se amplificaron al inicio durante los primeros ciclos, se amplificaron aún más, lo que evitó una amplificación no específica que pudiera haber ocurrido a temperaturas más bajas. La polimerasa Taq, se unió a los extremos de los cebadores amplificando la región diana utilizando las hebras del ADN bicatenario como plantilla, proceso que se conoce como «extensión del cebador» (extensión del *primer*). Por último, el oligo con el fluorocromo se une a la nueva copia complementaria. En este momento, el fluorocromo aceptor está alejado del donador por lo que la señal fluorescente es captada por el lector. Se produce posteriormente la amplificación de las copias con lo que también se amplifica la señal.

Se llevó a cabo el protocolo KASP según las indicaciones del fabricante. Se realizaron 10 ciclos de PCR a temperatura descendente de 61° a 55°C (disminuyendo 0,6°C por ciclo)

y después 26 ciclos de PCR estándar a una temperatura más baja 55°C, excepto en el caso del polimorfismo rs2075575 de la AQP4 en el que se llevaron a cabo 10 ciclos de PCR a temperatura de 68° a 62°C (disminuyendo 0,6°C por ciclo) y después 26 ciclos de PCR estándar a una temperatura más baja 62°C.

Mediante dos fluoróforos (FAM que se excita a una λ de 485 nm y emite a 520 nm y HEX que se excita a una λ de 535 nm y emite a 556 nm) se puede observar la distribución de la población alélica. La fluorescencia observada depende del genotipo de cada individuo: los homocigotos presentan la señal de un solo fluoróforo y los heterocigotos de ambos.

Las emisiones fluorescentes del producto de PCR se midieron a 37°C en un Light Cycler 480® de Roche Diagnostics.

El proceso de genotipado fue validado previo al estudio de los polimorfismos mediante el Kit de validación de KBioscience® para comprobar una lectura correcta de la placa.

Sondas utilizadas para el genotipado

1. Gen AQP1, polimorfismo rs1049305 (C>G)

a. Utilizamos las siguientes sondas:

i. FAM

```
AATGGTGCTTGGAGGGGGAAGAGATCCCAGGAGGTGC
AGTGGAGGGGGCAAGCTTTGCTCCTTCAGTTCTGCTTGC
TCCAAGCCCCTGACCCGCTCGGACTTACTGCCTGACCT
TGGAATCGTCCCTATATCAGGGCCTCAGTGACCTCCTTC
TGCAAAGTGGCAGGGACCGGCAGAGCTCTACAGGCCTG
CAGCCCCTAAGTGCAAACACAGCATGGGTCCAGAAGAC
GTGGTCTAGACCAGGGCTGCTCTTTCCACTT
```

ii. HEX

AATGGTGCTTGGAGGGGGAAGAGATCCCAGGAGGTGC
 AGTGGAGGGGGCAAGCTTTGCTCCTTCAGTTCTGCTTGC
 TCCCAAGCCCCTGACCCGCTCGGACTTACTGCCTGACCT
 TGGAATCGTCCCTATATCAGGGCCTGAGTGACCTCCTTC
 TGCAAAGTGGCAGGGACCGGCAGAGCTCTACAGGCCTG
 CAGCCCCTAAGTGCAAACACAGCATGGGTCCAGAAGAC
 GTGGTCTAGACCAGGGCTGCTCTTTCCACTT

2. Gen AQP1, polimorfismo rs10244884 (T>C)

a. Utilizamos las siguientes sondas:

i. FAM

GGGGAAGTCACCTGCCCTCTGTGGTCCTCGCCCCGTGA
 GGGTCCCAGCTCTTGGAGCTATTGACTGATTTTCACGGG
 TGGCGAGGTAAGTTTGGAAACCACATCACCTCTTGGA
 GCCTCA

ii. HEX

GGGGAAGTCACCTGCCCTCTGTGGTCCTCGCCCCGTGA
 GGGTCCCAGCTCTTGGAGCTATCGACTGATTTTCACGG
 GTGGCGAGGTAAGTTTGGAAACCACATCACCTCTTGG
 AGCCTCA

b. El tipo de gráfica obtenida fue:

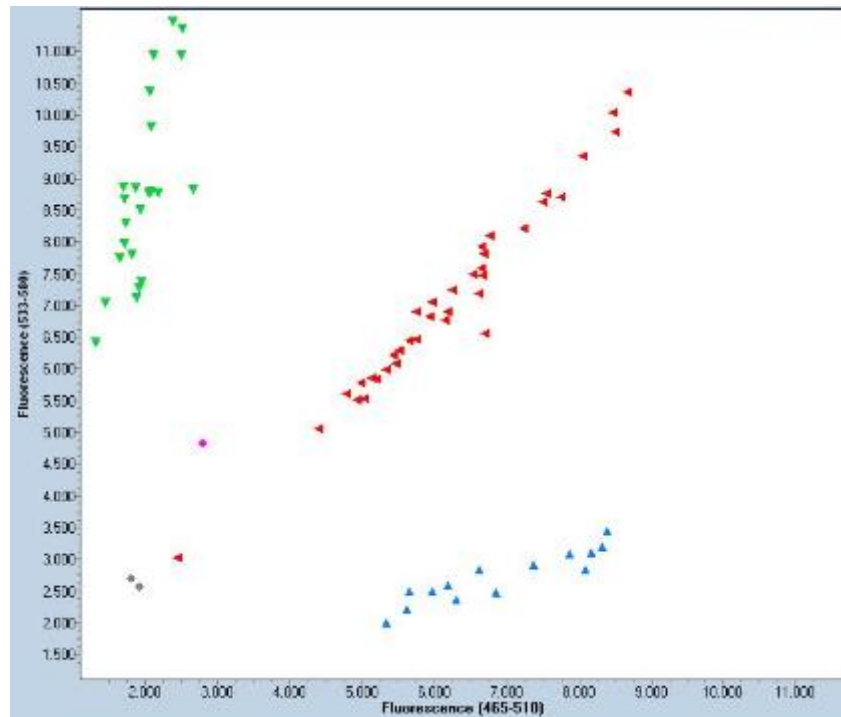


Figura 14: Polimorfismo rs10244884 (T>C) del gen AQP1. En verde, homocigoto C/C, en rojo heterocigoto T/C, en azul homocigoto T/T.

3. Gen AQP4, polimorfismo rs3763043 (C>T)

a. Utilizamos las siguientes sondas:

i. FAM

```
ATTGTTAAACTCAGTTTAATAGAATAAATATTCAAATA
AGAATTGACTATACCAATATTCCAGTAGAGAAGGAATA
AGCTGATAGACGTGTCTTTGAGTTCTGTCAGGCAAGAC
TTAACCA
```

ii. HEX

```
ATTGTTAAACTCAGTTTAATAGAATAAATATTCAAATA
AGAATTGACTATACCAATATTCTAGTAGAGAAGGAATA
```

AGCTGATAGACGTGTCTTTGAGTTCTGTCAGGCAAGAC
TTAACCA

b. El tipo de gráfica obtenida fue:

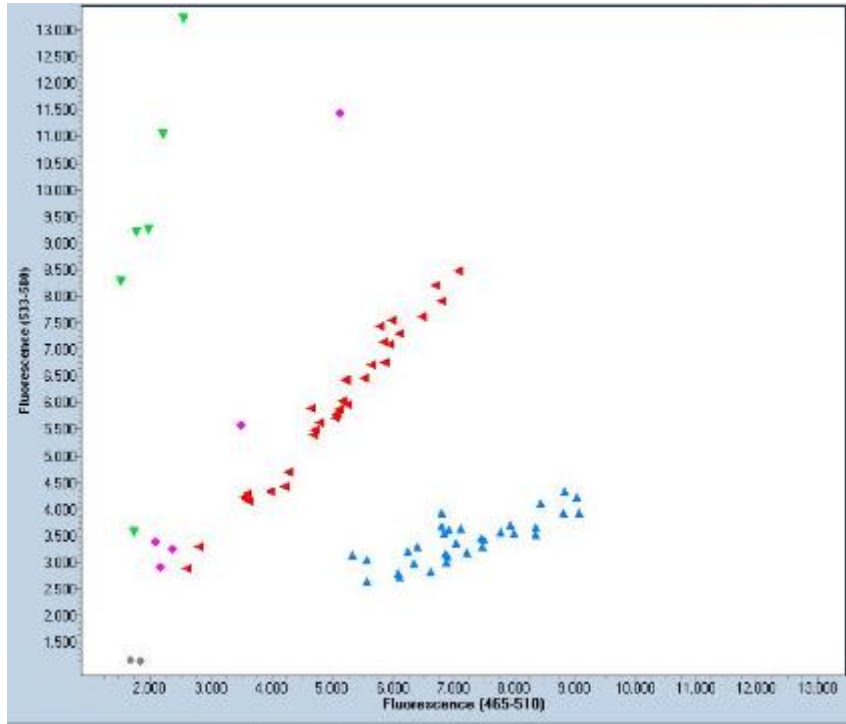


Figura 15: Polimorfismo rs3763043 (C>T) del gen AQP4. En verde, homocigoto T/T, en rojo heterocigoto C/T, en azul homocigoto C/C.

4. Gen AQP4, polimorfismo rs3763040 (A>G)

a. Utilizamos las siguientes sondas:

i. FAM

GAAAAACCCTTTCTTGCCCAGGCCCGGGTGGCAGGATA
AAGGAAGAVCTGGCTCCACAGGAGGGTGGCCAGCCAC
ATCCCACGCATCCCCTGCCCCAGTGAAGCGAATCTCAG
AAGTATGA

ii. HEX

GAAAAACCCTTTCTTGCCCAGGCCCGGGTGGCAGGATA
 AAGGAAGAVCTGGCTCCACAGGGGGGTGGCCAGCCAC
 ATCCCACGCATCCCCTGCCCCAGTGAAGCGAATCTCAG
 AAGTATGA

5. Gen AQP4, polimorfismo rs2075575 (A>G)

a. Utilizamos las siguientes sondas:

i. FAM

GCTGGGTGCTCCTAARGGCAGGACCTTGTGCAGCTGCG
 CAGGCTGCATGCTTATGAAGACATCCCTGTCYGAAGGAG
 TTTGGTGAACCTCTAGAAGGGTCTAACCATTAGCTACCTG
 CATCAC

ii. HEX

GCTGGGTGCTCCTAARGGCAGGACCTTGTGCAGCTGCG
 CAGGCTGCATGCTTATGAAGACGTCCTGTCYGAAGGAG
 TTTGGTGAACCTCTAGAAGGGTCTAACCATTAGCTACCTG
 CATCAC

Determinación leptina sérica

La leptina se determinó mediante la técnica ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc®). Se trata de un procedimiento estandarizado cuyos valores de referencia se reflejan en la Tabla 12 considerándose elevada si se encuentra por encima de estos valores.

Para el cálculo de los valores de referencia se tuvo en cuenta la adiposidad corporal (en función del IMC teniendo en cuenta que las mujeres presentan valores más elevados y por tanto también más altos de leptina), el sexo y la edad del paciente.

Se clasificaron los pacientes en función de su IMC en: normopeso considerado a aquel paciente con un IMC inferior a 24.9, sobrepeso con un IMC entre 25 y 29.9 y obesidad con un IMC mayor de 30.

Estudio de pacientes con fistula espontánea de LCR que presentan HII

Se trataron 12 pacientes, 8 mujeres y 4 varones, con edades comprendidas entre 24 y 72 años, con diagnóstico de fistula espontánea de LCR. La clínica que presentaban era la salida de un líquido claro, bien por la nariz, bien por el oído.

Se recogió muestra del líquido secretado y se determinó en él los niveles de la proteína β -traza.

Se realizó un RM craneal y RM de senos venosos para determinar signos indirectos de HII, como disminución de ventrículos o presencia de estenosis de senos venosos. Aquellos que cumplieron los criterios de Friedman, se les realizó una punción lumbar para determinar la presión de LCR. Aquellos pacientes con mala respuesta al tratamiento médico se realizó una angiografía venosa determinando los gradientes de presión, considerándose positivas la diferencia de presión pre y postestenosis superior a 6 mmHg, optándose en estos casos por la colocación de un stent en la zona de la estenosis y comprobando posteriormente las presiones resultantes.

Análisis estadístico

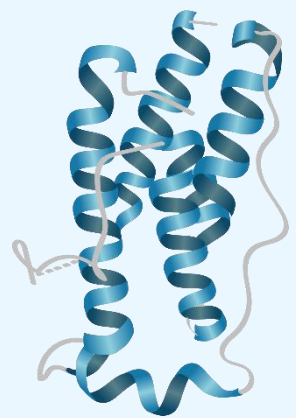
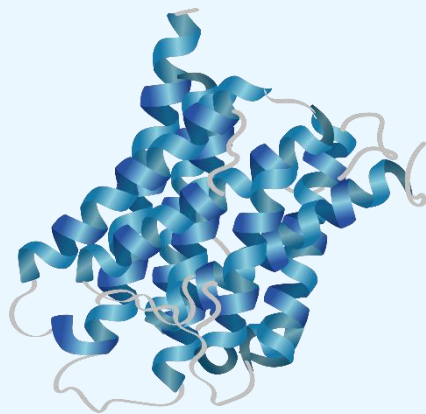
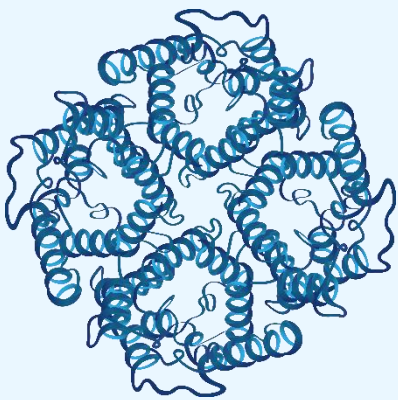
Para todos los polimorfismos se ha calculado si la distribución genotípica se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg comparando los valores obtenidos con los esperados mediante la prueba de chi-cuadrado (χ^2).

El estudio se realizó mediante un programa informático, paquete estadístico SPSS 24.0 para Windows.

La comparación entre los resultados obtenidos de cada uno de los polimorfismos y los datos clínicos se llevó a cabo utilizando tablas de contingencia 3x2 para el análisis de la distribución genotípica y las tablas 2x2 para el análisis de la distribución alélica y de la dominancia alélica, comparando los portadores de un alelo frente a los no portadores del mismo.

En todos los casos se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando se observaron valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS



Análisis de los polimorfismos

El resultado de los análisis de los polimorfismos estudiados se encuentra reflejado en el Anexo 1.

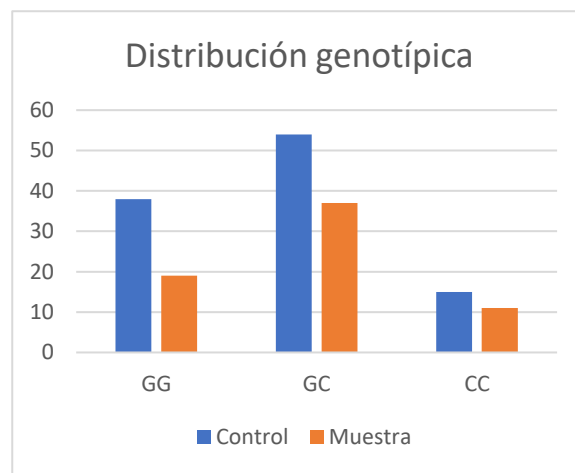
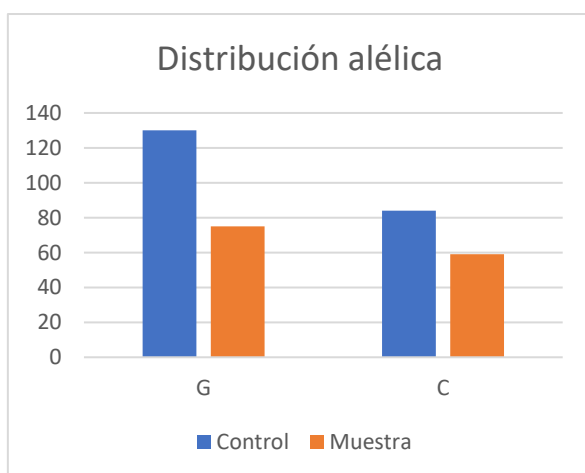
En el análisis de resultados se muestran para cada uno de los polimorfismos la tabla de distribución genotípica, frecuencias alélicas y los modelos de dominancia alélica.

De las 72 muestras analizadas, algunas determinaciones no fueron concluyentes por lo que fueron excluidas (Ver Anexo 1).

A. POLIMORFISMO rs1049305 DEL GEN AQP1

Tabla 1: Distribución alélica y genotípica

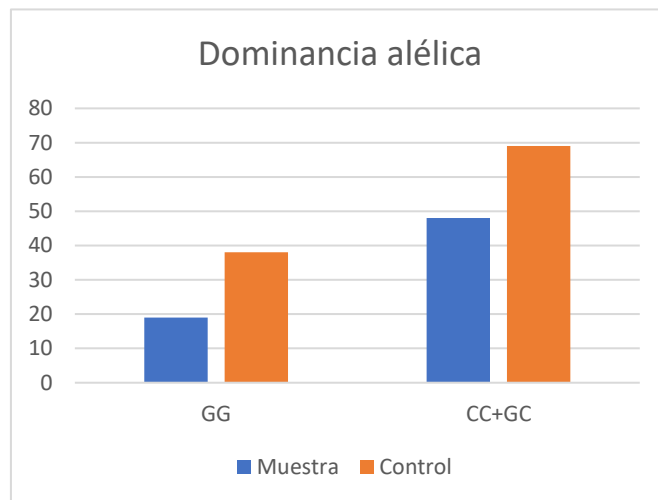
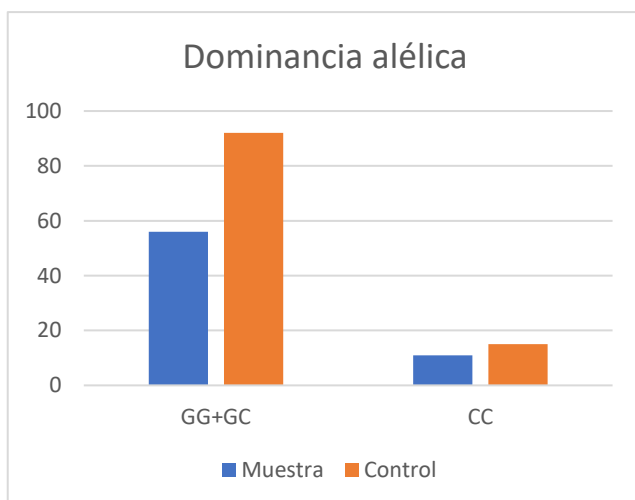
	DISTRIBUCIÓN ALÉLICA			DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA			
	G	C	Total	GG	GC	CC	Total
Muestra	75	59	134	19	37	11	67
Control	130	84	214	38	54	15	107
Total	205	143	348	57	91	26	174
p	0,4424			0,6126			



Figuras 16 y 17: Distribución alélica y genotípica

Tabla 2: Dominancia alélica

	DOMINANCIA ALÉLICA			DOMINANCIA ALÉLICA		
	GG+GC	CC	Total	GG	CC+GC	Total
Muestra	56	11	67	19	48	67
Control	92	15	107	38	69	107
Total	148	26	174	57	117	174
<i>p</i>	0,8231			0,4166		



Figuras 18 y 19: Dominancia alélica

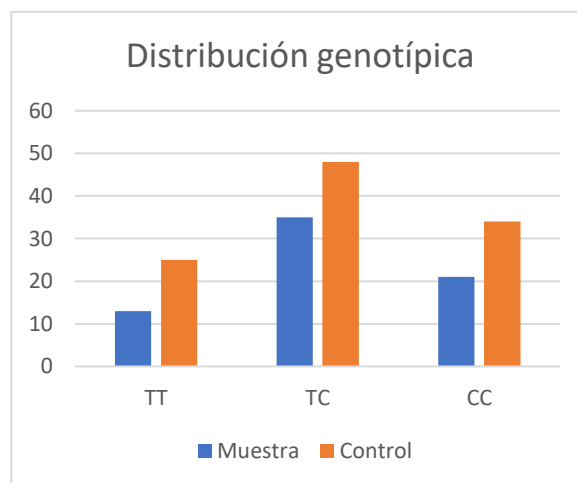
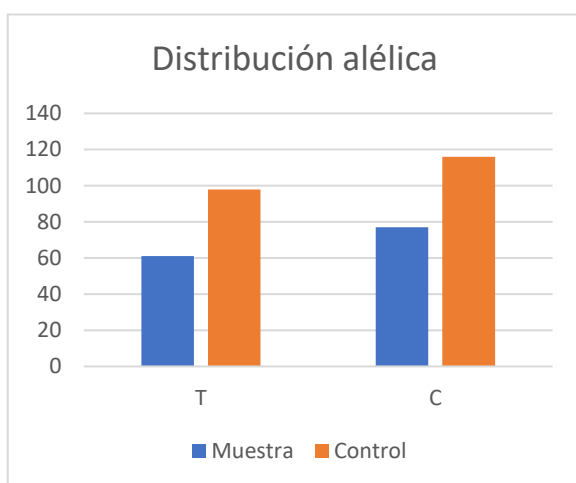
Estudio estadístico

No se encontraron diferencias significativas en la distribución genotípica y frecuencia alélica ni en la dominancia de alelos cuando los comparamos con los controles.

B. POLIMORFISMO rs10244884 DEL GEN AQP1

Tabla 3: Distribución alélica y genotípica

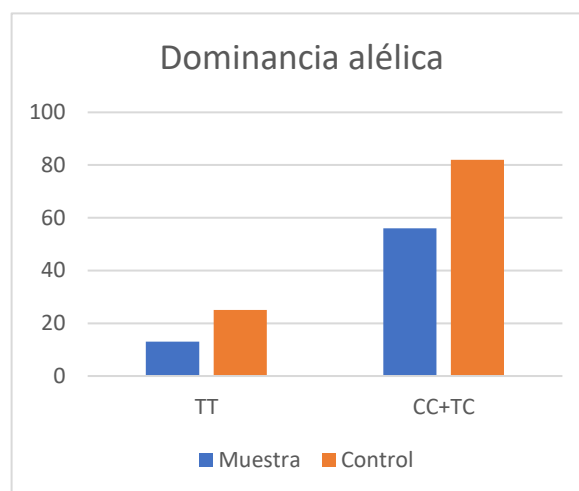
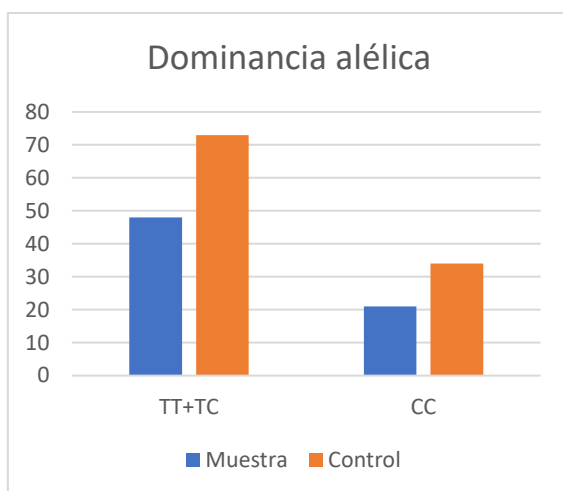
	DISTRIBUCIÓN ALÉLICA			DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA			
	T	C	Total	TT	TC	CC	Total
Muestra	61	77	138	13	35	21	69
Control	98	116	214	25	48	34	107
Total	159	193	352	38	83	55	176
p	0,8625			0,6942			



Figuras 20 y 21: Distribución alélica y genotípica

Tabla 4: Dominancia alélica

	DOMINANCIA ALÉLICA			DOMINANCIA ALÉLICA		
	TT+TC	CC	Total	TT	CC+TC	Total
Muestra	48	21	69	13	56	69
Control	73	34	107	25	82	107
Total	121	55	176	38	138	176
p	1			0,5967		



Figuras 22 y 23: Dominancia alélica

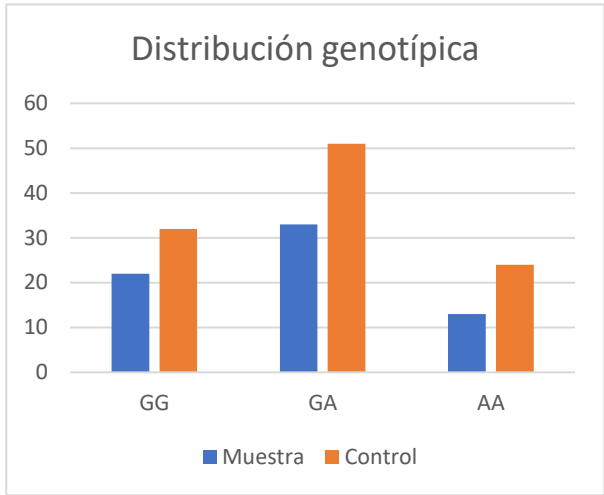
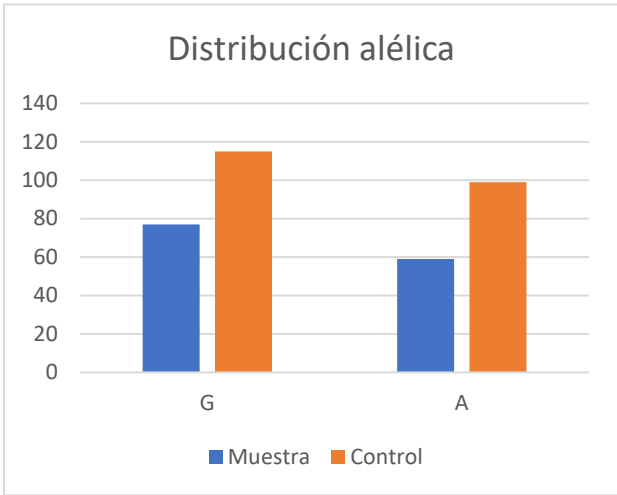
Estudio estadístico

No se encontraron diferencias significativas en la distribución genotípica y frecuencia alélica ni en la dominancia de alelos cuando los comparamos con los controles.

C. POLIMORFISMO rs2075575 DEL GEN AQP4

Tabla 5: Distribución alélica y genotípica

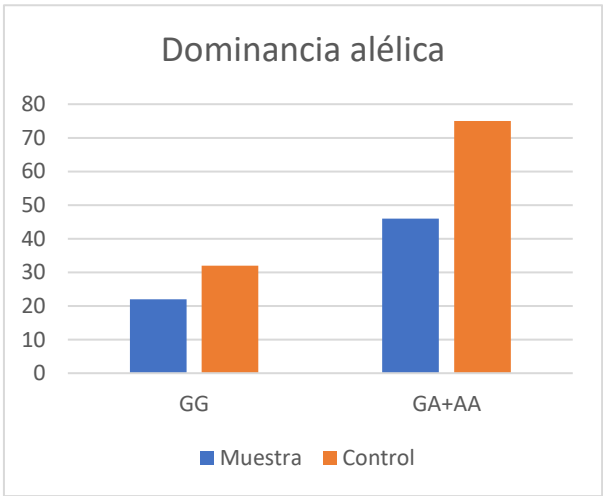
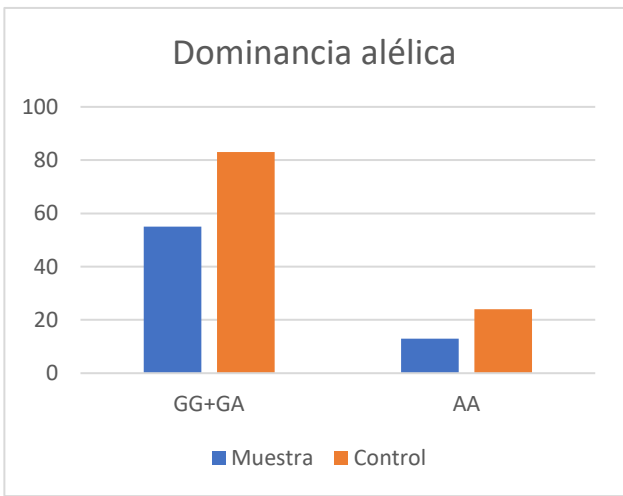
	DISTRIBUCIÓN ALÉLICA			DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA			
	G	A	Total	GG	GA	AA	Total
Muestra	77	59	136	22	33	13	68
Control	115	99	214	32	51	24	107
Total	192	158	350	54	84	37	175
<i>p</i>	0,6801			0,8607			



Figuras 24 y 25: Distribución alélica y genotípica

Tabla 6: Dominancia alélica

	DOMINANCIA ALÉLICA			DOMINANCIA ALÉLICA		
	GG+GA	AA	Total	GG	GA+AA	Total
Muestra	55	13	68	22	46	68
Control	83	24	107	32	75	107
Total	138	37	175	54	121	175
p	0,7401			0,8625		



Figuras 26 y 27: Dominancia alélica

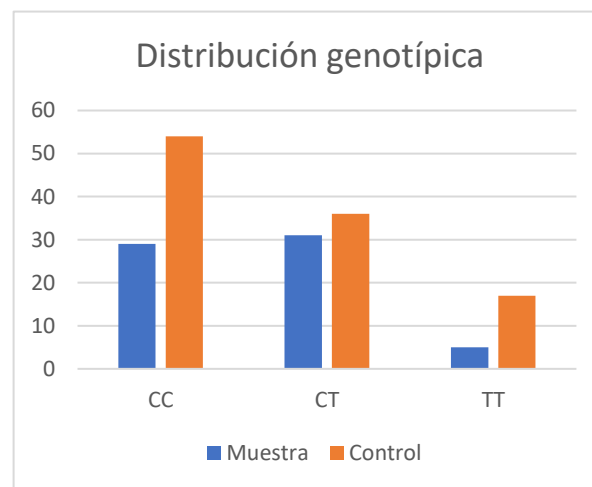
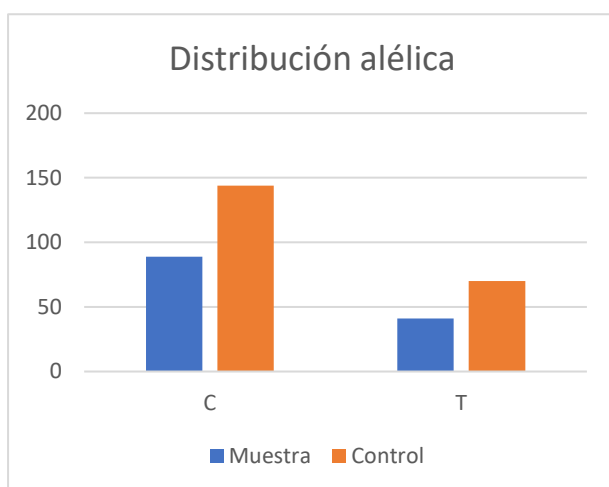
Estudio estadístico

No se encontraron diferencias significativas en la distribución genotípica y frecuencia alélica ni en la dominancia de alelos cuando los comparamos con los controles.

D. POLIMORFISMO rs3763043 DEL GEN AQP4

Tabla 7: Distribución alélica y genotípica

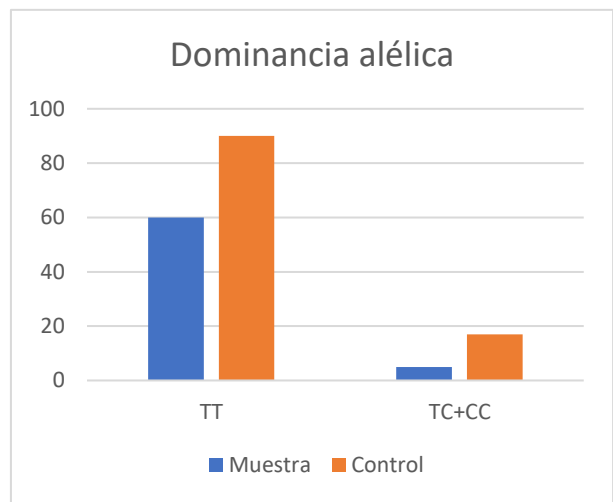
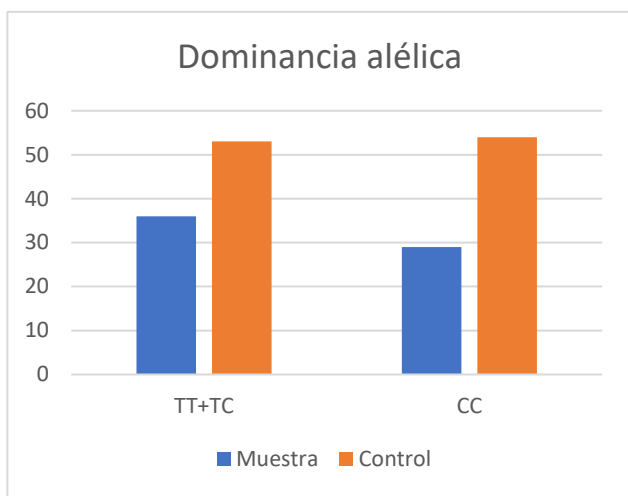
	DISTRIBUCIÓN ALÉLICA			DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA			
	C	T	Total	CC	CT	TT	Total
Muestra	89	41	130	29	31	5	65
Control	144	70	214	54	36	17	107
Total	233	111	344	83	67	22	172
p	0,9203			0,1075			



Figuras 28 y 29: Distribución alélica y genotípica

Tabla 8: Dominancia alélica

	DOMINANCIA ALÉLICA			DOMINANCIA ALÉLICA		
	TT+TC	CC	Total	TT	TC+CC	Total
Muestra	36	29	65	60	5	65
Control	53	54	107	90	17	107
Total	89	83	172	150	22	172
<i>p</i>	0,5598			0,1846		



Figuras 30 y 31: Dominancia alélica

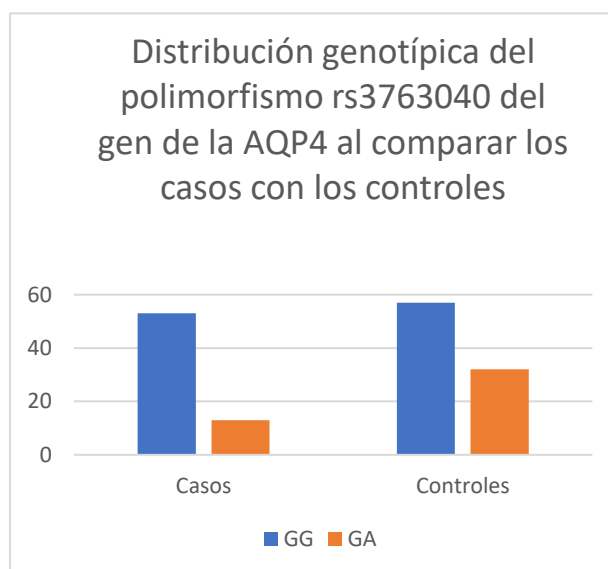
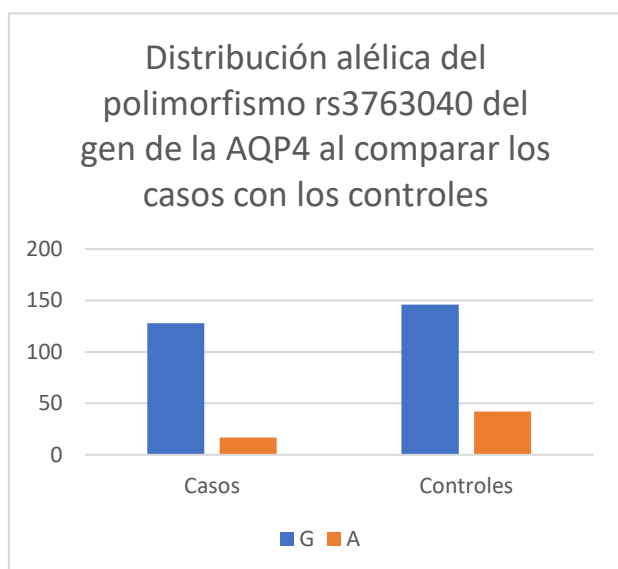
Estudio estadístico

No se encontraron diferencias significativas en la distribución genotípica y frecuencia alélica ni en la dominancia de alelos cuando los comparamos con los controles.

E. POLIMORFISMO rs3763040 DEL GEN AQP4

Tabla 9: Distribución alélica y genotípica

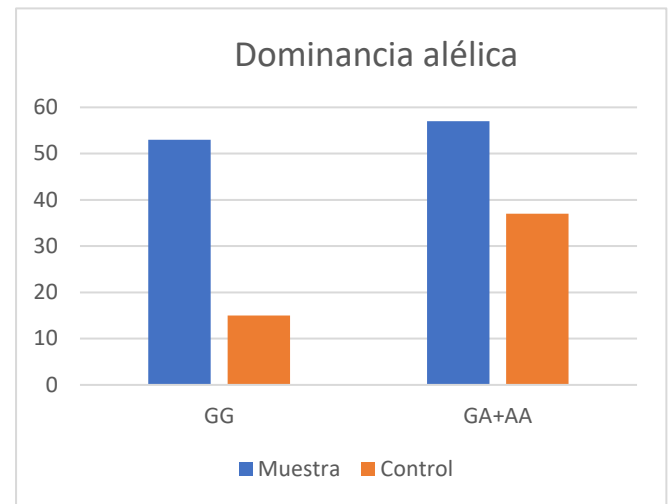
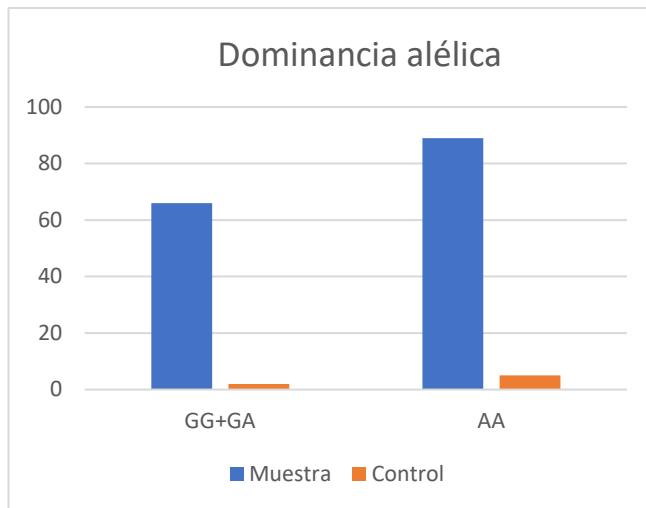
	DISTRIBUCIÓN ALÉLICA			DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA			
	G	A	Total	GG	GA	AA	Total
Casos	119	17	136	53	13	2	68
Controles	146	42	188	57	32	5	94
Total	274	59	333	110	45	7	162
p	0,0341			0,048			



Figuras 32 y 33: Distribución alélica y genotípica

Tabla 10: Dominancia alélica

	DOMINANCIA ALÉLICA			DOMINANCIA ALÉLICA		
	GG+GA	AA	Total	GG	GA+AA	Total
Muestra	66	2	68	53	15	68
Control	89	5	94	57	37	94
Total	155	7	162	110	52	162
p	0,729			0,0309		



Figuras 34 y 35: Dominancia alélica

Estudio estadístico

Se encontraron diferencias significativas en la distribución genotípica, frecuencia alélica y en la dominancia alélica (GG vs GA+AA) al comparar los resultados de nuestros casos con los controles. En el cálculo de la dominancia alélica (GG+GA vs AA) no fue significativa.

Leptina sérica

Se han clasificado a los pacientes en función de su índice de masa corporal (IMC) en: normopeso considerado a aquel paciente con un IMC inferior a 24,9, sobrepeso con un IMC entre 25 y 29,9 y obesidad con un IMC mayor de 30.

De las 49 mujeres, 27 eran obesas, 11 presentaron sobrepeso y 11 estaban dentro de un IMC considerado como normal.

Del total de 16 hombres, 6 eran obesos y 4 con sobrepeso, teniendo 6 de ellos un IMC dentro de la normalidad (Tabla 13).

Tabla 11: Grupos de pacientes según IMC

		Hombres	Mujeres
IMC	Normal	6	11
	Sobrepeso	4	11
	Obesidad	6	27

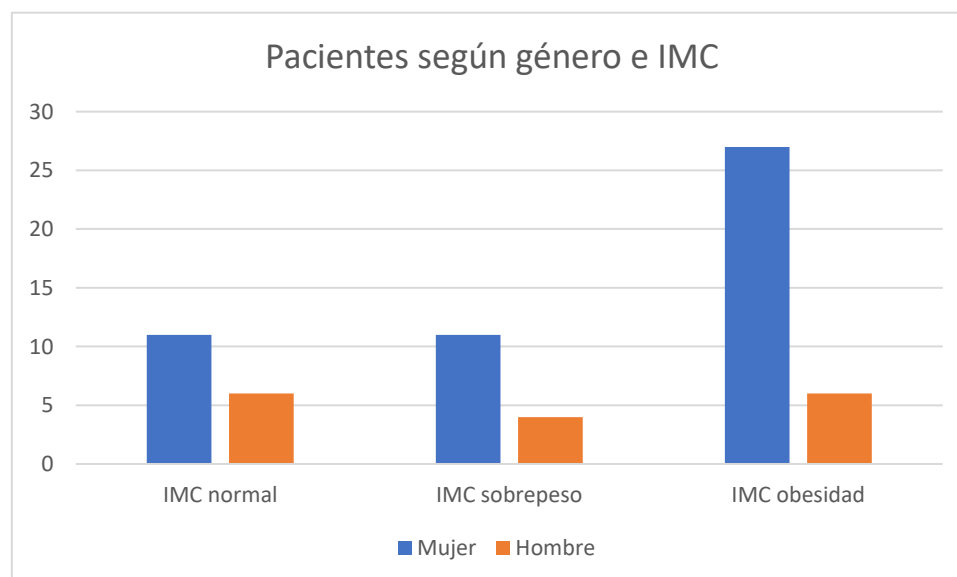


Figura 36: Distribución de pacientes según género e IMC

Los valores obtenidos pueden observarse en el Anexo 1. Como grupo control se utilizaron los valores estandarizados según laboratorio (Tabla 12).

Tabla 12: Valores estandarizados de leptina según IMC

IMC	Hombre (ng/ml)	Mujer (ng/ml)
15	0,1-1,1	1,2-6,5
20	0,4-3,2	2,4-13,4
25	1,1-9,6	5,1-28
30	3,2-28,9	10,6-58,3
35	9,5-86,7	22-121

En cuanto a las mujeres con un IMC normal, la leptina estuvo alterada en 11 de ellas; en las de un IMC de sobrepeso hubo 3 con leptina normal y 8 con leptina alterada y con IMC de obesidad 20 con leptinas normales y 7 con leptinas alteradas.

En cuanto a los varones, con IMC normal 2 tuvieron leptinas normales y 4 de ellos alteradas; con un IMC de sobrepeso, 4 tuvo la leptina alterada y con un IMC de obesidad 6 tuvieron leptina normal.

Tabla 13: Valores de leptina según género y su IMC

			Mujeres (49)	Hombres (16)
IMC	Normal	Leptina Normal	0	2
		Leptina alterada	11	4
	Sobrepeso	Leptina normal	3	0
		Leptina alterada	8	4
	Obesidad	Leptina normal	20	6
		Leptina alterada	7	0

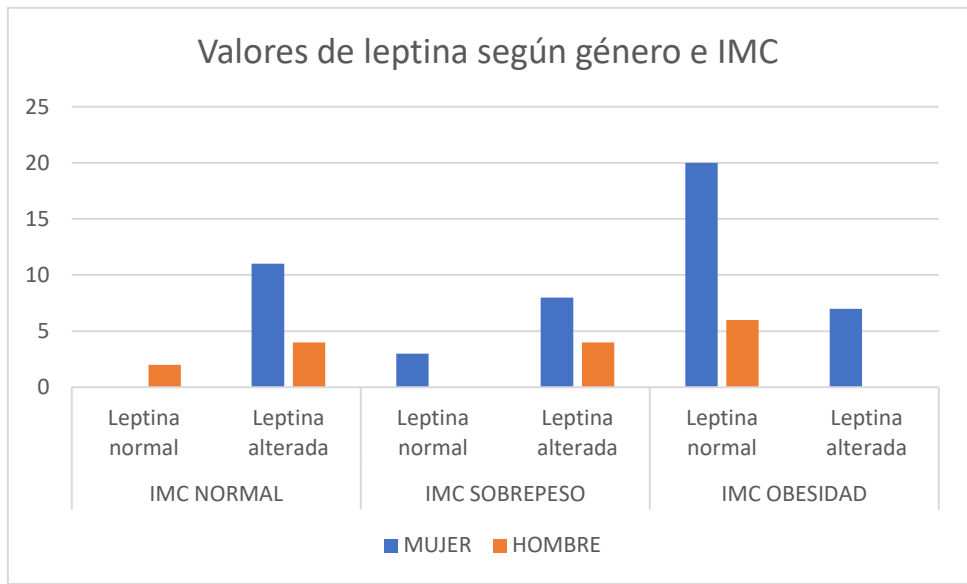


Figura 37: Valores de leptina según género e IMC

Se observaron diferencias significativas con una p de valor 0,0014 en mujeres con IMC normal donde la leptina se encuentra elevada, a diferencia de mujeres con IMC de sobrepeso y obesidad que no es estadísticamente significativa. También se hallaron diferencias significativas al comparar ambos grupos de hombres y mujeres con IMC normal vs IMC sobrepeso y obesidad con una p de valor 0,0015. No se hallaron diferencias significativas cuando se analizaron los hombres de forma aislada ($p=0,6033$).

Leptina sérica y fístula del LCR

En cuanto a las mujeres con fístula de LCR, las pacientes con IMC normal o con sobrepeso presentaron leptinas alteradas (1 con peso normal y 2 con sobrepeso) mientras que las pacientes obesas presentaron leptinas dentro de la normalidad.

En relación con los hombres con fístula de LCR, un paciente con peso normal presentó leptina dentro de la normalidad y un paciente con sobrepeso leptina alterada, los 2 restantes fueron obesos con leptinas dentro de la normalidad.

En las mujeres sin fístula de LCR, las pacientes con IMC normal, todas ellas tuvieron leptinas alteradas. En las pacientes con sobrepeso, 6 obtuvieron leptinas alteradas y 3 dentro de la normalidad y de las pacientes obesas 15 tuvieron leptinas dentro de la normalidad y 7 leptinas alteradas.

En hombres sin fístula del LCR, en pacientes con IMC normal 1 tuvo leptina normal y 4 leptina alterada, en pacientes con sobrepeso 3 leptinas alteradas y en obesos 4 con leptinas dentro de la normalidad.

Tabla 14: Valores de leptina en pacientes con y sin fístula de LCR clasificados según su IMC

			Fístula		No fístula	
			Mujeres (8)	Hombres (4)	Mujeres (41)	Hombres (12)
IMC	Normal	Leptina Normal	0	1	0	1
		Leptina alterada	1	0	10	4
	Sobrepeso	Leptina normal	0	0	3	0
		Leptina alterada	2	1	6	3
	Obesidad	Leptina normal	5	2	15	4
		Leptina alterada	0	0	7	0

Fístula espontánea de LCR

Con respecto a la fístula de LCR, su estudio específico demostró que 12 pacientes presentaron fístula espontánea de LCR. El 33,3% de los pacientes con fístula de LCR eran hombres frente al 66,7% eran mujeres. El origen de la secreción fue nasal en 8 casos y ótica en otros 4, 3 de oído izquierdo y uno derecho. El análisis del angioRM demostró estenosis de senos en todos los casos. 3 pacientes mostraron persistencia de sintomatología a pesar de tratamiento médico realizándose una angiografía venosa. La angiografía venosa demostró una presión pre-estenosis elevada, similar a su presión intracraneal con un gradiente postestenosis de 10 mmHg. Tras la colocación de un stent se realizó una nueva medición pre y pos-stent, con caída de la presión a valores normales e igualándose con las presentadas previamente pos-stent. Todos los pacientes presentaron finalmente HII.

Relación polimorfismo rs3763043 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR

Tabla 15: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

DISTRIBUCION GENOTÍPICA	FÍSTULA	
	SI	NO
CC	3	26
CT	7	24
TT	2	3

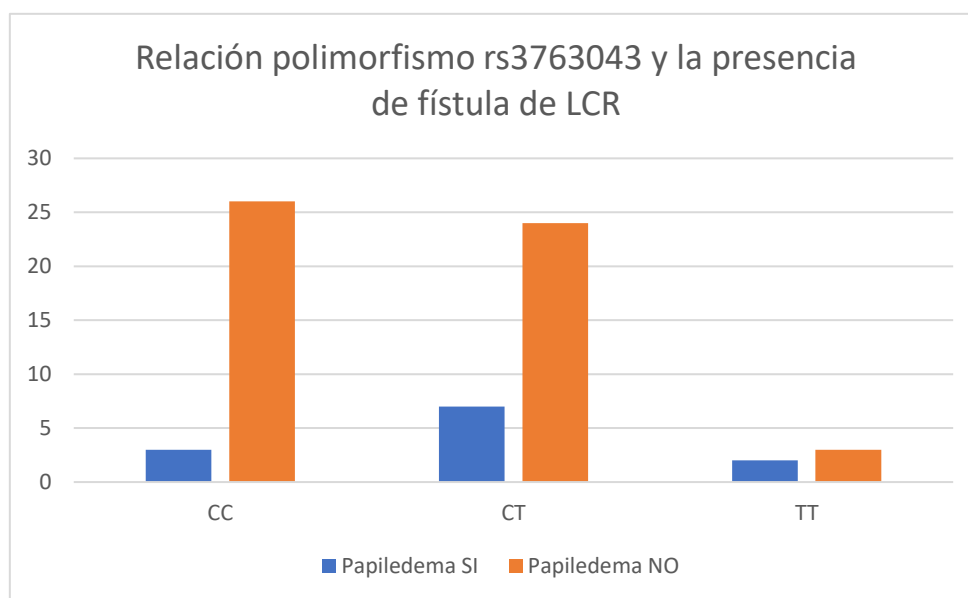


Figura 38: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.4096.

Tabla 16: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	FÍSTULA	
	SI	NO
C	13	77
T	11	30

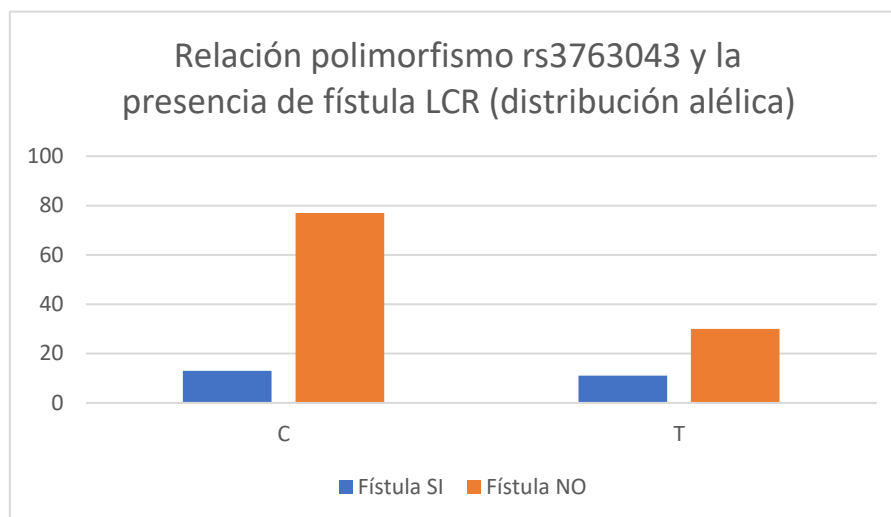


Figura 39: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,1454.

Relación polimorfismo rs1049305 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR

Tabla 17: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	FÍSTULA	
	SI	NO
CC	0	11
CG	6	30
GG	5	14

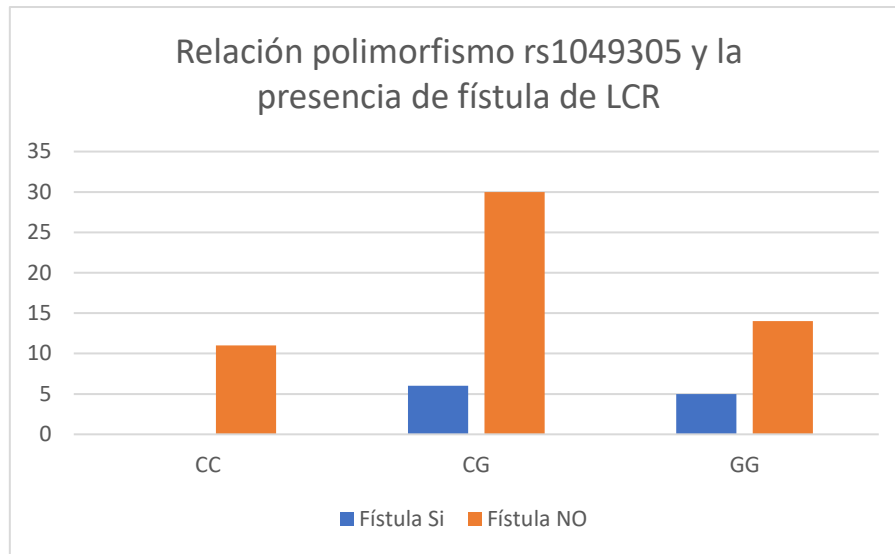


Figura 40: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.5839.

Tabla 18: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	FÍSTULA	
	SI	NO
C	6	52
G	16	58

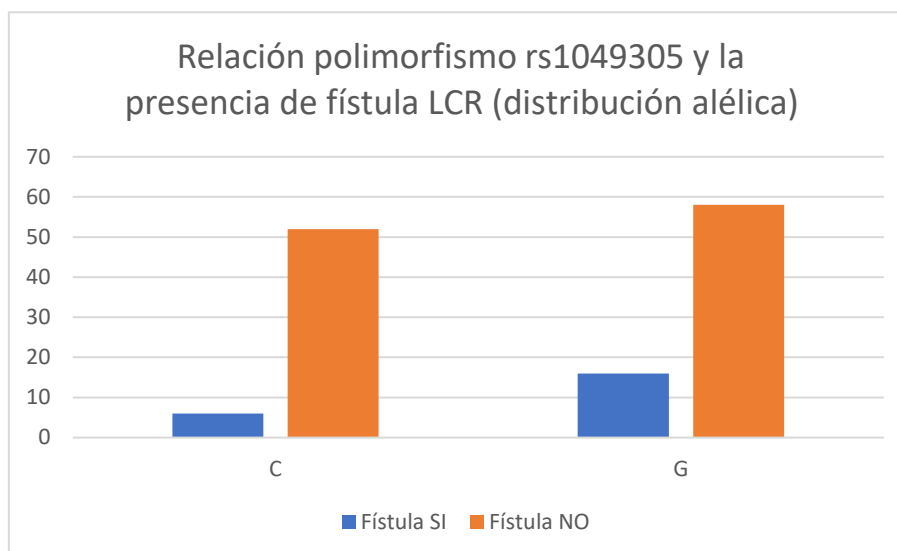


Figura 41: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,1362.

Relación polimorfismo rs2183589 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR

Tabla 19: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	FÍSTULA	
	SI	NO
CC	6	21
CT	5	19
TT	1	15

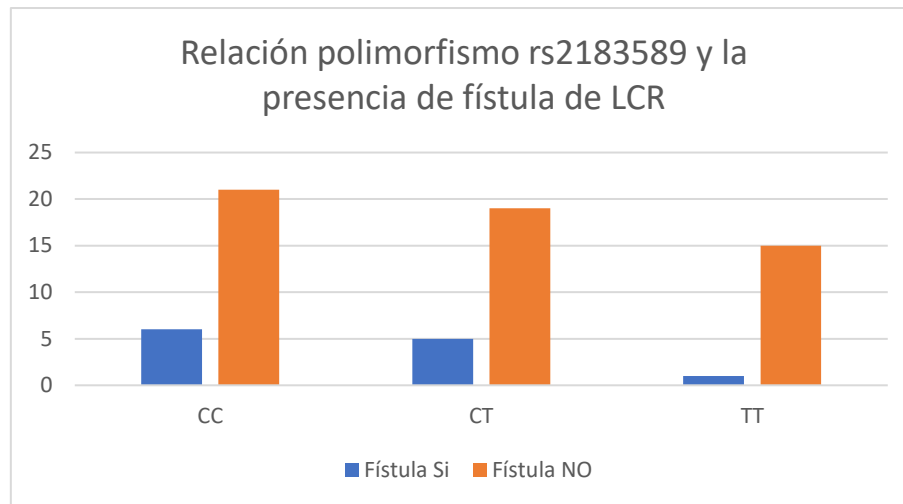


Figura 42: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.7642.

Tabla 20: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	FÍSTULA	
	SI	NO
C	17	61
T	7	49

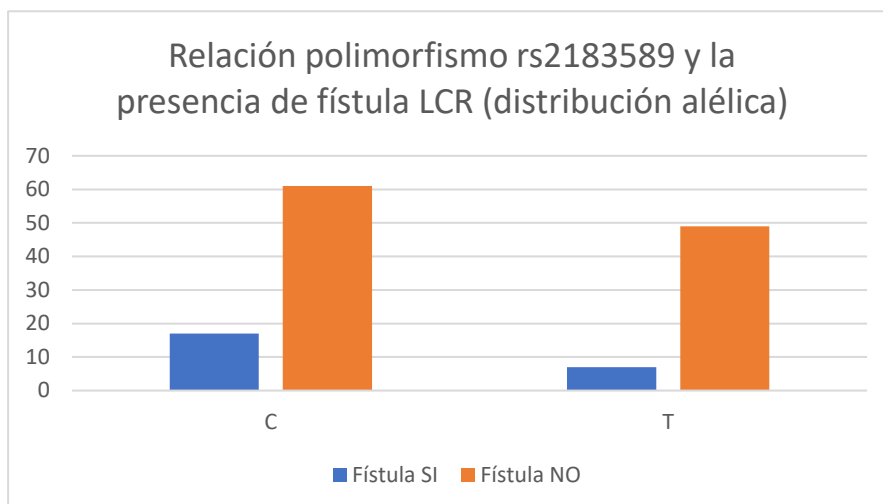


Figura 43: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,247.

Relación polimorfismo rs10244884 de gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR

Tabla 21: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	FÍSTULA	
	SI	NO
CC	2	18
CT	7	28
TT	3	10

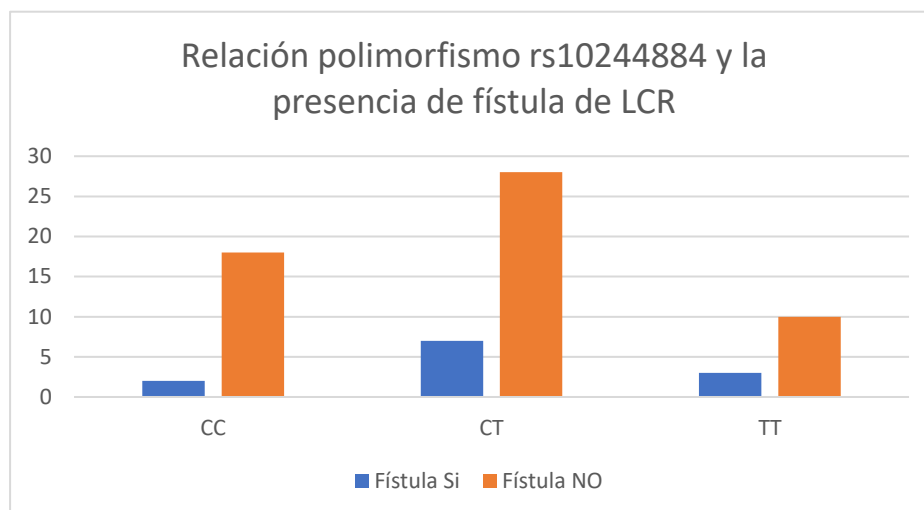


Figura 44: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.6629.

Tabla 22: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	FÍSTULA	
	SI	NO
C	11	64
T	13	48

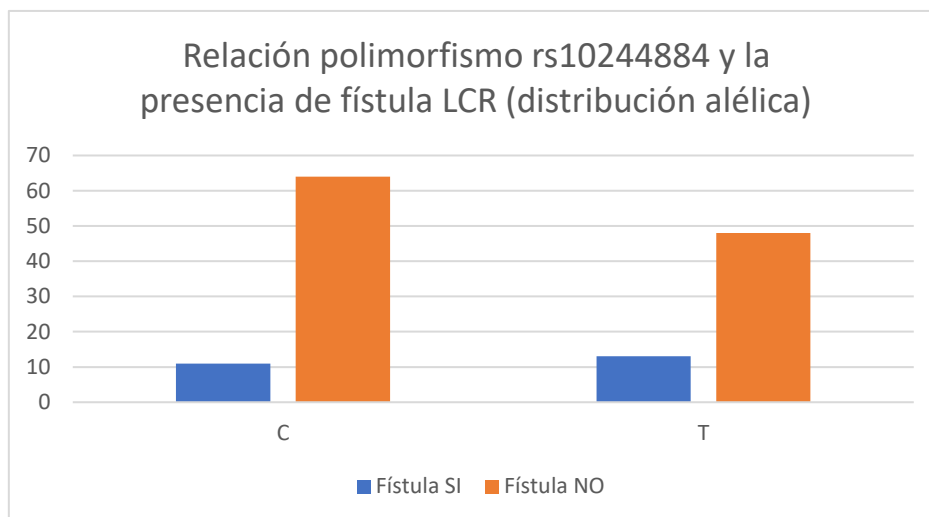


Figura 45: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una *p* de 0.431.

Relación polimorfismo rs2075575 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR

Tabla 23: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	FÍSTULA	
	SI	NO
GG	3	19
AG	6	27
AA	3	9

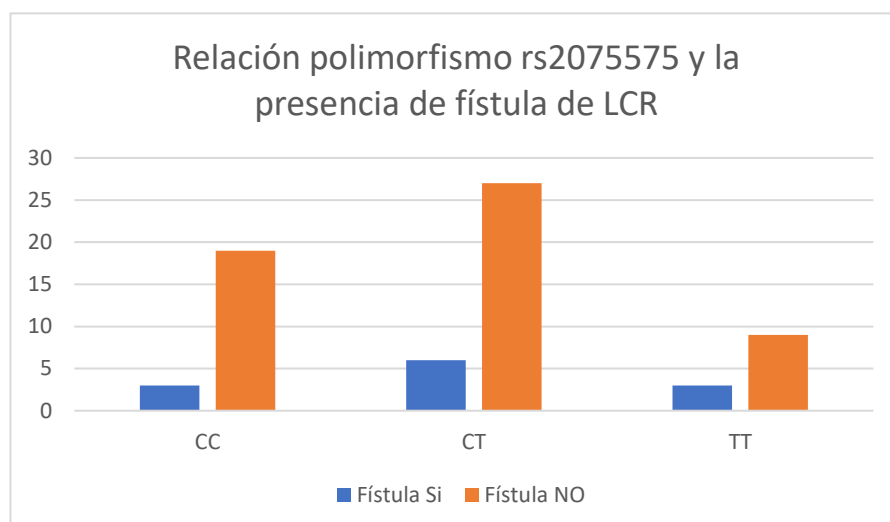


Figura 46: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 1.

Tabla 24: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	FÍSTULA	
	SI	NO
G	11	65
A	12	45

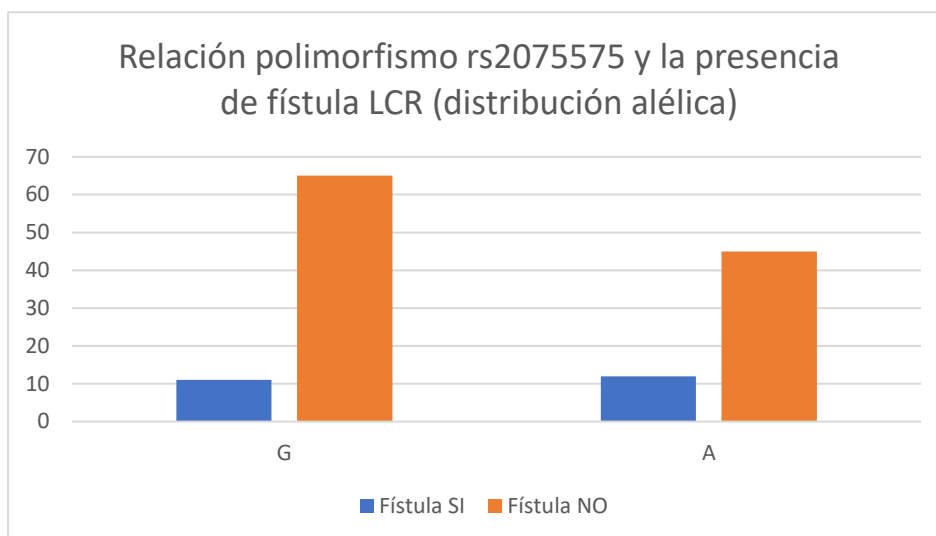


Figura 47: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.4463.

Relación polimorfismo rs3763040 del gen AQ4 con la presencia de fístula de LCR

Tabla 25: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

DISTRIBUCION GENOTÍPICA	FÍSTULA	
	SI	NO
GG	8	44
GA	3	10
AA	1	1

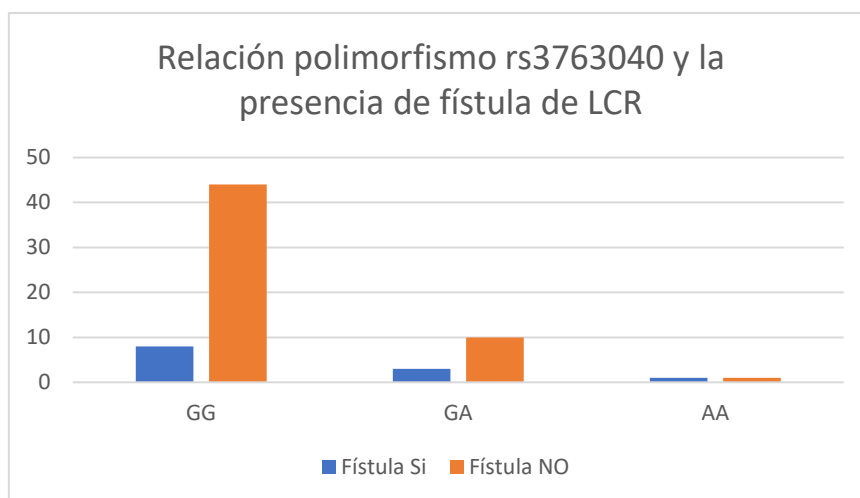


Figura 48: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de fístula de LCR (distribución genotípica)

El análisis estadístico demuestra que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.8231.

Tabla 26: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	FÍSTULA	
	SI	NO
G	18	98
A	5	12

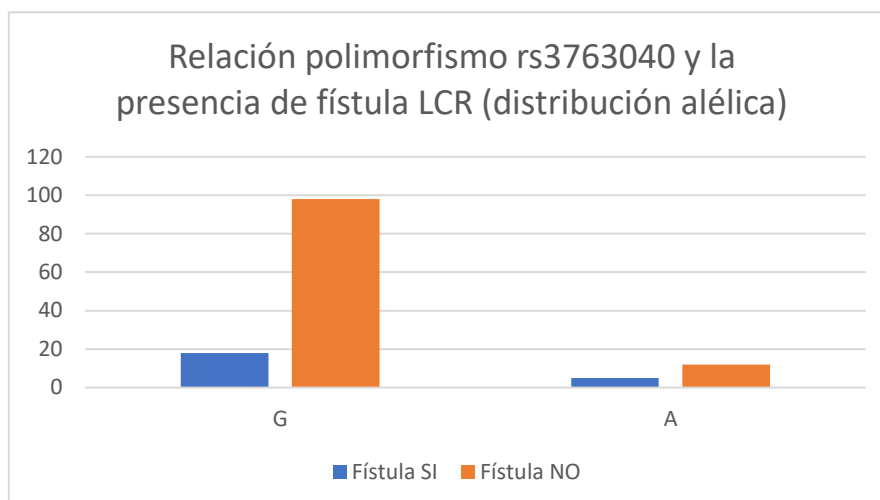


Figura 49: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de fístula de LCR (distribución alélica)

El análisis estadístico demuestra que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.157.

Datos clínicos

De los 69 pacientes, 52 eran mujeres (75,4%) y 17 hombres (24,6%). La media del IMC del total de los pacientes fue de 30,47 (obesidad).

En cuanto a la distribución por sexo, del total de los pacientes con papiledema al diagnóstico 33 fueron mujeres (64,7%) frente a 8 hombres (47,1%). No encontramos diferencias significativas en ambos grupos ($p=0,198$).

El 88,4% de los pacientes del estudio presentaban cefalea y un 60,9% papiledema. Un 42,10% presentaron estenosis del seno venoso en la angioRM.

Papiledema y Presión del LCR

Se ha clasificado la presión del LCR con arreglo a las guías del tratamiento de la hipertensión intracraneal según la *Brain Trauma Foundation*¹⁰¹. Si bien se ha de tener en cuenta que en estos pacientes el tratamiento lo rige la clínica del paciente.

Tabla 27: Distribución de pacientes con o sin papiledema al diagnóstico según cifras de presión de LCR clasificadas según la *Brain Trauma Foundation*¹⁰¹

PIC	PAPILEDEMA	
	SI	NO
20-24	11	16
25-29	11	4
≥30	19	7

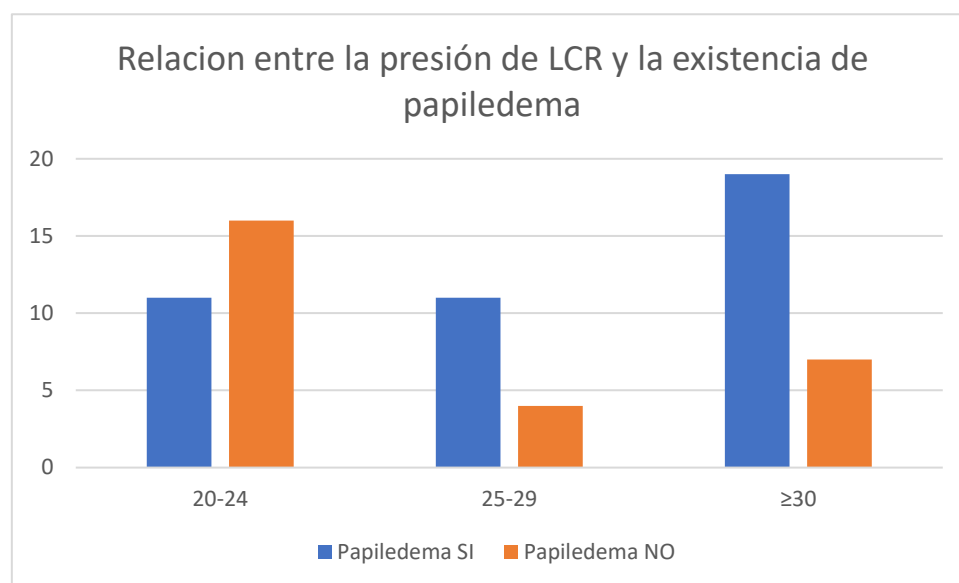


Figura 50: Distribución de pacientes con o sin papiledema al diagnóstico según cifras de presión de LCR clasificadas según la *Brain Trauma Foundation*¹⁰¹

El análisis estadístico demostró que al comparar el grupo de presión de LCR de 20-24 frente a los de 25-29 y ≥ 30 , se obtiene un resultado significativo con una p de 0,0155.

Cefalea y presión del LCR

Tabla 28: Distribución de pacientes con o sin cefalea al diagnóstico según cifras de presión de LCR clasificadas según la *Brain Trauma Foundation*¹⁰¹

PIC	CEFALEA	
	SI	NO
20-24	22	5
25-29	12	3
≥30	26	0

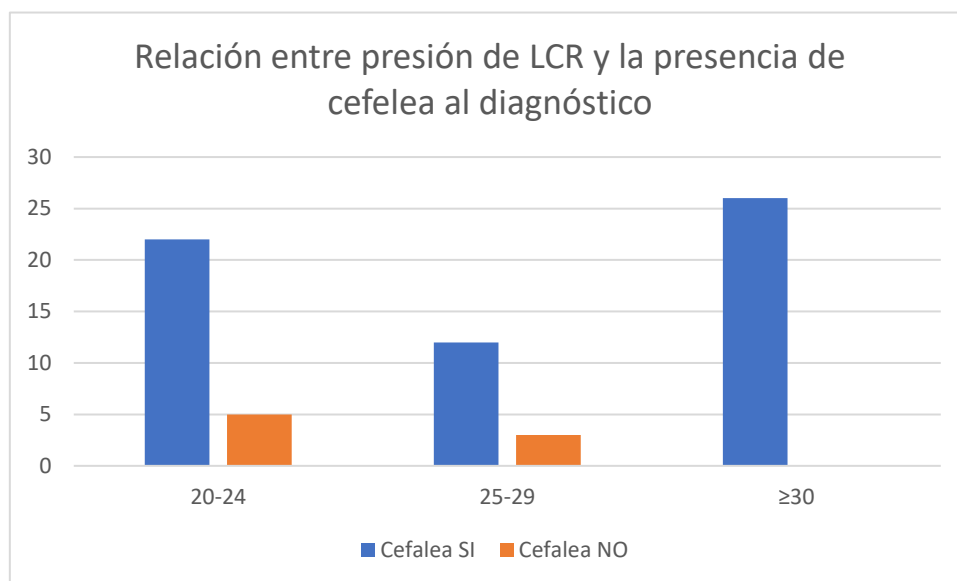


Figura 51: Distribución de pacientes con o sin cefalea al diagnóstico según cifras de presión de LCR clasificadas según la *Brain Trauma Foundation*¹⁰¹

El análisis estadístico demostró que al comparar los grupos de presión de LCR de 20-24 frente a los de 25-29 y ≥ 30 , se obtienen un resultado no significativo con una p de 0,3078.

Estenosis del seno venoso y presión del LCR

Tabla 29: Distribución de pacientes con o sin estenosis del seno venoso según cifras de presión de LCR clasificadas según la *Brain Trauma Foundation*¹⁰¹

PIC	ESTENOSIS	
	SI	NO
20-24	14	12
25-29	2	10
≥30	8	11

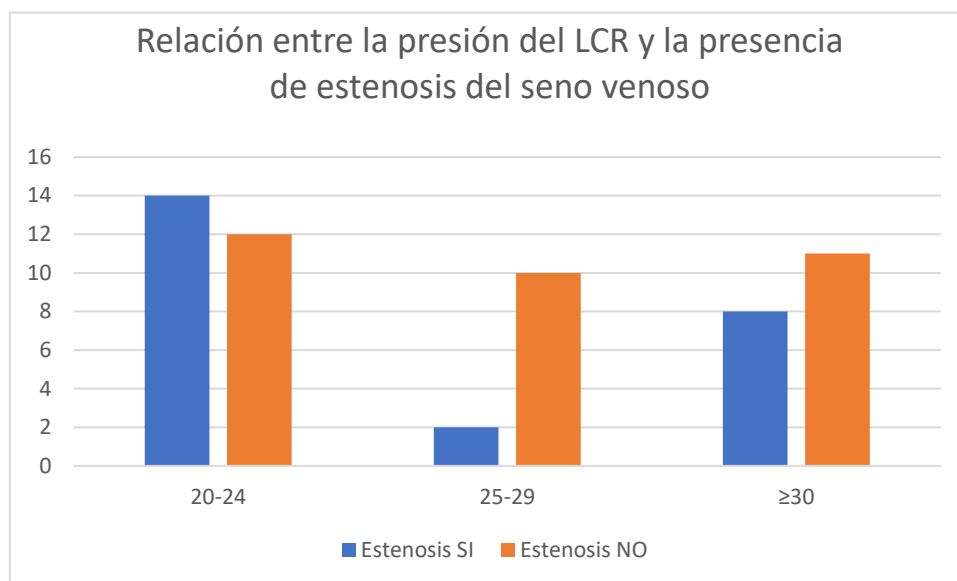


Figura 52: Distribución de pacientes con o sin estenosis del seno venoso según cifras de presión de LCR clasificadas según la *Brain Trauma Foundation*¹⁰¹

El análisis estadístico demostró que al comparar los grupos de presión de LCR de 20-24 frente a los de 25-29 y ≥ 30 , se obtienen un resultado no significativo con una p de 0,1834.

Relación polimorfismo rs3763043 del gen AQ4 con la existencia de papiledeema

Tabla 30: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledeema (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
CC	18	11
CT	18	13
TT	2	2

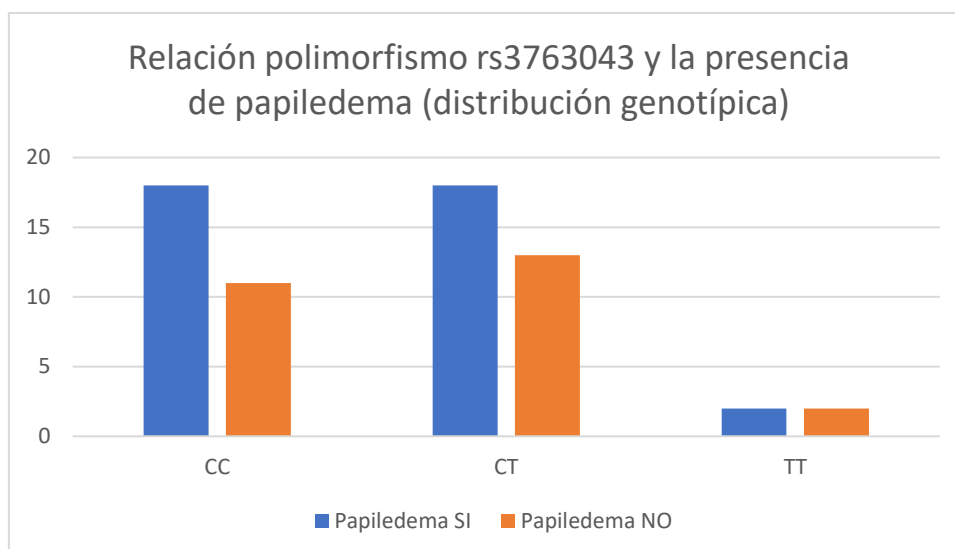


Figura 53: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledema al diagnóstico (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 1.

Tabla 31: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
C	54	35
T	22	17

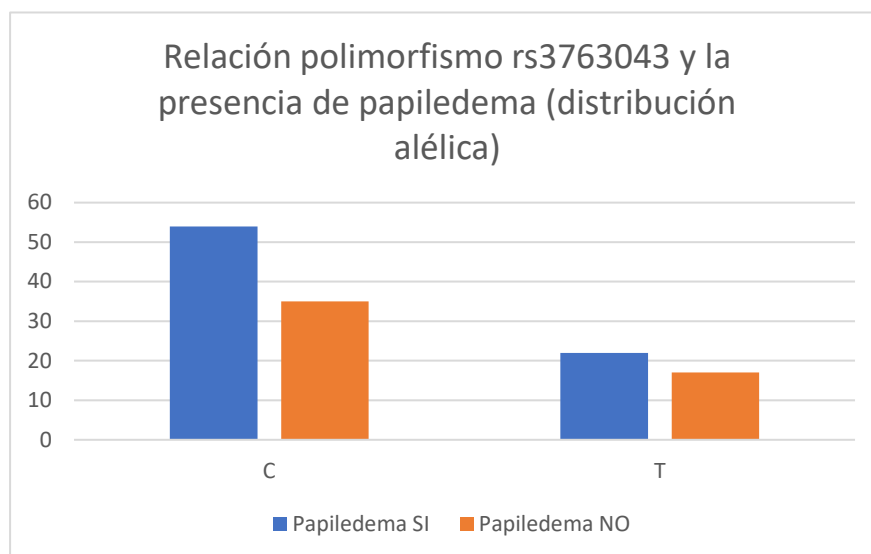


Figura 54: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledema al diagnóstico (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,7913.

Relación polimorfismo rs3763043 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso

Tabla 32: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de estenosis (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
CC	11	15
CT	10	14
TT	3	2

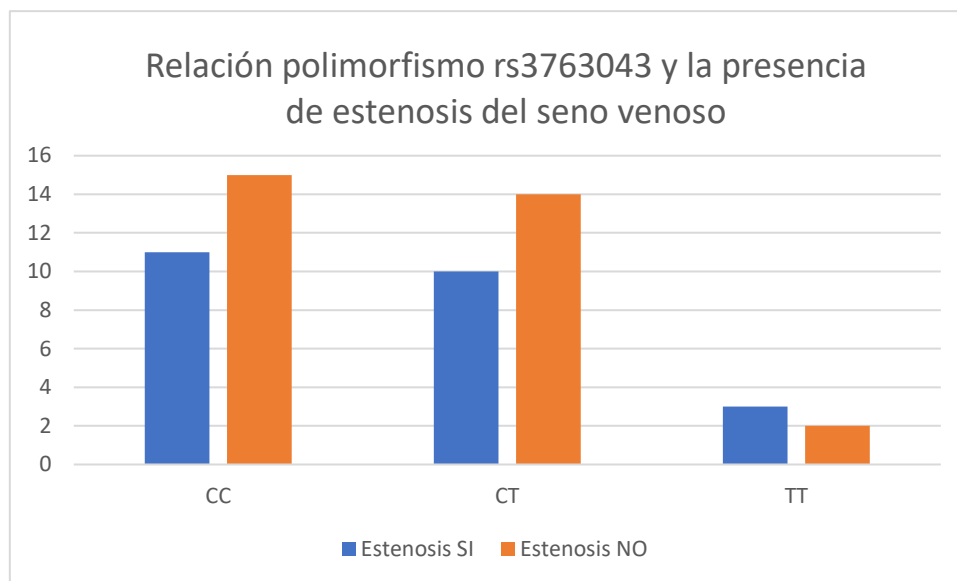


Figura 55: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.7913.

Tabla 33: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
C	32	43
T	16	18

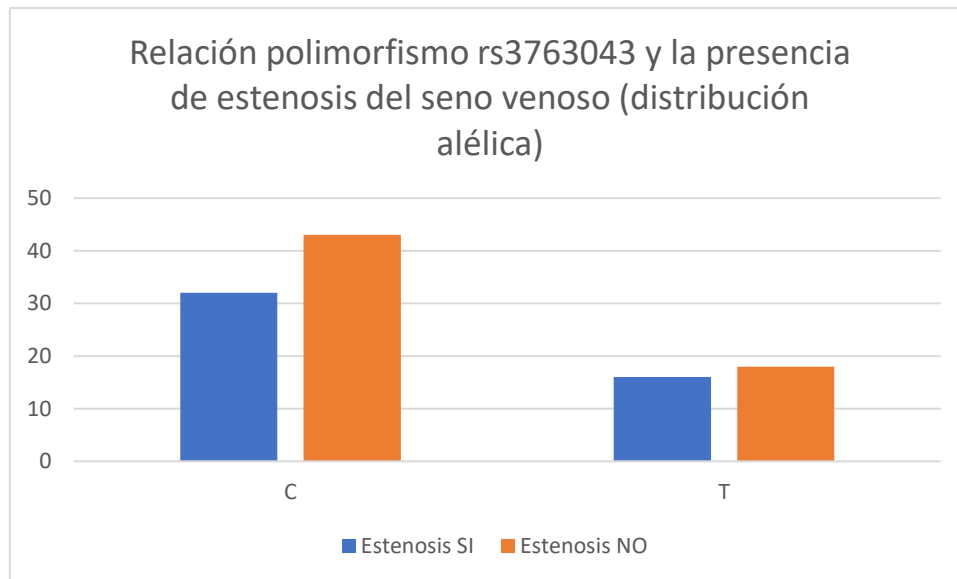


Figura 56: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763043 con la presencia de papiledema al diagnóstico (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,8231.

Relación polimorfismo rs1049305 del gen AQ4 con la presencia de papiledema

Tabla 34: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de papiledema (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
CC	8	3
CG	21	15
GG	12	7

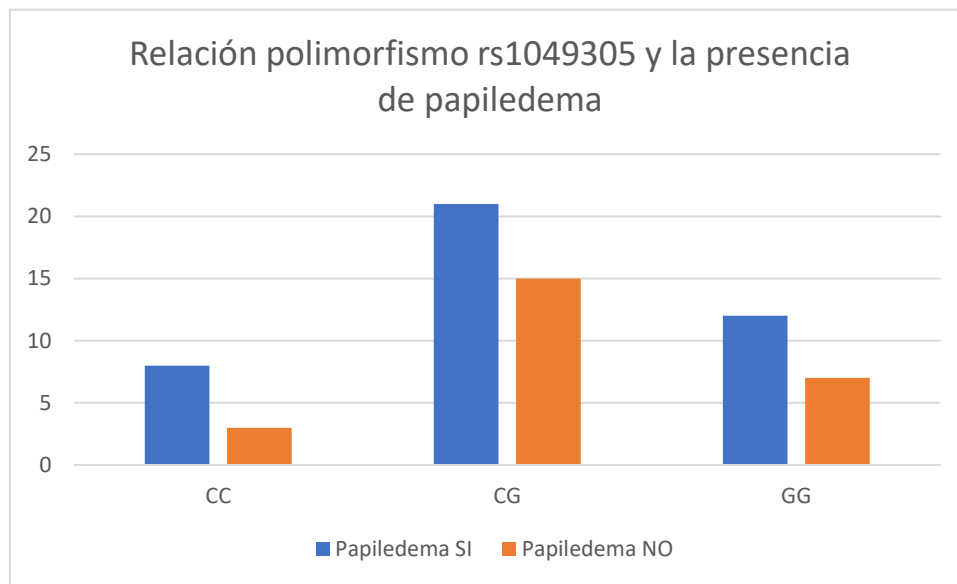


Figura 57: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de papiledema (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.7642.

Tabla 35: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
C	37	21
G	45	29

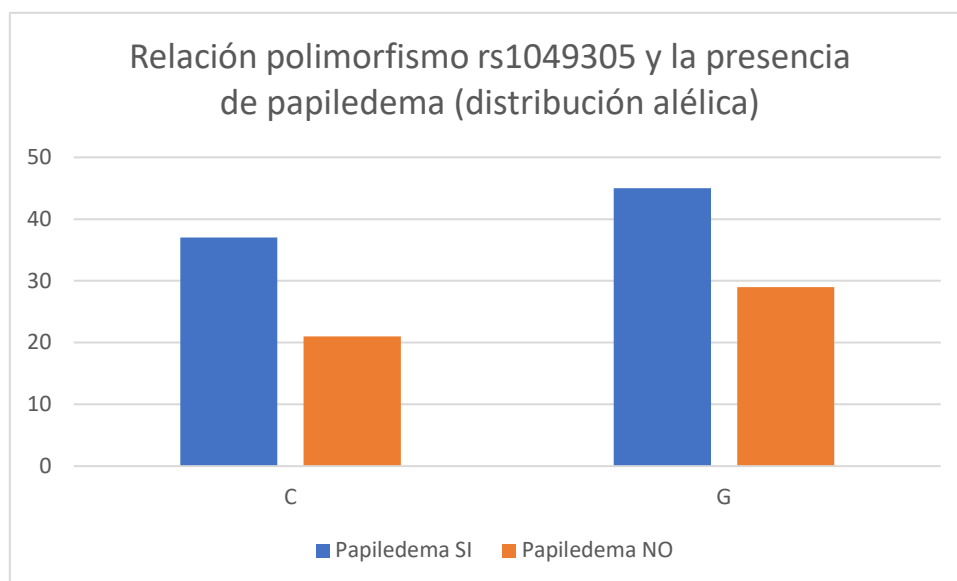


Figura 58: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,8625.

Relación polimorfismo rs1049305 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso

Tabla 36: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
CC	3	7
CG	13	16
GG	7	9

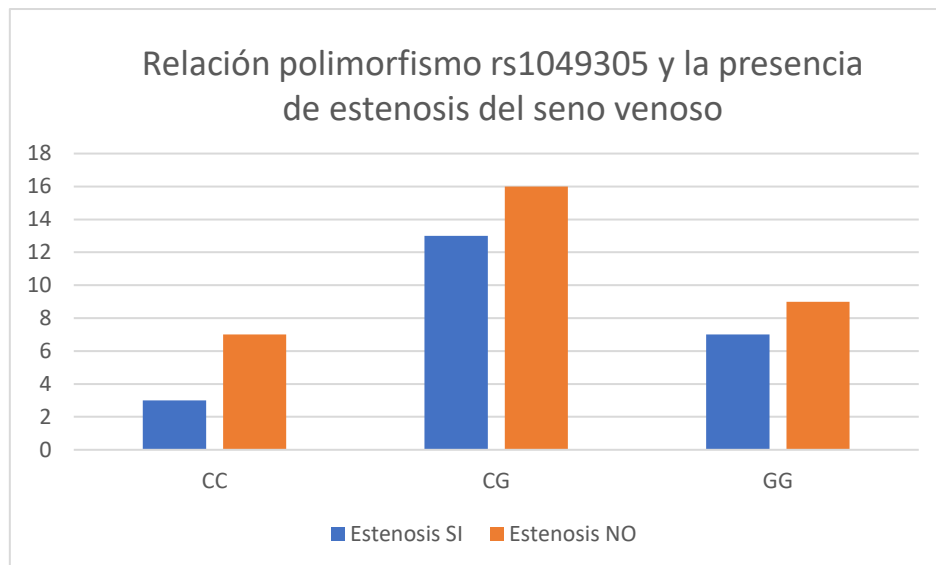


Figura 59: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.8065.

Tabla 37: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
C	20	30
G	27	34

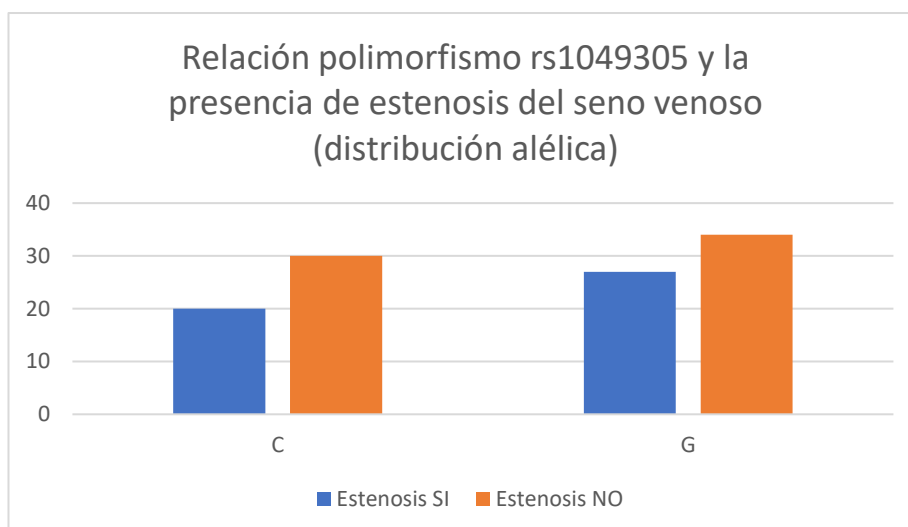


Figura 60: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs1049305 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,7913.

Relación polimorfismo rs2183589 del gen AQ4 con la presencia de papiledema

Tabla 38: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
CC	14	13
CT	16	8
TT	10	6

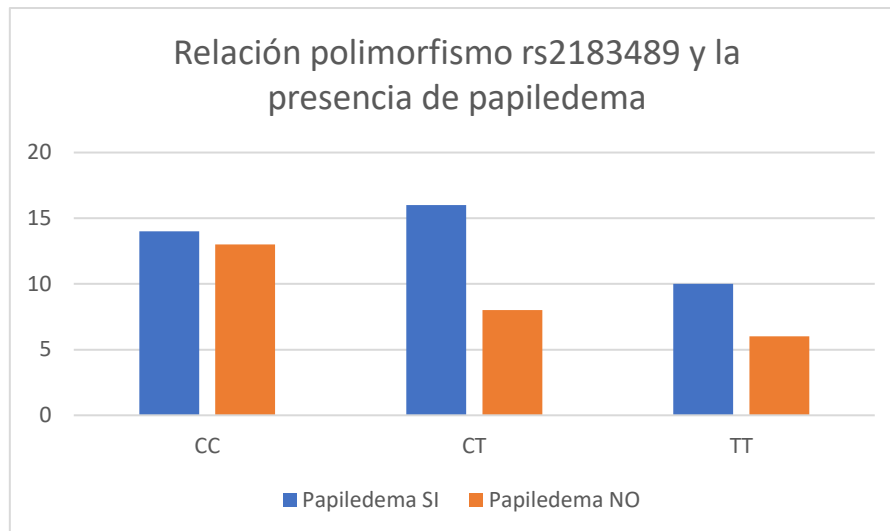


Figura 61: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.543.

Tabla 39: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
C	44	34
T	35	20

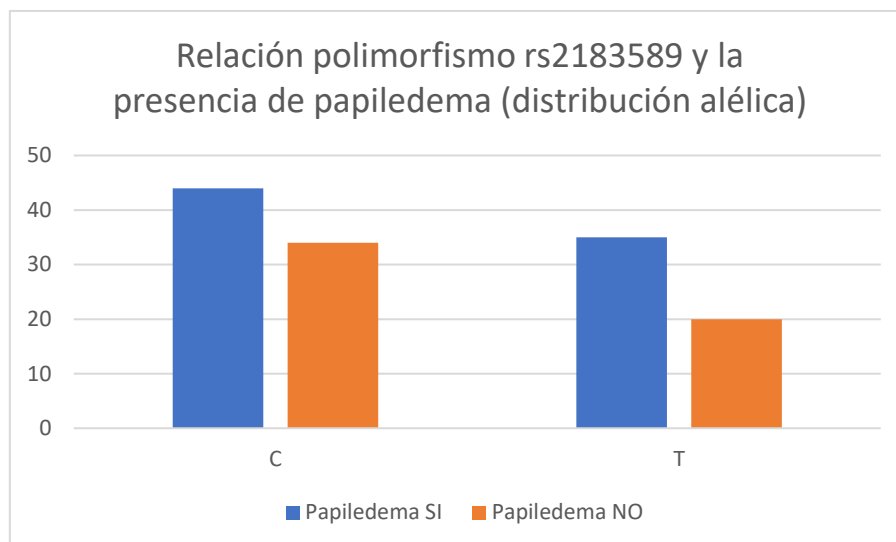


Figura 62: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,512.

Relación polimorfismo rs2183589 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso

Tabla 40: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
CC	14	11
CT	6	11
TT	4	10

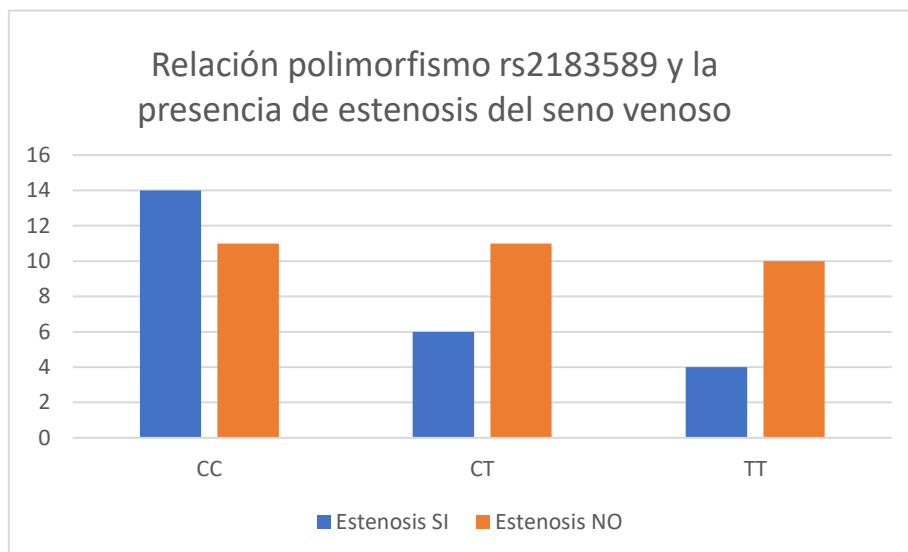


Figura 63: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.431.

Tabla 41: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
C	34	32
T	14	31

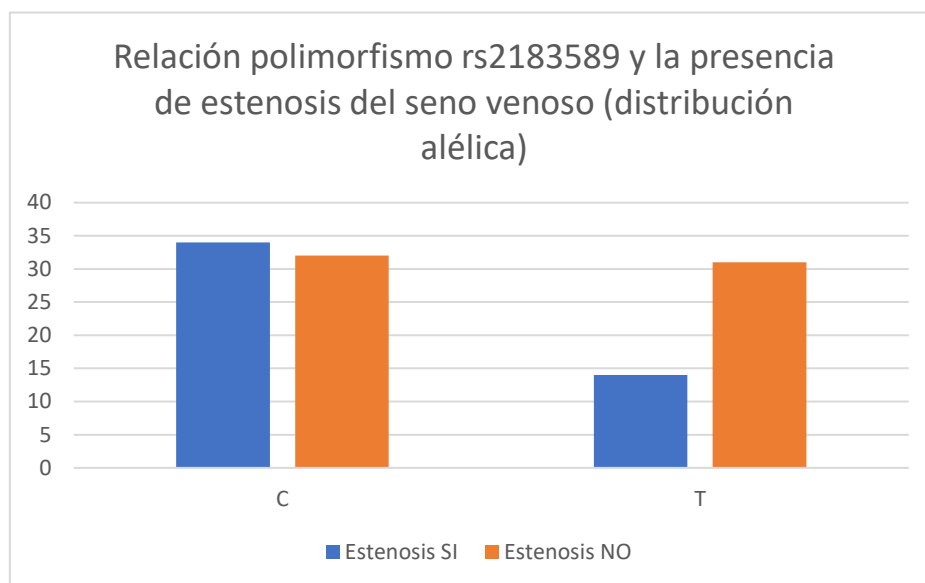


Figura 64: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,0528.

Relación polimorfismo rs10244884 del gen AQ4 con la presencia de papiledeema

Tabla 42: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de papiledeema (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
CC	13	7
CT	20	15
TT	8	5

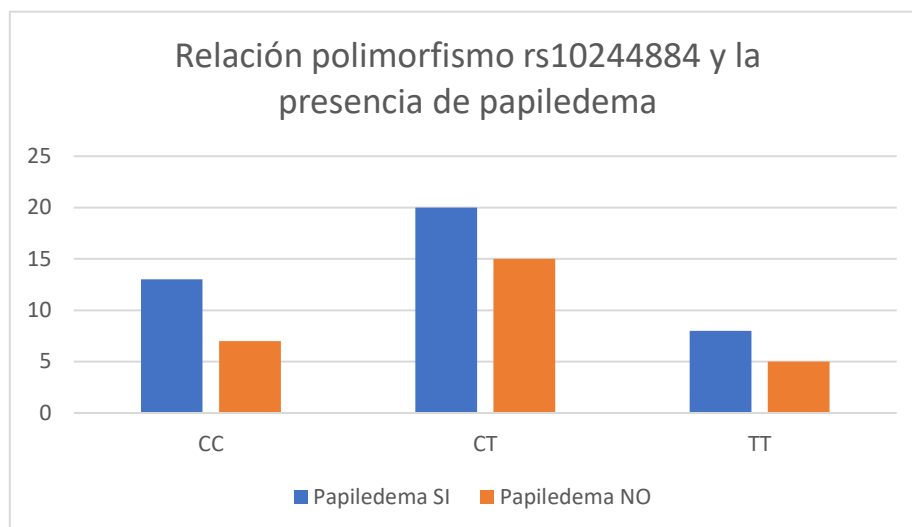


Figura 65: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2183589 con la presencia de papiledema (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.8415.

Tabla 43: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
C	47	29
T	36	25

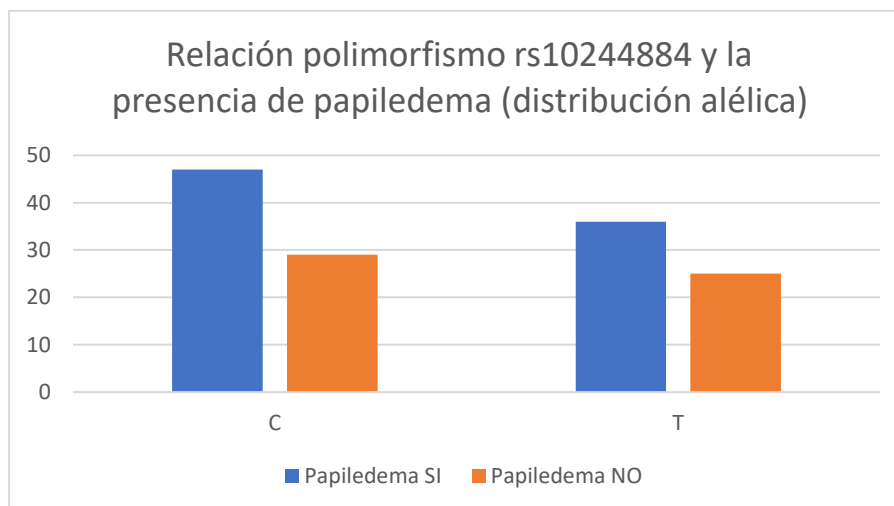


Figura 66: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,8625.

Relación polimorfismo rs10244884 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso

Tabla 44: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
CC	7	11
CT	13	16
TT	4	4

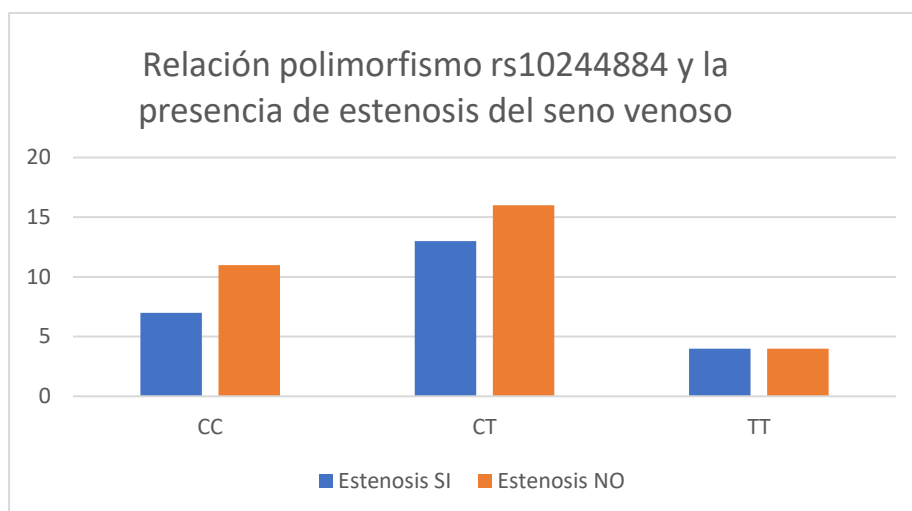


Figura 67: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 1.

Tabla 45: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
C	27	38
T	21	28

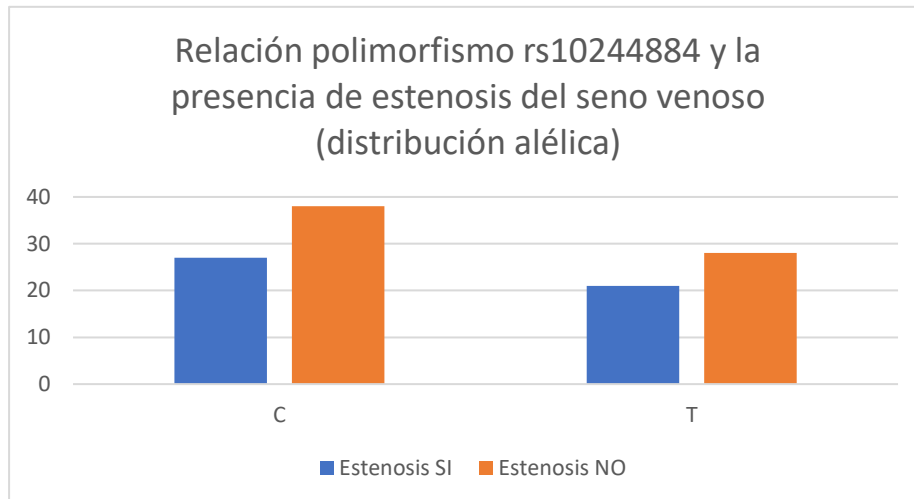


Figura 68: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs10244884 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 1.

Relación polimorfismo rs2075575 del gen AQ4 con la presencia de papiledeema

Tabla 46: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de papiledeema (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
GG	13	9
AG	19	14
AA	8	4

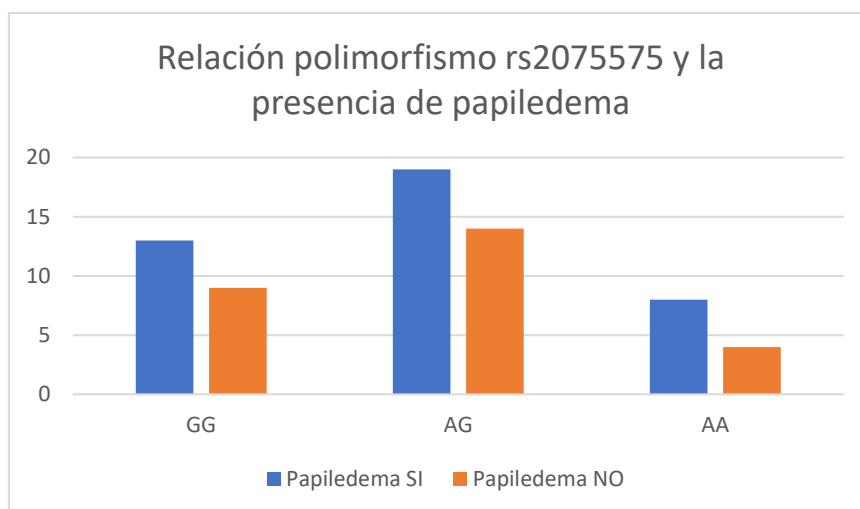


Figura 69: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de papiledema (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.8415.

Tabla 47: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
G	44	32
A	35	22

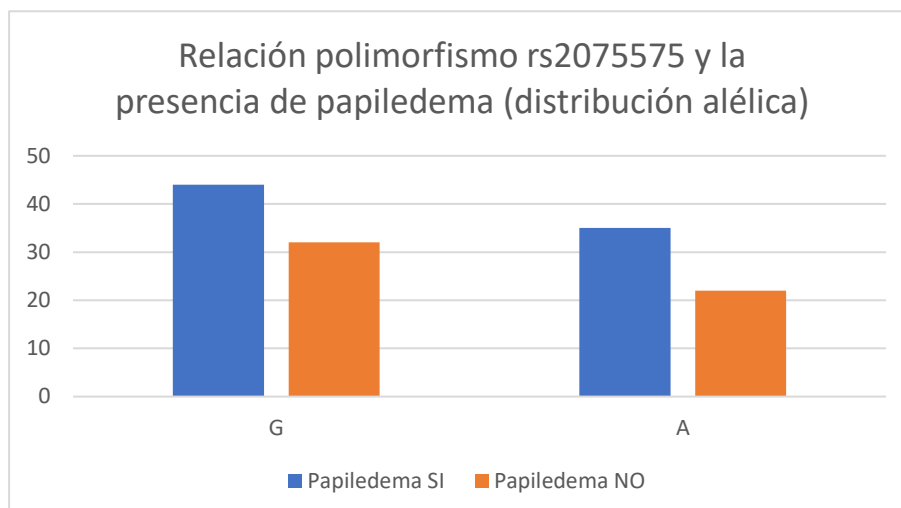


Figura 70: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.8231.

Relación polimorfismo rs2075575 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso

Tabla 48: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
GG	9	9
AG	11	16
AA	4	7

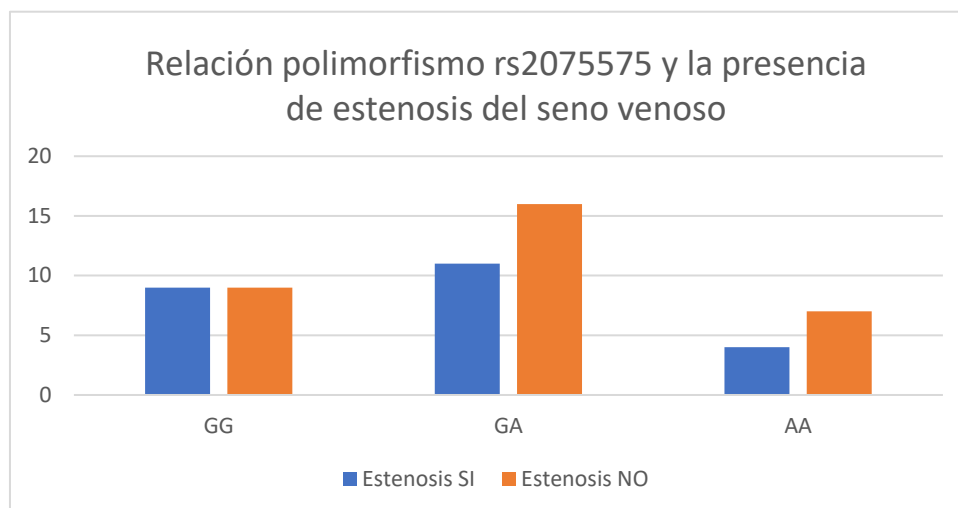


Figura 71: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.8415.

Tabla 49: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
G	29	34
A	19	30

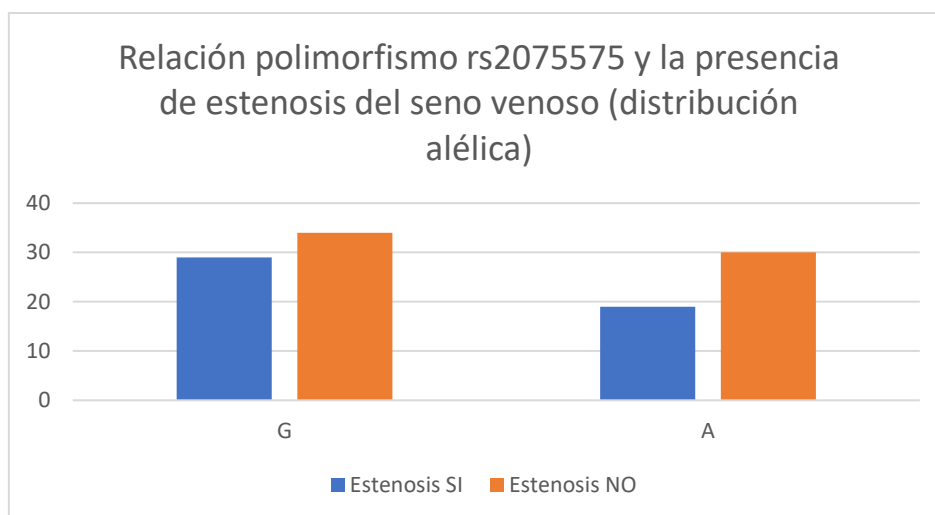


Figura 72: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs2075575 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

El análisis estadístico demostró que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.5657.

Relación polimorfismo rs3763040 del gen AQ4 con la presencia de papiledema

Tabla 50: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
GG	28	24
AG	11	2
AA	1	1

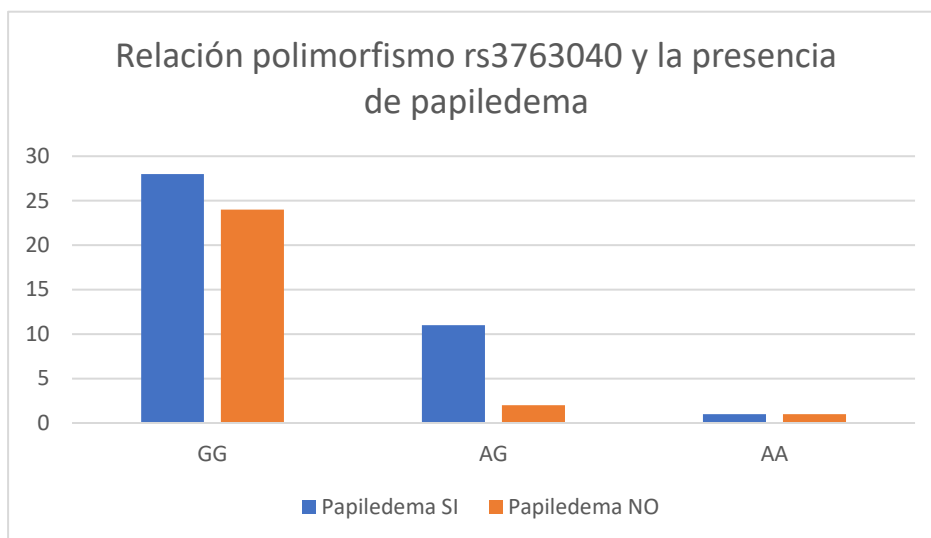


Figura 73: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

El análisis estadístico demuestra que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.0949.

Tabla 51: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	PAPILEDEMA	
	SI	NO
G	67	49
A	13	4

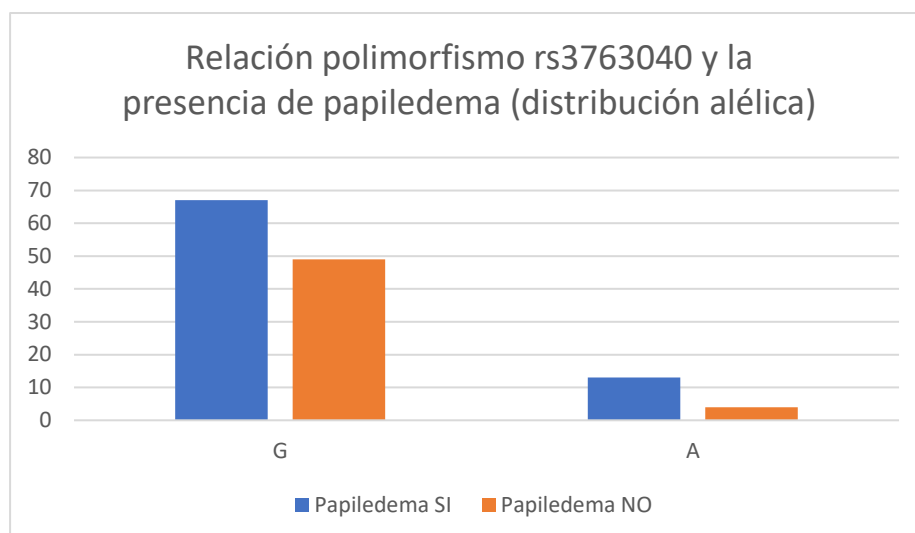


Figura 74: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema (distribución alélica)

El análisis estadístico demuestra que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,2269.

Relación polimorfismo rs3763040 del gen AQ4 con la presencia de estenosis del seno venoso

Tabla 52: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución genotípica)

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
GG	20	24
AG	3	7
AA	1	1

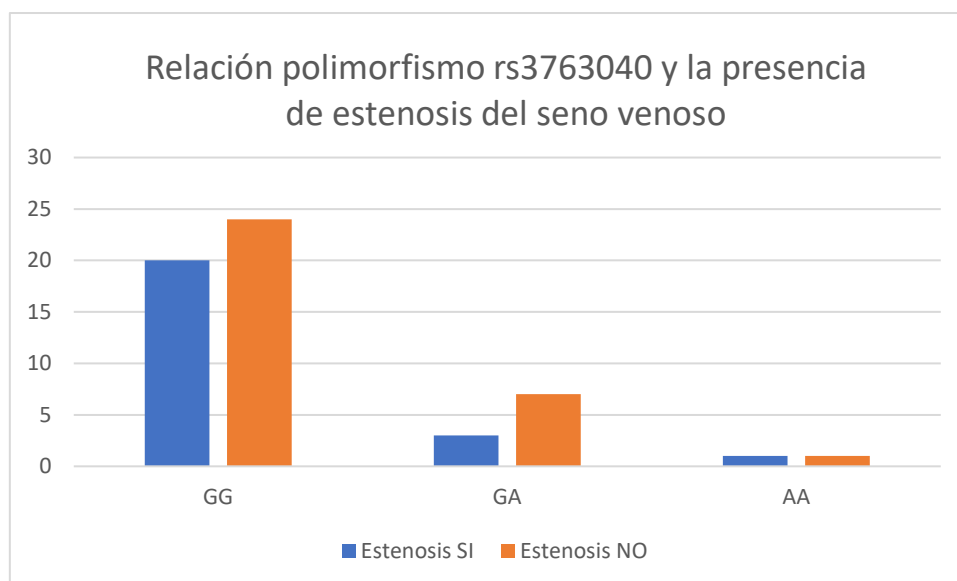


Figura 75: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

El análisis estadístico demuestra que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0.6033.

Tabla 53: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de estenosis del seno venoso (distribución alélica)

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA	ESTENOSIS	
	SI	NO
G	41	55
A	5	9

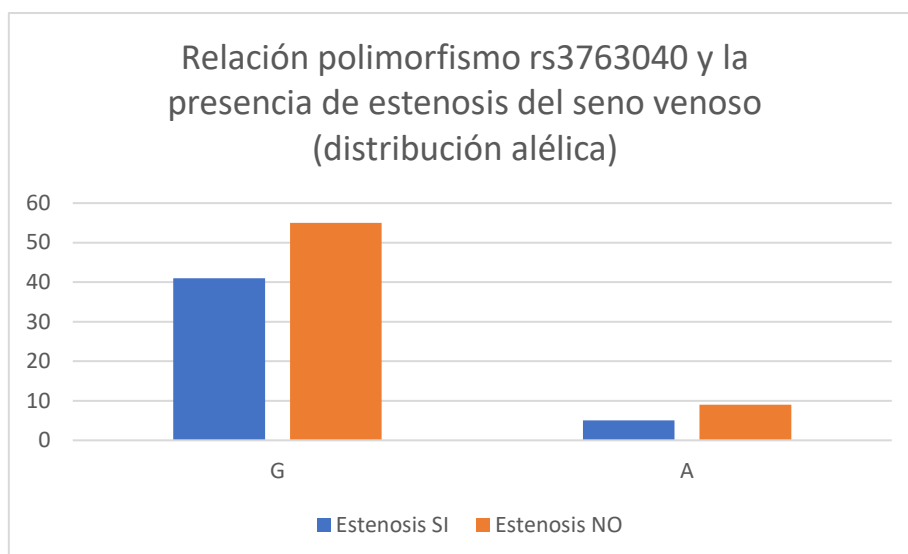
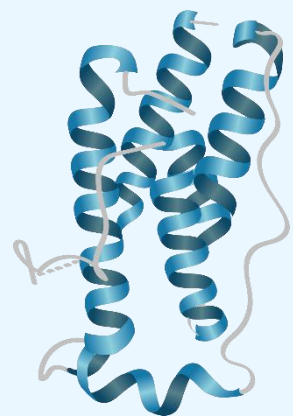
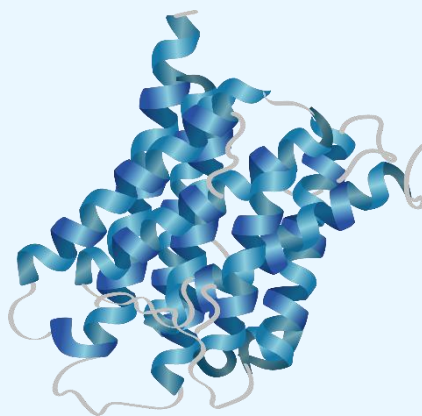
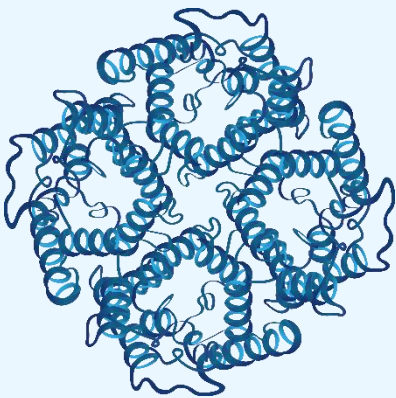


Figura 76: Relación entre los pacientes con el polimorfismo rs3763040 con la presencia de papiledema al diagnóstico (distribución alélica)

El análisis estadístico demuestra que no se hallan resultados estadísticamente significativos con una p de 0,8415.

DISCUSIÓN



LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL COMO PROBLEMA SOCIO SANITARIO

Tanto por sus características epidemiológicas, como clínicas y asistenciales, la HII es una enfermedad que, hasta este siglo, ha despertado escaso interés.

Epidemiológicamente, afecta entre una y tres personas de cada 100.000, por lo que está considerada como una enfermedad rara^(9,102,103,104), de etiología desconocida y sin tratamiento definitivo actualmente. Es más frecuente en mujeres jóvenes obesas entre los 15 y los 44 años. En nuestro estudio, 52 fueron mujeres y 17 hombres con una proporción de unos 7:2 cuando en la HII suele ser de 9:1^(3,23,24).

La pandemia de obesidad, constituye un problema de salud pública que se ha calificado como la “epidemia del siglo” y se ha asociado positivamente con el aumento de carga de enfermedad de la HII, de ahí que aunque se trate de una entidad de baja prevalencia en general, la incidencia sea creciente en los últimos años⁽¹⁰⁵⁾. En los estudios de Ghaffari-Rafi A et al.⁽¹⁰⁶⁾ y Brahma VL et al.⁽¹⁰⁷⁾ se asocia la HII a pacientes obesos de raza negra y mujeres hispanas, con bajo nivel socioeconómico y en relación con hábitos de alimentación poco saludables.

Los pacientes adultos con HII no suelen poder llevar una vida normal, ya que presentan cefalea prácticamente diaria que no se alivia con analgésicos habituales, *tinnitus*, visión doble, rigidez cervical, mareo, astenia importante, pérdida de visión y dificultad para la realización de tareas cotidianas y problemas cognitivos en forma de dificultad para la concentración y despistes de memoria. Todo ello supone bajas laborales e incapacidad. A nivel personal, describen sensación de impotencia, incompreensión y dependencia con respecto al entorno que les rodea. En el caso de las mujeres, estos síntomas persistentes en su día a día les hace plantearse su deseo de ser madres y las que tienen hijos en muchas

ocasiones les hace estar limitadas en sus cuidados. La tendencia al sobrepeso y obesidad les suele afectar a su imagen corporal por lo que se someten a dietas para perder peso que se ven entorpecidas al no poder realizar actividad física moderada o intensa por los síntomas que presentan. La familia supone el mayor punto de apoyo para estos pacientes y los acompañan a lo largo del proceso de la enfermedad, aunque en algunas ocasiones hay pacientes que describen una falta de comprensión inicial, relacionando sus síntomas a problemas en relación con la esfera psicológica. En el ámbito social muchos describen aislamiento y sensación de soledad al no poder participar en actividades lúdicas y sociales o no poder hacer planes a largo plazo con sus amistades.

En cuanto a los niños, la enfermedad les repercute a varios niveles. A nivel escolar, es frecuente que no puedan asistir a las clases por presentar síntomas, acudir a consultas de revisión o de urgencia o por ingresos hospitalarios. Además, disminuye su rendimiento por dificultad para concentrarse que los lleva a presentar retraso escolar y en algunas ocasiones tienen que repetir curso. Esto les genera incompreensión por parte del resto de los compañeros dando lugar a alteraciones en su estado de ánimo y en ocasiones *bullying*. En cuanto al núcleo familiar les repercute a los padres por la dificultad para ofrecerles los cuidados que necesitan al no poder compaginarlos con su trabajo y tener que recurrir a bajas laborales incluso en algún caso despidos. El síntoma que más les incapacita es la cefalea seguido de los problemas visuales, dificultad de concentración, mareos y pérdidas de equilibrio. En cuanto al círculo de amistades, les ocasiona rechazo social ya que en ocasiones no pueden participar en actividades con el resto de sus amigos o ir a excursiones aumentando el aislamiento social.

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, el diagnóstico es tardío con aumento de las posibles complicaciones sobre todo de tipo visual. La enfermedad inicialmente se confunde con otras patologías más comunes como la migraña lo que retrasa aún más el

diagnóstico, no sintiéndose en muchas veces comprendidos por los profesionales sanitarios que les atienden. Una forma de sospechar la enfermedad es mediante la realización de un fondo de ojo detectándose la presencia de papiledema, aunque no siempre está presente lo que suele hacer más difícil el diagnóstico. En estos casos, se hace una punción lumbar para determinar la presión del LCR.

En cuanto al tratamiento, actualmente no existe ninguna guía de evidencia de clase I^(15,19) ni ningún tratamiento curativo. Es fundamental su instauración precoz para evitar posibles secuelas irreversibles. Los diuréticos controlan la presión, pero no alivian las cefaleas ni el resto de los síntomas. Entre los procedimientos invasivos están la realización de punciones lumbares repetidas o la derivación lumboperitoneal o ventriculoperitoneal, u otras más encaminadas a tratar el papiledema, como la descompresión o fenestración de la vaina del nervio óptico, no siempre resultando efectivas y con posibles complicaciones. Es importante realizar controles clínicos y oftalmológicos periódicos. No solo del fondo de ojo, sino que es fundamental realizar campimetrías seriadas por el oftalmólogo, puesto que su afectación indica empeoramiento y avance de la enfermedad.

ASPECTOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD

Cefalea

El síntoma más frecuente de la HII es la cefalea que habitualmente es diaria, holocraneal o de localización frontotemporal o retroocular bilateral o unilateral, pulsátil u opresiva, y se agrava con la tos, las maniobras de Valsalva o el esfuerzo.

La mayor parte de los pacientes de nuestro estudio presentan cefalea al diagnóstico y a lo largo del transcurso de la enfermedad. No se ha encontrado en nuestro análisis una relación entre la cefalea y la presión del LCR. Esto puede explicarse porque la cefalea es

un síntoma subjetivo, afectando de diferente manera a los pacientes según su umbral de dolor además de factores emocionales asociados.

Con este resultado también se explica que el tener más presión de LCR no hace que la intensidad de la cefalea sea mayor. Pacientes con presiones de LCR más bajas pueden presentar cefaleas más intensas.

Papiledema

Un signo que encontramos en estos pacientes es el papiledema que consiste en la inflamación del disco óptico por el deterioro del flujo axoplásmico secundario del aumento de la PIC y de la presión perineural. Constituye un criterio diagnóstico principal y aunque inicialmente si no existía papiledema se descartaba el diagnóstico, sabemos hoy en día que existen casos de pacientes con HII sin papiledema.

A más de la mitad de los pacientes se les encontró en el fondo de ojo edema de papila en nuestro estudio. Además, hubo asociación entre el aumento de presión del LCR y la presencia de papiledema, lo que parece obvio ya que el edema de papila es el resultado del éxtasis venoso como consecuencia del aumento de presión del LCR en la vaina aracnoidea que envuelve al nervio óptico y que impide el drenaje de la vena central de la retina. Si bien la presencia de papiledema nos indica que existe hipertensión intracraneal, su ausencia no es una garantía de que la PIC no esté elevada.

Afectación del nervio óptico y las acuaporinas

La afectación del nervio óptico no solo está presente en la HII, existen otras patologías del SNC en las que se ve implicado como es la neuromielitis óptica o enfermedad de Devic.

La enfermedad de Devic o neuromielitis óptica⁽¹¹¹⁻¹¹⁵⁾ se trata de una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria crónica del SNC caracterizada por afectar la médula espinal y los nervios ópticos presentando síntomas como ceguera, dolor ocular, dolor radicular, paraplejia, espasmos y alteraciones neurológicas. Se creía que formaba parte de la esclerosis múltiple, sin embargo, se ha descubierto que es una entidad diferente y que presenta la característica particular de tener anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-NMO)⁽¹¹¹⁻¹¹⁶⁾. Estos son predominantemente del subtipo inmuglobulina G1 y se unen a tres epítomos conformacionales tridimensionales en los bucles extracelulares de AQP4, produciendo daño astrocitario por citotoxicidad dependiente del complemento. El diagnóstico se basa en los últimos criterios de Wingerchuk⁽¹¹¹⁻¹¹⁵⁾ y depende de la presencia de IgG-AQP4, ya que si no están presentes los criterios son más estrictos. El tratamiento en el momento inicial son los corticoides y la plasmaféresis, en ocasiones se añaden inmunosupresores como el rituximab. En la fase de mantenimiento puede usarse azatioprina, micofenolato o rituximab. Otras estrategias serían la utilización de Eculizumab o bien de Aquaporumab⁽¹¹⁶⁾, un anticuerpo monoclonal de alta afinidad dirigido específicamente contra los AQP4-IgG específicos, que se une con firmeza a la AQP4 por mutación de su región constante (Fc) para eliminar la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) y de complemento (CDC).

Pensando también en una posible relación de la AQP4 en la fisiopatología de la HII por esta afectación del nervio óptico, Friedman et al.⁽⁵⁸⁾ y de Ekizoglu et al.⁽¹¹⁷⁾ intentaron demostrar la presencia de anti-AQP4 en el LCR de pacientes con HII sin obtener resultados significativos.

Las acuaporinas son unas proteínas integrales de membrana que facilitan el transporte de moléculas de agua a través de las membranas plasmáticas celulares. En las células

cerebrales se han identificado 3 tipos: la AQP4, la AQP1 y la AQP9, siendo esta última la menos representativa.

La AQP4 se encarga de facilitar el flujo de agua al cerebro y la médula espinal durante la transmisión sináptica normal, después de una lesión y en la migración celular. Se observa en los podocitos terminales perivasculares en los astrocitos de todo el cerebro y también se expresa en tejidos no neurales como las células epiteliales renales (de los túbulos colectores), en las células parietales de la mucosa gástrica, en las vías aéreas, glándulas, músculo esquelético y en células de sostén de la retina (denominadas células de Müller). Su función es controlar los movimientos de agua en el cerebro y también se piensa que está implicada en la formación del edema cerebral, migración astrocitaria, actividad neuronal y adhesión entre astrocitos y células endoteliales. La AQP1 se encuentra presente en altas concentraciones en la membrana plasmática de las células epiteliales del plexo coroideo, tercer y cuarto ventrículos. Existe gran cantidad de AQP1 en la vesícula biliar, el páncreas y la corteza renal. La AQP9 es la menos abundante y se le atribuye una implicación en procesos energéticos metabólicos que participarían en el transporte de lactato.

Las alteraciones en el funcionamiento de las acuaporinas se han relacionado con distintas enfermedades del sistema nervioso central en relación con alteraciones en el flujo de agua cerebral. Entre ellas destacan la neuromielitis óptica o enfermedad de Devic comentada anteriormente, la hidrocefalia crónica del adulto, el edema cerebral, procesos isquémicos, traumatismos craneoencefálicos o medulares, tumores cerebrales, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, crisis epilépticas, mielosis central pontina y depresión que se detallan a continuación.

La hidrocefalia crónica del adulto o hidrocefalia de presión normal (HPN) clínicamente se presenta con la triada de Hakim: demencia, incontinencia urinaria y marcha apráxica.

Se caracteriza por un acúmulo del LCR con presión normal. Su etiología es desconocida, lo que ha motivado la aparición de diferentes estudios, en algunos de ellos con alteraciones cuantitativas o estructurales de las moléculas de acuaporina. Bloch et al.⁽¹¹⁸⁾, estudiaron ratones *knockout* AQP4 a los cuales se indujo una hidrocefalia mediante inyección de caolín en la cisterna magna, presentando una supervivencia menor que los control, observándose así el papel protector de la AQP4. En cuanto a la AQP1, Kalani et al.⁽¹¹⁹⁾ demostraron que la producción de LCR está disminuida en pacientes con HPN constituyendo un mecanismo adaptativo de defensa para evitar el incremento de la presión intracraneal (PIC). En otro estudio⁽¹²⁰⁾, al inducir hidrocefalia con una inyección de caolín, los *knockout* AQP1 mostraron una reducción del 25% en la tasa de secreción de LCR, una reducción de la permeabilidad osmótica del epitelio del plexo coroideo y la disminución de la PIC. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la AQP1 facilita la secreción de líquido cefalorraquídeo en los ventrículos cerebrales por el plexo coroideo y el papel de posibles inhibidores de AQP1 en el tratamiento de la hidrocefalia.

La AQP4 podría participar en la eliminación de líquido intracerebral en el **edema vasogénico** ya que se ha demostrado que la infusión de LCR en animales *knockout* AQP4 da lugar a un incremento de la PIC^(121,122). Estos hallazgos sugieren que el exceso de agua cerebral en el edema vasogénico se elimina mediante una ruta dependiente de AQP4. El **edema citotóxico** se caracteriza por una acumulación de agua en el citosol. Un hallazgo importante es el aumento de volumen de los podocitos astrocitarios, que es donde se encuentran los canales de AQP4. Ratones de laboratorio con canales de AQP4, ataque isquémico cerebral y meningitis bacteriana mostraron un descenso del edema cerebral. La acidosis láctica también juega un papel importante en el edema citotóxico. En ratas de laboratorio, se ha observado aumento de volumen de astrocitos producida por el ácido láctico y un incremento de la expresión de AQP4 y de la permeabilidad de la AQP9⁽¹²²⁾.

Durante la **isquemia**, se altera la bomba $\text{ATPaseNa}^+/\text{K}^+$ aumentando los niveles intracelulares de Na^+ y los extracelulares de K^+ . En el cerebro, el exceso de K^+ extracelular es regulado por los astrocitos a través de sus uniones estrechas o *zonula occludens*. Pero en situación de isquemia, este proceso se ve comprometido y el K^+ se acumula en su interior, atrayendo también al Cl^- para mantener la electronegatividad y al agua que sigue su potencial químico, incrementando aún más el volumen del astrocito. A su vez, parte de la glucosa remanente se transforma por la vía anaerobia en lactato como se ha demostrado en diversos estudios in vitro en los que además se ha visto que este exceso de lactato aumenta la expresión de AQP4⁽¹²³⁾.

En los **traumatismos craneoencefálicos y medulares**, puede aparecer una alteración en la secreción de la hormona antidiurética⁽¹²¹⁾ que genera hiponatremia y contribuye a aumentar el edema. La expresión de la AQP4 en estos casos se encuentra aumentada.

Los **astrocitomas** son los tumores primarios del SNC más frecuentes. En el estudio realizado por Isoardo et al.⁽¹²⁴⁾ se demuestra una alta expresión de AQP4 en los astrocitomas, principalmente en el glioblastoma multiforme (el más frecuente y agresivo) y se explica la relación que puede existir entre la AQP4 y los ataques epilépticos que sufren los pacientes con este tumor, comprobándose que una expresión reducida de AQP4, se asocia a un menor riesgo de convulsiones en estos pacientes. Otros estudios se centraron en la invasión y migración de células cancerosas como el llevado a cabo por Ding et al.^(125,126), donde la reducción de la AQP4 inhibe la expresión de la metaloproteína 2 (MMP-2) (cuyos niveles cuando están elevados se correlacionan con invasión celular y metástasis).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene entre sus funciones incrementar la permeabilidad vascular e inducir angiogénesis, que guarda relación con la formación del edema en los **meningiomas** y a su vez la expresión de la AQP4 está en relación con

dicho factor. Relacionando estos conceptos se encuentra el estudio de Wang et al.⁽¹²⁷⁾, donde se demostró que la AQP4 y el VEGF sus niveles están aumentados en los pacientes con edema peritumoral y que el VEGF era capaz de penetrar en este área e inducir el edema, pero el mecanismo exacto por el cual se produce la interacción con la AQP4 aún no está claro.

En el estudio de Wilcock et al.⁽¹²⁸⁾, en autopsias cerebrales de pacientes con **enfermedad de Alzheimer** demostró la reducción de AQP4. En el estudio de Xiao et al.^(40,41), se comprobó, *in vivo*, cómo la supresión del gen de la AQP4, impide el aclaramiento de β -amiloide del parénquima cerebral y exagera los problemas en el aprendizaje y memoria.

El estudio de Xiao et al.⁽¹²⁹⁾, demostró en el plasma de pacientes con **enfermedad de Parkinson** existe un descenso en los niveles del mRNA de la AQP4, en comparación con sujetos normales. Así mismo, la delección del gen de la AQP4 da lugar a una pérdida de neuronas dopaminérgicas e inflamación de la microglia.

Existen evidencias que relacionan la patogénesis de la **depresión** con la neurogénesis del hipocampo. De hecho, fármacos como la fluoxetina, promueven este proceso. La delección del gen de la AQP4 suprime lo anterior como se ha podido comprobar en animales de experimentación⁽¹²⁹⁾.

En el estudio de Popescu et al.⁽¹³⁰⁾, se plantea la hipótesis de que en algunos pacientes con **mielinolisis central pontina**, la pérdida de la AQP1 y AQP4 podría representar un mecanismo de protección por el cual los astrocitos evitan la pérdida de agua y previenen la activación de la apoptosis desencadenada por el descenso del volumen celular.

Se ha podido demostrar la relación que existe entre el edema y la hiperexcitabilidad que da lugar a susceptibilidad a las **crisis epilépticas**. Un estudio⁽¹³¹⁾ demostró que los ratones knockout AQP4, eran más susceptibles al pentilentetrazol que los ratones control,

presentando unas convulsiones de mayor duración, de menor umbral de aparición pero de menor tasa de mortalidad, ya que se libera el exceso de K^+ al espacio extracelular y la capacidad de los astrocitos es reducida.

Como consecuencia de la hiperamonemia que ocurre en la **encefalopatía hepática**, se produce un cuadro de estrés oxidativo, daño en las membranas celulares y daño mitocondrial, sobrecarga de agua e iones que causan edema. En animales de experimentación, se ha encontrado en sus astrocitos daño mitocondrial que induce sobreexpresión de AQP4 que puede favorecer el edema característico de esta enfermedad⁽¹²¹⁾.

En condiciones fisiológicas el agua en el cerebro adulto se distribuye entre varios compartimientos: el líquido cefalorraquídeo, el plasma, el intersticial y el intracelular, desplazándose entre estos distintos compartimientos en respuesta a las diferencias en presión homeostática y presión osmótica. El edema cerebral se origina cuando se presenta una distribución inadecuada de agua entre estos distintos compartimientos. Como hemos visto las acuaporinas facilitan el transporte de agua entre las células. La AQP1 participa en la formación del LCR. La AQP4, entre sus diversas funciones, regula el volumen basal del espacio extracelular y los cambios dinámicos del volumen después de la activación sináptica mediante el transporte de K^+ a través del cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$. Manley⁽¹³²⁾ demostró un aumento del volumen extracelular (en un 25%) en animales *knockout* AQP4. Una alteración de la AQP4 podría suponer un acúmulo de agua en el espacio extracelular. De acuerdo con un espacio extracelular aumentado, se demostró que los *knockout* AQP4⁽¹³²⁾ tenían un mayor contenido de agua cerebral, en comparación con los controles y que la infusión de líquido en cerebros de *knockout* AQP4 condujo a un aumento más rápido de PIC. Este hallazgo se obtuvo en condiciones no físicas, pero sin embargo está en línea con el concepto de que AQP4 controla la resorción de agua

intersticial cerebral y su alteración podría producir un aumento de la PIC y al tratarse de un espacio muy difuso no se puede visualizar en las pruebas de imagen como RM aunque apoyaría esta teoría la presencia de hallazgos radiológicos indirectos como distensión del espacio subaracnoideo perióptico, pequeño tamaño de los ventrículos, protrusión de la cabeza del nervio óptico o estenosis del seno venoso transversos.

Estenosis del seno venoso

En algunos pacientes se ha encontrado la existencia de estenosis de los senos venosos transversos al realizar pruebas de imagen.

En nuestro estudio, 1/3 de los pacientes presentaron estenosis del seno venoso, aunque este dato hay que interpretarlo con precaución debido a que en un número importante de pacientes no se realizó una angioRM al pertenecer a otros hospitales.

Técnica de medición de la PIC

En cuanto al diagnóstico, la técnica empleada para la medición del LCR es la punción lumbar. Se recomienda que se realice en decúbito lateral con el plano de los hombros y la pelvis perpendicular a la camilla (para evitar la rotación de la columna vertebral) acompañada de la máxima flexión tolerable de caderas, rodillas y tronco y una flexión moderada de cuello. Esta posición ha demostrado que evita la aparición de cefaleas. Tras una asepsia adecuada e infiltración de anestésico local, el lugar utilizado habitualmente para acceder son los espacios L3/L4 y L5/S1. Tras penetrar en el espacio subaracnoideo y retirar el mandril, se conectará un manómetro, directamente o a través de una llave de 3 pasos, a la aguja de punción permitiendo que el LCR suba a través de la luz del manómetro de tipo columna de agua. El LCR ascenderá por la columna de agua con oscilaciones según los movimientos respiratorios hasta pararse. Para la lectura de la presión, el "0" se situará en la línea de las apófisis espinosas y se leerá la altura de la

columna de LCR. En un adulto sano, en posición de decúbito supino o decúbito lateral, la PIC suele ser inferior a 12 mmHg.

Aunque en los criterios diagnósticos de la HII la medición aparece reflejada en cmH₂O, la unidad de medida habitual del LCR y la que aparece en la mayoría de los artículos es milímetros de mercurio (mmHg) -a pesar de que la unidad internacional de presión es el kilopascal (kPa)-. Las equivalencias entre unidades indican que 1 mm Hg equivale a 13,6 mm H₂O y 1 kPa a 7,5 mm Hg. Además, se ha sostenido que la presión arterial podía condicionar, aunque fuera en parte, la presión del LCR, pero a través de las variaciones que aquélla imprime a la presión venosa. Por lo que parece razonable ya que la medida de la hipertensión arterial es también en mmHg utilizar esta unidad de medida para el LCR. Aunque consideramos que debería estandarizarse a una misma unidad de medida.

Fistula espontánea de LCR e HII

La escasa incidencia de las fistulas espontáneas de LCR y de la HII y la disparidad clínica entre ambas, despertó reticencias a la hora de asociar ambas patologías^(133,134,139,140,141,142). Un punto de encuentro entre ambas sería la obesidad, facilitando la pérdida de peso el cierre de la fístula⁽¹⁴²⁾.

Fisiopatológicamente y de acuerdo con la ley de Monro-Kellie-Burrows, en fases de elevada PIC, el incremento de mínimas cantidades de volumen origina un gran incremento de presión y a la inversa la disminución de mínimas cantidades de volumen origina un descenso importante de la presión intracraneal. A medida que la presión ejerce su efecto sobre el hueso lo va erosionando y excavando, ocupando su espacio la duramadre con un mínimo incremento de espacio, suficiente para que el LCR que lo ocupa permita mantener una presión intracraneal en cifras aceptables, evitándolo la

aparición de sintomatología hasta que se produce la fístula, siendo la salida de LCR la primera manifestación clínica^(143,144).

Tras la reparación de la fistula debe comenzarse el estudio de HII. No existen datos de cuándo ni cómo la presión intracraneal llegará el equilibrio en su máxima presión, pero salvo casos de sintomatología incapacitante como pérdida de visión, esperar un mes es un tiempo adecuado para que el proceso de cicatrización se estabilice y permita una valoración adecuada tanto de la presión como de la sintomatología, que se considera de aparición progresiva. Suele comenzar con cefalea holocraneal de carácter opresivo con sensación de embotamiento que dificulta el pensamiento. Síntoma que de no pensar en una HII no suele dársele importancia que requiere. Además, puede acompañarse de apatía y desgana, síntomas inespecíficos que, asociados a un aspecto externo normal, lleva a que su consideración social no sea buena y se les estigmaticen. La progresión de la sintomatología conlleva alteraciones visuales y pérdida de memoria como datos más característicos. Los datos demográficos suelen corresponder principalmente a mujeres en edad fértil de la vida, acompañado de obesidad⁽²⁾. Pasado este tiempo debe realizarse un estudio de neuroimagen con RMN craneal en secuencias T2 y/o FIESTA, con el fin de comprobar el cierre de la fistula, así como determinar datos radiológicos inespecíficos como disminución de la talla ventricular o engrosamiento difuso del parénquima cerebral o específicos como edema de nervio óptico o signos de silla turca vacía⁽¹⁴⁵⁾. La angioRM nos pondrá de manifiesto la presencia de estenosis de seno uni o bilateral, característicos de esta enfermedad⁽²⁵⁾. El estudio se completa con la valoración oftalmológica mediante agudeza visual, campimetría, fondo de ojo y presión intraocular. Si cumplen los criterios diagnósticos de Friedman y Jacobson⁽¹⁴⁶⁾, la confirmación viene dada por la medición de la presión intracraneal, generalmente obtenida por punción lumbar. De ser negativa se debe continuar un seguimiento a fin de detectar una HII más tardía o bien puede optarse

por la realización de una monitorización continua de la PIC mediante un registro intracraneal, pudiéndose observar trenes de ondas o elevaciones puntuales lo que resulta muy útil para el diagnóstico. De ser positiva, el diagnóstico de HII queda establecido. En los casos en los que el tratamiento médico no es efectivo y los pacientes presentan estenosis del seno venoso, la colocación de un stent es una alternativa terapéutica en estos pacientes que requiere un estudio previo de gradiente de presiones de seno venoso.

En nuestro estudio se incluyeron 11 pacientes que presentaron fístula espontánea de LCR y que tras su reparación presentaron HII, acorde con el criterio diagnóstico de Friedman⁽¹⁴²⁾. Sólo 3 de ellos, requirieron colocación de stent mejorando clínicamente. La realización de estos estudios van encaminados a la confirmación de la presencia de la HII en una patología hasta ahora no relacionada con la enfermedad.

El estudio de los polimorfismos fue estadísticamente negativo, así como las determinaciones de leptina plasmática.

Se ha descrito una asociación entre los genes que regulan la obesidad y los relacionados con el equilibrio iónico, por lo que se constituyen en diana para estudios posteriores^(34,35,41,42). En nuestro estudio, aunque no existían diferencias significativas con y sin fístula con respecto a la leptina, hemos observado que los niveles de leptina en mujeres se encuentran elevados por encima lo esperado con respecto a su IMC, mientras que en los hombres se encuentra cuantitativamente elevada pero normal para el IMC. Dado que la leptina tiene una función osteoclástica, podría inducir la reabsorción de hueso facilitando la formación de fístula de LCR espontánea. Sin embargo, al estar la leptina cuantitativamente elevada en los pacientes que no presentan fístula espontánea de LCR hace pensar que posiblemente haya uno o más factores que favorezcan la fístula espontánea de LCR.

En definitiva, hoy día se considera a las fístulas espontáneas de LCR como una manifestación más de la clínica de la HII.

La leptina y la obesidad

Como hemos comentado, la enfermedad se presenta generalmente en pacientes con obesidad. La obesidad es una enfermedad crónica metabólica, neuroendocrina y multifactorial caracterizada por un aumento patológico del compartimento grasa en el organismo. Es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados o en vías de desarrollo. En un estudio reciente publicado en 2016, la prevalencia estimada de obesidad entre mayores de 18 años en España era del 21,6%⁽¹⁰⁸⁾. La obesidad es más prevalente en varones y aumenta con la edad. Se trata de una enfermedad crónica y multicausal que requiere un abordaje complejo y asocia numerosas comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad cardiovascular, SAHS y cáncer entre otros)⁽¹⁰⁸⁾.

Por otra parte, las personas con obesidad sufren estigmatización social y discriminación además de presentar una mayor prevalencia de alteraciones psicopatológicas e inadaptación social consumiendo más frecuentemente recursos sanitarios por mayor pérdida de salud.

Se puede clasificar la obesidad según tres criterios: el IMC (que es el parámetro más utilizado), según la distribución topográfica de la grasa o según su etiología. Aunque el punto de corte para definir la obesidad ha ido modificándose a lo largo del tiempo, tiende a aceptarse que un paciente es obeso cuando presenta un valor de IMC superior a 30 kg/m², que coincide con el punto de corte para definir la obesidad que propone la OMS^(108,109).

La obesidad es un resultado de un desequilibrio crónico entre el consumo y el gasto energético atribuido a factores ambientales amplificadas por cierta predisposición genética. Un modelo poligénico explica mejor la obesidad, estudiando los genes, las expresiones genéticas, las relaciones entre hormonas y proteínas, así como la interacción con el medio ambiente. El descubrimiento del gen OB que codifica a la proteína *ob*, localizado en el cromosoma 7 en la región 31.3 del brazo q y su producto la leptina nos ha permitido conocer mejor los procesos moleculares que intervienen en la regulación de la ingesta y el gasto energético^(32,110).

La leptina es una hormona sintetizada y secretada fundamentalmente por el tejido adiposo blanco que circula en el plasma en una concentración proporcional al volumen de grasa corporal. La proteína madura comprende una secuencia de 167 aminoácidos con una secuencia señal de 21 aminoácidos, tiene un peso molecular de 16 kD y presenta una estructura terciaria similar a la de las citocinas clásicas de hélice larga, como la IL-2⁽¹¹⁰⁾. Cuando los niveles de leptina son elevados, manda señales al hipotálamo para disminuir el apetito e incrementar el gasto energético, dando lugar a una pérdida de peso^(1,23,32,35). En la obesidad, existen niveles altos de leptina y sin embargo los pacientes no pierden peso. Se piensa que una desregulación de la señalización de la leptina a nivel hipotalámico, ya sea por mutación del gen que codifica el receptor de la leptina o por alteraciones en las rutas alternativas de señalización activadas por la leptina, puedan dar origen a hiperfagia y ganancia de peso^(32,35). En general, la resistencia a la leptina incluye desregulación en la síntesis o secreción de leptina, alteraciones del transporte en el cerebro y anomalías en receptores o señalización posreceptor.

Se ha decidido analizar la leptina por su fácil determinación en laboratorio y esta relación con la obesidad. Pero no hay que olvidar que, pese a que la mayoría de los pacientes con

HII son obesos, no todos los obesos tienen HII ni todos los pacientes con HII tienen obesidad.

En el estudio de Brabant et al.⁽⁴²⁾, los niveles de leptina fueron más altos en las mujeres que en los hombres. En los estudios realizados por Ball et al.⁽⁴⁰⁾ y Dhungana et al.⁽¹⁵⁾, se ha visto reflejado un aumento de las adipocinas y un aumento de la leptina en pacientes con HII, sobre todo en el LCR donde se mantuvo elevada pese al ajuste por edad, sexo e IMC. En el estudio de Markey KA⁽³²⁾ la leptina sérica se midió en mujeres con HII en comparación con controles con obesidad y con peso normal existiendo niveles significativamente más altos de leptina en el grupo con HII ($p < 0,01$), y aunque hubo una correlación con el IMC en los grupos control ($p < 0,01$), esto no se observó en pacientes con HII cuando se comparó por edad, sexo y peso. En el estudio de Lampl Y et al.⁽⁴¹⁾, encontraron niveles de leptina sérica significativamente más altos en pacientes con HII que en los controles ($p < 0,01$), y esto no se correlacionó con el índice de masa corporal (IMC).

En nuestro estudio, al ajustar los valores de leptina al IMC, estaban elevados en torno a la mitad de los pacientes (un 52,3%), de los cuales 8 eran varones y 25 eran mujeres. No se hallaron diferencias significativas cuando se comparó por género a diferencia del estudio de Brabant et al.⁽⁴²⁾ donde si se ha demostrado dimorfismo sexual. Es importante destacar que, en nuestros pacientes obesos, los valores de leptina ajustados al IMC tienden a normalizarse. Este hallazgo no se ha encontrado en el estudio de Markey KA⁽³²⁾ donde la leptina se mantenía elevada en todos los pacientes con HII al comparar por edad, sexo y peso. Tampoco en el estudio de Lampl Y et al.⁽⁴¹⁾ donde los niveles eran más altos en pacientes con HII pero no se correlacionó con el IMC. Estos niveles más bajos en obesos en nuestro estudio podrían indicar que la obesidad está presente en los pacientes con HII por otro mecanismo diferente, apoyando la teoría multifactorial de la enfermedad.

POLIMORFISMOS

Los SNPs de la AQP4 y de la AQP1 fueron escogidos ya que en otros trabajos han demostrado relación con otras patologías^(97-100,147-156), mostrando las variantes de estos SNPs consecuencias funcionales.

SNPs de la AQP1

El priapismo se produce en un 30-45% de los varones con enfermedad de células falciformes. En el estudio de Elliot et al.⁽⁹⁷⁾ se ha visto una asociación significativa en estos pacientes con el SNP de la AQP1 rs10244884. La AQP1 se encuentra en la membrana de los eritrocitos y las células endoteliales, y la ausencia de este canal reduce ligeramente la vida útil de los eritrocitos normales. Sin embargo, la función de este canal de agua no ha sido ampliamente estudiada en la enfermedad de células falciformes.

El mesotelioma maligno es un tumor agresivo relacionado con la inhalación de fibras de amianto. El estudio de Senk et al.⁽¹⁴⁷⁾ se intentó demostrar si los SNPs de la AQP1 influían en tener una mayor probabilidad de desarrollar este tumor. Demostraron que el SNP de la AQP1 rs1049305 se asociaba significativamente con el riesgo de desarrollar mesotelioma maligno, tras el ajuste por sexo y edad. También describieron que los portadores de al menos un alelo C tenían un riesgo significativamente menor de padecerlo. Los heterocigotos AQP1 rs1049305 GC tuvieron un riesgo significativamente menor en comparación con los homocigotos GG.

En el estudio de Shahbazi et al.⁽¹⁴⁸⁾ describió que los SNPs de la AQP1 rs1049305 y rs10244884 y los grupos sanguíneos del sistema ABO parecen predecir los niveles de hemoglobina y hematocrito, pero no otros parámetros de los eritrocitos.

La retención de líquidos es un problema importante en pacientes con cirrosis hepática. Los factores predisponentes son poco conocidos, pero pueden estar implicados factores

genéticos. En el estudio de Fábrega et al.⁽⁹⁸⁾ demostraron que los pacientes cirróticos con el polimorfismo rs1049305 (C/G, UTR3) de la AQP1 presentaban mayor susceptibilidad para desarrollar retención de agua.

La AQP1 está presente en la membrana plasmática de las fibras musculares y promueve el transporte de agua entre la sangre y las miofibrillas durante la actividad muscular. Este transporte de agua es esencial ya que interviene en el suministro de nutrientes, la reparación de tejidos viejos, eliminación de sustancias de desecho tóxicas, mantenimiento de la temperatura corporal, la lubricar de las articulaciones y mejorar el flujo sanguíneo manteniendo un aporte de oxígeno adecuado a los músculos. El estudio de Rivera et al.⁽¹⁴⁹⁾ demostró que los corredores de maratón varones hispanos que presentaron el SNP de la AQP1 rs1049305 (C>G) presentaban un mejor rendimiento en la carrera siendo más veloces. La optimización del equilibrio de líquidos es fundamental para mantener un buen rendimiento en las maratones. Por lo tanto, la regulación fina del flujo de agua por el canal AQP1 influenciada por las variaciones de la secuencia de ADN en el gen AQP1 podría explicar las diferencias observadas entre los corredores más veloces y los más lentos en estas carreras.

En cuanto a la relación entre la AQP1 y la HII, solamente está descrito el estudio de Stiebel-Kalish et al.⁽⁵⁹⁾ demostrando que la deficiencia en AQP1 está asociada a un fallo en la ganancia de peso. No se han encontrado estudios que relacionen los polimorfismos de la AQP1 con la HII y en nuestro estudio no han sido significativos. Probablemente este resultado sea debido a la escasa representatividad de esta proteína en el cerebro, siendo más frecuente en otras localizaciones corporales.

SNPs de la AQP4

La lesión cerebral tras un traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en todo el mundo, sobre todo en población joven. Debido a que la AQP4 está implicada en la formación del edema cerebral se ha intentado relacionar en el estudio de Dardiotis et al.⁽¹⁰⁰⁾ varios SNPs de la AQP4 con la evolución de estos pacientes. Se demostró que el SNP rs3763043 de la AQP4 presentó un resultado significativo siendo particularmente de interés en cuanto al tratamiento de estos pacientes para la prevención y el tratamiento del edema cerebral pudiendo inhibidores de la AQP4 proteger el cerebro en el edema citotóxico, mientras que los activadores de la AQP4 facilitan la eliminación del edema vasogénico.

El síndrome de muerte súbita del lactante sigue siendo una de las principales causas de muerte infantil posneonatal entre 1 mes y 1 año en los países desarrollados. En el estudio de Studer et al.⁽⁹⁹⁾ analizaron tres SNPs de la AQP4 rs2075575, rs9951307 y rs3906956 que habían demostrado previamente asociación con el síndrome de muerte súbita del lactante (rs2075575), desarrollo de edema cerebral grave (rs9951307) y aumento de la permeabilidad al agua del cerebro (rs3906956). Las frecuencias alélicas de los SNPs rs2075575 y rs9951307 se distribuyeron de manera similar entre los casos y controles y, en consecuencia, no parecieron ser importantes como factores predisponentes en la aparición de este síndrome. El SNP rs3906956 no se encontró ni en la muestra empleada en el estudio ni en los controles. En contraposición el estudio de Eidahl et al.⁽¹⁵⁰⁾ muestra el genotipo rs2075575 CT/TT como factor de riesgo genético para desarrollo del síndrome de muerte súbita del lactante además de describir una menor expresión de AQP4 en el hipocampo de los bebés con el genotipo rs2075575 CT/TT que en el genotipo CC y mayor en los bebés de menos de 12 semanas.

La leucoaraiosis se asocia con cambios vasculares estructurales y funcionales que se correlacionan con trastornos motores y de la marcha, síntomas depresivos, trastornos urinarios y demencia. En el estudio de Yadav et al.⁽¹⁵¹⁾ se demostró una asociación estadísticamente significativa del SNP de la AQP4 rs2075575 lo que indica que puede ser un factor predisponente de leucoaraiosis.

La etiología de la enfermedad de Ménière y la pérdida auditiva neurosensorial súbita sigue sin estar aclarada. En el estudio de Nishio et al.⁽¹⁵²⁾ se intentó establecer una asociación entre los SNPs de las AQP4 y AQP5 y el receptor del estrógeno alfa y estas patologías. Únicamente demostraron que la variante del alelo G del polimorfismo AQP5 rs3736309 reduce el riesgo de enfermedad de Ménière.

En el estudio de Burfeind et al.⁽¹⁵³⁾ se han identificado varios SNPs en el gen AQP4 asociados con la tasa de deterioro cognitivo y funcional tras el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, dos SNPs (rs9951307 y rs3875089) con un deterioro cognitivo de evolución más lenta y otros dos (rs3763040 y rs3763043) con una evolución más rápida de la enfermedad.

En el estudio de Dardiotis et al.⁽¹⁵⁴⁾ demostraron que los SNPs rs3875089 en la cohorte griega y rs3763043 y rs335931 en la cohorte polaca tuvieron una influencia significativa en el riesgo de desarrollo de la hemorragia cerebral. Mientras que los SNPs rs3875089 en la cohorte griega y rs3763043 y rs11661256 en la cohorte polaca alteran significativamente la edad de inicio de la hemorragia cerebral.

Wu et al.⁽¹⁵⁵⁾ demostraron en una muestra de pacientes del sur de China que el genotipo AA tanto en rs1058424 como en rs3763043 de la AQP4 se asoció con una disminución del riesgo de esquizofrenia.

En el estudio de Zhu et al.⁽¹⁵⁶⁾ no se ha encontrado relación entre los SNPs de la AQP4 y la susceptibilidad a un mayor número de convulsiones en pacientes con epilepsia focal en la cohorte de pacientes del Sur de China que estudiaron ni tampoco parecieron estar relacionados con la resistencia a ciertos medicamentos en estos episodios.

El estudio de Kerty et al.⁽⁵⁷⁾ con población noruega es el único estudio encontrado que relaciona estos polimorfismos de las acuaporinas con la HII⁽⁴³⁾. Analizaron 26 SNPs localizados en el gen de la AQP4 no encontrando una asociación significativa con los pacientes afectados de HII de su muestra. En varios estudios describen la disminución de AQP4 en el LCR de pacientes con HII^(1,2,14).

En nuestro estudio, se ha hallado el SNPs rs3763040 como significativo como dato de relevancia frente al estudio de los noruegos donde ninguno fue significativo. Sólo hemos encontrado este polimorfismo en el estudio de Burfeind et al.⁽¹⁵⁴⁾ que se relacionó con un avance más rápido de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Hay que tener en cuenta que esta alteración de nuestro estudio puede tener o no repercusión clínica al condicionar una alteración funcional y/o estructural que requiere estudios más en profundidad. El resto de los polimorfismos pueden haber sido negativos debido al pequeño tamaño muestral de nuestro estudio.

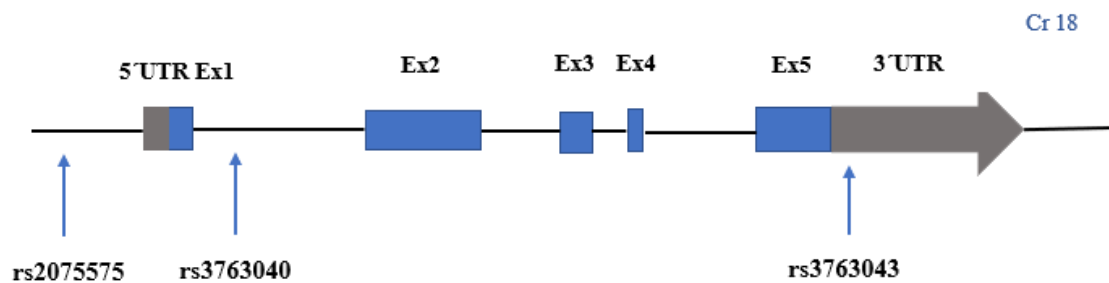
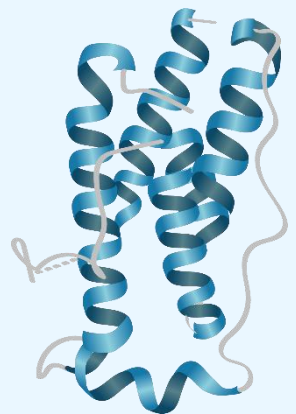
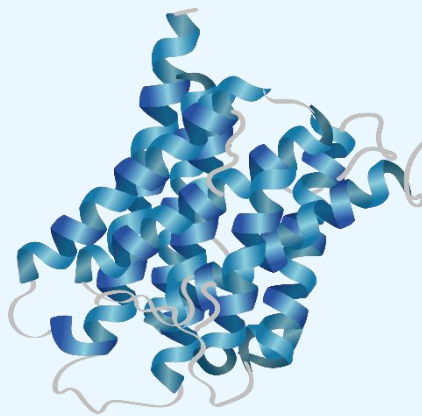
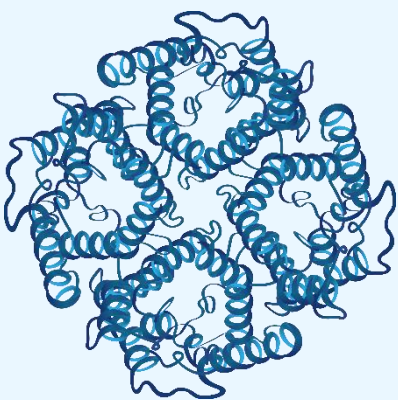


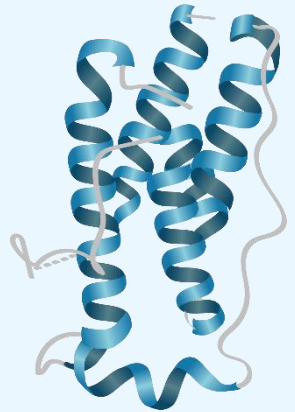
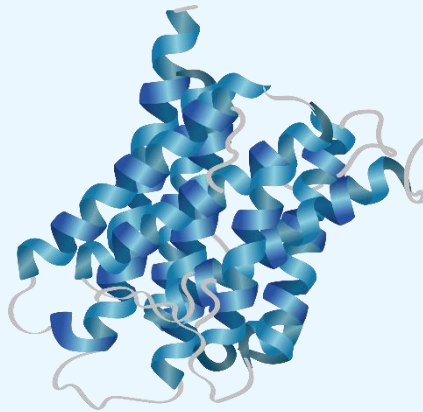
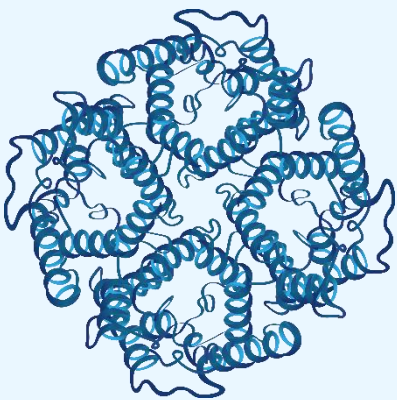
Figura 77: Estructura genómica del gen de la AQP4 en humanos con la localización de los polimorfismos de nuestro estudio

CONCLUSIÓN



1. El hallazgo del SNP rs3763040 como resultado estadísticamente significativo puede interpretarse como una variante de la normalidad o bien como una alteración que favorece la enfermedad. La existencia de otros datos clínicos no relacionados con este polimorfismo lleva a pensar que se trata de una enfermedad poligénica.
2. El comportamiento de la leptina sérica constituye un marcador indirecto útil en la obesidad de estos pacientes.
3. La fístula espontánea de LCR constituye un síntoma más de la HII, lo que obliga a estudiar a todos los pacientes que la presenten como candidatos a padecer esta enfermedad. Tras la reparación de la fístula debe continuarse el estudio y vigilancia de estos pacientes, a fin de determinar una posible HII.
4. El escaso tamaño muestral por ser una enfermedad rara requiere de más estudios que confirmen estos datos.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: Mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):78-91.
2. Burkett JG, Ailani J. An Up to Date Review of Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(6):1-7.
3. Wilkinson T, Davenport R. Idiopathic intracranial hypertension. *Br J Hosp Med.* 2016;77(5):C70-73.
4. Patterson DF, Ho ML, Leavitt JA, Smischney NJ, Hocker SE, Wijdicks EF, et al. Comparison of ocular ultrasonography and magnetic resonance imaging for detection of increased intracranial pressure. *Front Neurol.* 2018;9(APR):1-7.
5. Wall M. Update on Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurol Clin.* 2017;35(1):45-57.
6. Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor: diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1937;106:492-513.
7. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, et al. Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol* 1982;39:461-474.
8. Portelli M, Papageorgiou PN. An update on idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(3):491-499.
9. Bidot S, Bruce B. Update on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol.* 2015;35(5):527-538.
10. Contreras-Martin Y, Bueno-Perdomo JH. Hipertensión intracraneal idiopática: Análisis descriptivo en nuestro medio. *Neurología.* 2015;30(2):106-110.
11. Smith JL. Whence pseudotumor cerebri? *J Clin Neuroophthalmol.* 1985;5:55-56.
12. Friedman DI. Headaches in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2019;39(1):82-83.
13. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson HA. Cortical astrogliosis and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Res.* 2016;1644(2016):161-175.
14. Baykan B, Ekizoglu E, Altiocka Uzun G. An update on the pathophysiology of Idiopathic intracranial hypertension alias pseudotumor cerebri. *Agri.* 2015;27(2):63-72.

15. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(2):71-82.
16. Tuncel SA, Yilmaz E, Çagh B, Tekatas A, Ççelik Y, Ünlü ME. Lumbar Opening Pressure and Radiologic Scoring in Idiopathic Intracranial Hypertension: Is There Any Correlation? *Pol J Radiol.* 2017;82:701-705.
17. Zhou B, Yim C, Chawla S. Headache in an Obese Adolescent Male: A Nonclassical Presentation of an Uncommon Disease. *Glob Pediatr Health.* 2018;5:2333794X1878555. doi: 10.1177/2333794X18785550.
18. Eren Y, Kabatas N, Guven H, Comoglu S, Gurdal C. Evaluation of optic nerve head changes with optic coherence tomography in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Belg.* 2019;119(3):351-357.
19. Giridharan N, Patel SK, Ojugbeli A, Nouri A, Shirani P, Grossman AW, et al. Understanding the complex pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension and the evolving role of venous sinus stenting: a comprehensive review of the literatura. *Neurosurg Focus.* 2018;45(1):E10.
20. Kanagalingam S, Subramanian PS. Update on Idiopathic Intracranial Hypertension. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(7):24.
21. Mollan SP, Hornby C, Mitchell J, Sinclair AJ. Evaluation and management of adult idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol.* 2018;18(6):485-488.
22. Eren Y, Kabatas N, Güngör Yavasoglu N, Comoglu SS. Idiopathic intracranial hypertension without headache: A case report and literatura review. *Agri.* 2018;30(3):142-145.
23. Subramaniam S, Fletcher WA. Obesity and Weight Loss in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Narrative Review. *J Neuro-Ophthalmology.* 2017;37(2):197-205.
24. Pérez-Neri I, Aguirre-Espinosa AC. Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica. *Arch Neurocién (Mex).* 2015;20(1):60-64.
25. Farb RI, Vanek I, Scott JN, Mikulis DJ, Willinsky RA, Tomlinson G, et al. Idiopathic intracranial hypertension: The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology.* 2003;60(9):1418-1424.
26. Boddu SR, Gobin P, Oliveira C, Dinkin M, Patsalides A. Contrast enhanced magnetic resonance venography in the follow-up evaluation of idiopathic intracranial hypertension patients with cerebral venous sinus stenting. *Clin Imaging.* 2018;50:330-335.

27. Rohr A, Dorner L, Stingele R, Buhl R, Alfke K, Jansen O. Reversibility of Venous Sinus Obstruction in idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:656-659.
28. Boddu SR, Gobin P, Oliveira C, Dinkin M, Patsalides A. Anatomic measurements of cerebral venous sinuses in idiopathic intracranial hypertension patients. *PLoS One.* 2018;13(6):1-10.
29. Durst CR, Ornan DA, Reardon MA, Mehndiratta P, Mukherjee S, Starke RM et al. Prevalence of dural venous sinus stenosis and hypoplasia in a generalized population. *J Neurointerventional Surg.* 2016;8(11):1173-1177.
30. Sussman J, Leach M, Greaves M, Malia R, Davies-Jones GA. Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:229-233.
31. Kesler A, Kliper E, Assayag EB, et al. Thrombophilic factors in idiopathic intracranial hypertension: a report of 51 patients and a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(4):328-333.
32. Markey KA, Uldall M, Botfield H, Cato LD, Miah MA, Hassan-Smith G, et al. Idiopathic intracranial hypertension, hormones, and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases. *J Pain Res.* 2016;9:223-232.
33. Capel C, Baroncini M, Gondry-Jouet C, Bouzerar R, Czosnyka M, Czosnyka Z, et al. Cerebrospinal fluid and cerebral blood flows in idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:237-241.
34. Mccluskey G, Doherty-allan R, McCarron P, Loftus AM, McCarron LV, Mulholland D, et al. Meta-analysis and systematic review of population-based epidemiological studies in idiopathic intracranial hypertension. *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1218-1227.
35. Hornby C, Mollan SP, Bot H, O'Reilly MW, Sinclair AJ. Metabolic Concepts in Idiopathic Intracranial Hypertension and Their Potential for Therapeutic Intervention. *J Neuroophthalmol.* 2018;38(4):522-530.
36. Chatziralli I, Theodossiadis P, Theodossiadis G, Asproudis I. Perspectives on diagnosis and management of adult idiopathic intracranial hypertension. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(7):1217-1224.
37. Newborg B. Pseudotumor cerebri treated by rice reduction diet. *Arch Intern Med.* 1974;133:802-807.

38. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, et al. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):635-641.
39. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL III, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1997;49:507-511.
40. Ball AK, Sinclair AJ, Curnow SJ, Tomlinson JW, Burdon MA, Walker EA, et al. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):863-869.
41. Lampl Y, Eshel Y, Kessler A, Fux A, Gilad R, Boaz M, et al. Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):642-643.
42. Brabant G, Horn R, Mayr B, et al. Serum leptin levels following hypothalamic surgery. *Horm Metab Res*. 1996;28:728-731.
43. Doppler K, Schütt M, Sommer C. Decreased levels of aquaporin-4 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2016;36(14):1379-1384.
44. Donaldson JO, Horak E. Cerebrospinal fluid oestrone in pseudotumour cerebri. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:734-736.
45. Toscano V, Sancesario G, Bianchi P, Cicardi C, Casilli D, Giacomini P. Cerebrospinal fluid estrone in pseudotumor cerebri: a change in cerebral steroid hormone metabolism? *J Endocrinol Invest*. 1991;14:81-86.
46. Klein A, Stern N, Osher E, Kliper E, Kesler A. Hyperandrogenism is associated with earlier age of onset of idiopathic intracranial hypertension in women. *Curr Eye Res*. 2013;38(9):972-976.
47. Sinclair AJ, Walker EA, Burdon MA, et al. Cerebrospinal fluid corticosteroid levels and cortisol metabolism in patients with idiopathic intracranial hypertension: a link between 11beta-HSD1 and intracranial pressure regulation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5348-5356.
48. Markey KA, Ottridge R, Mitchell JL, Rick C, Woolley R, Ives N, et al. Assessing the efficacy and Safety of an 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitor (AZD4017) in the Idiopathic Intracranial Hypertension Drug Trial,

- IIH:DT: Clinical Methods and Design for a Phase II Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2017;6(9):e181.
49. Botfield HF, Uldall MS, Westgate CSJ, Mitchell JL, Hagen SM, Gonzalez AM, Hodson DJ, Jensen RH, Sinclair AJ. A glucagonlike peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaan0972. doi: 10.1126/scitranslmed.aan0972.
50. Kuehn MH, Mishra R, Deonovic BE, Miller KN, McCormack SE, Liu GT, et al. Genetic Survey of Adult-Onset Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuro-Ophthalmology.* 2019;39(1):50-55.
51. Cui Y, Bastien DA. Water transport in human aquaporin-4: Molecular dynamics (MD) simulations. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;412:654-659.
52. Verkman AS, Smith AJ, Phuan PW, Tradtrantip L, Anderson MO. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(12):1161-1170.
53. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(4):265-277.
54. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological Roles of Aquaporin-4 in Brain. *Physiol Rev.* 2013;93(4):1543-1562.
55. Lacovetta C, Rudloff E, Kirby R. The role of aquaporin 4 in the brain. *Vet Clin Pathol.* 2012;41(1):32-44.
56. Verkman AS. Aquaporins in Clinical Medicine. *Annu Rev Med.* 2012;63:303-306.
57. Kerty E, Heuser K, Indahl UG, Berg PR, Nakken S, Lien S, et al. Is the brain water channel aquaporin-4 a pathogenetic factor in idiopathic intracranial hypertension? Results from a combined clinical and genetic study in a Norwegian cohort. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(1):88-91.
58. Friedman DI. Aquaporin-4 antibodies and idiopathic intracranial hypertension: the jury is in and the channels are out. *Cephalalgia.* 2012;32(3):183-184.
59. Stiebel-Kalish H, Eyal S, Steiner I. The role of aquaporin-1 in idiopathic and drug-induced intracranial hypertension. *Med Hypotheses.* 2013;81(6):1059-1062.
60. Santos Bueso E, Porta Etessam J, Díaz Valle D, Benítez del Castillo JM, Gegúndez Fernández JA, Vinuesa Silva JM, et al. Hipertensión intracraneal idiopática en paciente con malformación de Chiari tipo I. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015;90(4):190-194.

61. Istek S. Chiari type 1 malformation in a pseudotumour cerebri patient: is it an acquired or congenital Chiari malformation? *BMJ Case Reports*. 2014; bcr2013201845. doi: 10.1136/bcr-2013-201845.
62. Zhang JC, Bakir B, Lee A, Yalamanchili SS. Papilloedema due to Chiari I malformation. *J Neurosurg*. 2018;28(9):506.
63. Lancione RR Jr, Kosmorsky GS. When does low mean high? Isolated cerebral ventricular increased intracranial pressure in a patient with a Chiari I malformation. *J Neuroophthalmol* 2001;21:118-120.
64. Warner J, Larson A, Bhosale P, Digre K, Henley C, Alder S, et al. Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2007;27:258-262.
65. Libien J, Kupersmith M, Blaner W, McDermott M, Gao S, Liu Y, et al. Role of vitamin A metabolism in IIH: results from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *J Neurol Sci*. 2017;372:78-84.
66. Skau M, Goetze J, Rehfeld J, Jensen R. Natriuretic pro-peptides in idiopathic intracranial hypertension. *Regul Pept*. 2010;164:71-77.
67. Schiffer L, Kempegowda P, Arlt W, O'Reilly MW. Mechanisms in endocrinology: the sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:R125–R143.
68. Escobar-Morreale HF, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, Luque-Ramirez M. The striking similarities in the metabolic associations of female androgen excess and male androgen deficiency. *Hum Reprod*. 2014;29:208320–208391.
69. Takkar A, Goyal MK, Bansal R, Lal V. Clinical and Neuro-ophthalmologic Predictors of Visual Outcome in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neuro-Ophthalmology*. 2018;42(4):201-208.
70. Hainline C, Rucker JC, Balcer LJ. Current concepts in pseudotumor cerebri. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(1):84-93.
71. Lim M, Kurian M, Penn A, Calver D, Lin JP. Visual failure without headache in idiopathic intracranial hypertension. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):206-210.
72. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology* 2009;72(4):304-309.
73. Kumar N, Tigari B, Dogra M, Singh R. Successful management of peripapillary choroidal neovascular membrane secondary to idiopathic intracranial

- hypertension with intravitreal ranibizumab. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:1358-1360.
74. Pircher A, Montali M, Pircher J, Berberat J, Remonda L, Killer HE. Periopic Cerebrospinal Fluid Dynamics in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Front Neurol*. 2018;9:1-10.
75. Funnell JP, Craven CL, Thompson SD, D'Antona L, Chari A, Thorne L, et al. Pulsátil versus non-pulsatile tinnitus in idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(10):2025-2029.
76. Elbanhawey IA, Ramzy GM, Basheer MA, Khedr DM. Neurophysiologic tests screening cognitive impairment in idiopathic intracranial hypertension patients. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2018;54(1):6-10.
77. Phillips PH, Sheldon CA. Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2017;37:S33-40.
78. Kesler A, Fattal-Valevski A. Idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. *J Child Neurol* 2002;17:745-748.
79. Aylward SC, Reem RE. Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatr Neurol*. 2017;66:32-43.
80. Scotton WJ, Mollan SP, Walters T, Doughty S, Botfield H, Markey K et al. Characterising the patient experience of diagnostic lumbar puncture in idiopathic intracranial hypertension: A cross-sectional online survey. *BMJ Open*. 2018;8(5):1-7.
81. Kishk NA, Ebraheim AM, Ashour AS, Badr NM, Eshra MA. Optic nerve sonographic examination to predict raised intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension: the cut-off points. *Neuroradiol J*. 2018;31(5):490-495.
82. Sinnott JR. Papilledema: Point-of-Care Ultrasound Diagnosis in the Emergency Department. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2018;2(2):125-127.
83. Razeq AAKA, Batouty N, Fathy W, Bassiouny R. Diffusion tensor imaging of the optic disc in idiopathic intracranial hypertension. *Neuroradiology*. 2018;60(11):1159-1166.
84. Thakore RV, Johnson MAJ, Krohel GB, Johnson LN. Pseudotumor cerebri: What We Have Learned from the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *R I Med J*. 2016;99(5):22-24.

85. Sheils CR, Fischer WS, Hollar RA, Blanchard LM, Feldon SE. The Relationship Between Optic Disc Volume, Area, and Frisén Score in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:101-109.
86. Panagopoulos GN, Deftereos SN, Tagaris GA, et al. Octreotide: a therapeutic option for idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Neurophysiol Neurosci* 2007;1.
87. Okon MD, Roberts CJ, Mahmoud AM, Springer AN, Small RH, McGregor JM, et al. Characteristics of the cerebrospinal fluid pressure waveform and craniospinal compliance in idiopathic intracranial hypertension subjects. *Fluids Barriers CNS*. 2018;15(1):1-7.
88. Sinclair AJ, Kuruvath S, Sen D, Nightingale PG, Burdon MA, Flint G. Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? A 10-year review. *Cephalalgia*. 2011;31:1627-1633.
89. McGirt MJ, Woodworth G, Thomas G, Miller N, Williams M, Rigamonti D: Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri-associated intractable headache: predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. *J Neurosurg*. 2004;101:627-632.
90. Blessing NW, Tse DT. Optic nerve sheath fenestration: a revised lateral approach for nerve access. *Orbit (London)*. 2018;6830:1-7.
91. Kumpe DA, Bennett JL, Seinfeld J, Pelak VS, Chawla A, Tierney M. Dural sinus stent placement for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 2012;116(3):538-548.
92. West JL, Greenway GP, Garner RM, Aschenbrenner CA, Singh J, Wolfe SQ, et al. Correlation between angiographic stenosis and physiologic venous sinus outflow obstruction in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(1):90-94.
93. Nicholson P, Brinjikji W, Radovanovic I, Hilditch CA, Tsang ACO, Krings T, et al. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(4):380-385.
94. Cappuzzo JM, Hess RM, Morrison JF, Davies JM, Snyder KV, Levy EI et al. Transverse venous stenting for the treatment of idiopathic intracranial hypertension, or pseudotumor cerebri. *Neurosurg Focus*. 2018;45(1):E11.
95. Fargen KM, Liu K, Garner RM, Greenway GP, Wolfe SQ, Crowley RW. Recommendations for the selection and treatment of patients with idiopathic

- intracranial hypertension for venous sinus stenting. *J Neurointerv Surg.* 2018;10(12):1203-1208.
96. Ensembl [Internet]. Disponible desde: <http://www.ensembl.org/index.html>
97. Elliott L, Ashley-Koch AE, De Castro L et al. Genetic polymorphisms associated with priapism in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;137(3):262-267.
98. Fábrega E, Berja A, García-Unzueta MT et al. Influence of aquaporin-1 gene polymorphism on water retention in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(10):1267-1274.
99. Studer J, Bartsch C, Haas C. Aquaporin-4 polymorphisms and brain/body weight ratio in sudden infant death syndrome (SIDS). *Pediatr Res.* 2014;76(1):41-45.
100. Dardiotis E, Paterakis K, Tsivgoulis G et al. AQP4 tag single nucleotide polymorphisms in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2014;31(23):1920-1926.
101. Bullock R, Chesnut R.M, Clifton G, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK et al. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation. *European Journal of Emergency Medicine.* 1996;3(2):109-127.
102. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades. 9.^a Revisión. Modificación Clínica (CIE-9-MC) 9.^a ed. OMS; 2014.
103. Orphanet. Portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. Inventario, clasificación y enciclopedia de enfermedades raras, con los genes implicados [consultado el 1 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>
104. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) [Internet]. Listado de patologías [consultado el 1 febrero de 2023]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/listado-patologia>
105. Aispuru GR, Pascual-Pablo EE. Hipertensión intracraneal idiopática asociada a exceso dietario de vitamina A. *Semergen.* 2015;41(4):e24-e26.
106. Ghaffari-Rafi A, Mehdizadeh R, Ko AWK, Ghaffari-Rafi S, Leon-Rojas J. Idiopathic Intracranial Hypertension in the United States: Demographic and Socioeconomic Disparities. *Front Neurol.* 2020;11:869.
107. Brahma VL, Snow J, Tam V, Ross AG, Tamhankar MA, Shindler KS, Avery RA, Liu GT, Hamedani AG. Socioeconomic and Geographic Disparities in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurology.* 2021;96(23):e2854-e2860.

108. Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, Montalvá JC, Lecubé A, Fernández-García JM, Corio R, Bellido D, Llisterri JL, Tinahones FJ. Documento de consenso de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) sobre la continuidad asistencial en obesidad entre Atención Primaria y Unidades Especializadas Hospitalarias 2019. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(6):267.e1–267.e11.
109. Jiménez Lorente CP. Obesidad. *AMF* 2007;3(7):367-378.
110. Almanza-Pérez JC, Blancas-Flores G, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar FJ, Cruz M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. *Gac Méd Méx*. 2008;144(6):535-542.
111. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A, Kneen R. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(2):169-176.
112. Carnero Contentti E, Leguizamón F, Colla Machado PE, Alonso R. Neuromielitis óptica: actualización clínica y terapéutica. *Neurol Arg*. 2013;5(4):259-269.
113. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(2):149–164.
114. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis óptica. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):535–544.
115. García Ortega A, Montañez Campos FJ, Muñoz S, Sanchez-Dalmau B. Neuritis ópticas desmielinizantes y autoinmunes. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2020;95(8):386-395.
116. Arias-Gonzalez NP, Valencia-Paredes D. Neuromielitis óptica, anticuerpos anti-aquaporina 4. *Revista Médica MD*. 2014;6:58-61.
117. Ekizoglu E, Içoz S, Tuzun E, Birisik O, Kocasoy-Orhan E, Akman-Demir G, Baykan B. Aquaporin-4 antibodies are not present in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2012;32(3):198-202.
118. Zador Z, Bloch O, Yao X and Manley GT: Aquaporins: role in cerebral edema and brain water balance. *Prog Brain Res*. 2007;161:185-194.
119. Kalani MYS, Filippidis AS, ReKate HL. Hydrocephalus and Aquaporins: The Role of Aquaporin-1. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;113:51-54.
120. Francesca B, Rezzani R. Aquaporin and Blood Brain Barrier. *Current Neuropharmacology*. 2010;8:92-96.
121. López-Domínguez A, Pasantes H. Aquaporinas y Edema cerebral. *REB*. 2009;28(4):132-140.

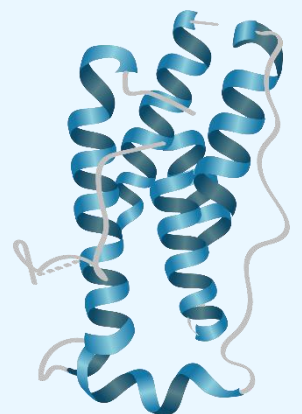
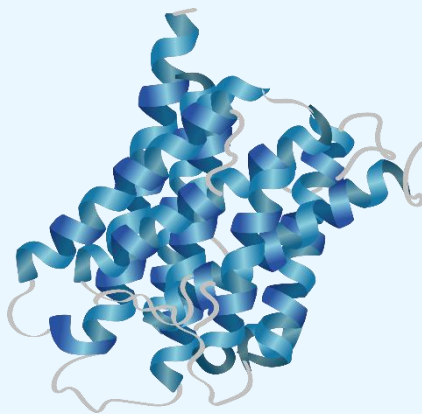
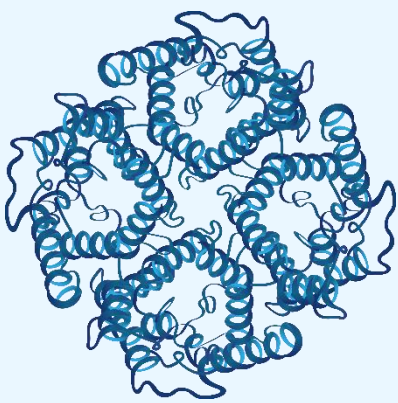
122. Tourdias T, Mori N, Dragonu L, Cassagno N, Boiziau C, Aussudre J, Brochet B, Moonen C, Petry KG, Dousset V. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2011;8:143.
123. Zador Z, Stiver S, Wang V, Manley GT. Role of Aquaporin-4 in cerebral edema and Stroke. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;190:159-170.
124. Isoardo G, Morra I, Chiarle G, Audrito V, Deaglio S, Melcarne A et al. Different Aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures. *Molecular Medicine*. 2012;18:1147-1151.
125. Ting Ding, Yongjie MA, Wenliang LI, Xiaoli LIU, Guoguang YING, Li FU, Feng GU. Role of aquaporin-4 in the regulation of migration and invasion of human glioma cells. *International Journal of Oncology*. 2011;38:1521-1531.
126. Ting Ding, Feng Gu, Li Fu, Yong-Jie Ma. Aquaporin-4 in glioma invasion and an analysis of molecular mechanisms. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010;17:1359-1361.
127. Wang P, Ni RY, Chen MN, Mou KJ, Mao Q, Liu YH. Expression of aquaporin-4 in human supratentorial meningiomas with peritumoral brain edema and correlation of VEGF with edema formation. *Genetics and Molecular Research*. 2011;10(3):2165-2171.
128. Wilcock DM, Vitek MP, Colton CA. Vascular amyloid alters astrocytic water and potassium channels in mouse models and humans with Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2009;159(3):1055-1069.
129. Xiao M, Hu G. Involvement of aquaporin-4 in astrocyte function and neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Therapeutics*. 2014;20:385-390.
130. Popescu BFG, Bunyan RF, Guo Y, Parisi JE, Lennon VA, Lucchinetti CF. Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathologica Communications*. 2013;1:40.
131. Hubbard JA, Szu JI, Yonan JM, Binder DK. Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy. *Exp Neurol*. 2016; 283(Pt A):85-96.
132. Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, Chan P, Verkman AS. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med*. 2000;6:159-163.

133. Ratilal BO, Costa J, Pappamikail L, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(04):CD004884. doi: 10.1002/14651858.CD004884.pub4.
134. Jiang ZY, McLean C, Perez C, Barnett S, Friedman D, Tajudeen BA, Batra PS. Surgical Outcomes and Postoperative Management in Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea. *J Neurol Surg B*. 2018;79:193-199.
135. Schlosser RJ, Wilensky EM, Grady MS, Bolger WE. Elevated intracranial pressures in spontaneous cerebrospinal fluid leaks. *Am J Rhinol* 2003;17(04):191–195.
136. Schlosser RJ, Woodworth BA, Wilensky EM, Grady MS, Bolger WE. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a variant of benign intracranial hypertension. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(07):495-500.
137. Pérez MA, Bialer OY, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V, Primary Spontaneous Cerebrospinal Fluid Leaks and Idiopathic Intracranial Hypertension *J Neuroophthalmol*. 2013;33(4): 330-337.
138. Tam EK, Gilbert AL. Spontaneous cerebrospinal fluid leak and idiopathic intracranial hypertension *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(6):467-471.
139. Wilson MN, Simon LM, Arriaga MA, Nuss DW, Lin JA. Wilson MN. The Management of Spontaneous Otogenic CSF Leaks: A Presentation of Cases and Review of Literature. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014;75(2):117-124.
140. Madriz Peralta G, Cestari DM. An update of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Aug 29. doi: 10.1097/ICU.0000000000000518.
141. Lindstrom DR, Toohill RJ, Loehrl TH, Smith TL. Management of cerebrospinal fluid rhinorrhoea: the Medical College of Wisconsin experience. *Laryngoscope* 2004;114:969-974.
142. Quatre R, Attye A, Righini CA, Reyt1 E, Giai J, Schmerber S, Karkas A. Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea: Association with BodyWeight and Imaging Data. *Neurol Surg B* 2017;78:419–424.
143. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-8. doi: 10.1212/wnl.56.12.1746.
144. Neff S, Subramaniam RP. Monro-Kellie doctrine. *J Neurosurg*. 1996;85(6):1195.
145. Holbrook J, Saindane AM. Imaging of Intracranial Pressure Disorders. *Neurosurgery*. 2017;80:341-54.

146. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002;59:1492-5.
147. Senk B, Goricar K, Kovac V, Dolzan V, Franko A. Genetic polymorphisms in aquaporin 1 as risk factors for malignant mesothelioma and biomarkers of response to cisplatin treatment. *Radiol Oncol*. 2019;53(1):96-104.
148. Shahbazi S, Mashayekhi A, Fatahi N, Mahdavi MR. Association of ABO and Colton Blood Group Gene Polymorphisms With Hematological Traits Variation. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e2144.
149. Rivera MA, Fahey TD, López-Taylor JR, Martínez JL. The Association of Aquaporin-1 Gene with Marathon Running Performance Level: a Confirmatory Study Conducted in Male Hispanic Marathon Runners. *Sports Med Open*. 2020;6(1):16.
150. Eidahl JML, Stray-Pedersen A, Rognum TO, Opdal SH. Aquaporin 4 expression in the hippocampus in sudden infant death syndrome and sudden unexplained death in childhood. *J Chem Neuroanat*. 2021;115:101962.
151. Yadav BK, Oh SY, Kim NK, Shin BS. Association of rs2075575 and rs9951307 polymorphisms of AQP-4 gene with leukoaraiosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1199-1206.
152. Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T. Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor α in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci*. 2013;92(10):541-546.
153. Burfeind KG, Murchison CF, Westaway SK, Simon MJ, Erten-Lyons D, Kaye JA, Quinn JF, Iliff JJ. The effects of noncoding aquaporin-4 single-nucleotide polymorphisms on cognition and functional progression of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(3):348-359.
154. Dardiotis E, Siokas V, Marogianni C, Aloizou AM, Sokratous M, Paterakis K, Dardioti M, Grigoriadis S, Brotis A, Kapsalaki E, Fountas K, Jagiella J, Hadjigeorgiou GM. AQP4 tag SNPs in patients with intracerebral hemorrhage in Greek and Polish population. *Neurosci Lett*. 2019;696:156-161.
155. Wu YF, Sytwu HK, Lung FW. Polymorphisms in the Human Aquaporin 4 Gene Are Associated With Schizophrenia in the Southern Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Front Psychiatry*. 2020;11:596.

156. Zhu H, Zhang M, Fu Y, Long H, Xiao W, Feng L, Xiao B, Zhou L. Effects of AQP4 and KCNJ10 Gene Polymorphisms on Drug Resistance and Seizure Susceptibility in Chinese Han Patients with Focal Epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:119-129.

ANEXO



ANEXO 1

PACIENTES	rs 3763043	rs 3763040	rs 1049305	rs 10244884	rs 2075575	SEXO	EDAD	PESO	IMC	LEPTINA	LEPTINA*	PRESIÓN LCR	CEFA LEA	PAPILE DEMA	ESTE NOSIS	FISTULA LCR
1	C	G	CG	TC	AG	M	52	75	31,62	48,3	10,6-58,3	23	0	0	1	1
2	CT	G	CG	TC	AG	M	46	100	35,01	128,3	22-121	26	1	1	1	0
3	CT	AG	CG	TC	AG	V	63	130	36,01	29,7	9,5-86,7	32	1	1	-	0
4	C	G	C	C	AG	M	23	72,9	16,56	-	-	35	1	1	0	0
5	CT	G	CG	TC	AG	V	49	104	32,09	23	3,2-28,9	24	0	0	1	1
6	CT	G	G	C	AG	V	72	102	35,29	8,2	9,5-86,7	20	1	0	1	1
7	C	G	CG	TC	G	M	44	80	30,86	36,5	10,6-58,3	24	1	1	1	0
8	CT	G	CG	TC	G	M	46	95	45,81	62,3	22-121	21	1	0	1	1
9	CT	AG	CG	TC	AG	M	37	100	42,16	142,7	22-121	20	1	1	-	0
10	C	-	G	TC	-	M	42	66	29,33	28,9	5,1-28	29	1	1	0	0
11	CT	G	G	TC	AG	M	21	82	31,24	38,4	10,6-58,3	21	1	0	0	0
12	CT	AG	CG	C	A	V	41	83	24,25	5,4	0,4-3,2	27,9	1	0	0	0
13	C	G	CG	TC	AG	V	36	84	24,54	8,1	0,4-3,2	37	1	0	-	0
14	C	G	CG	C	AG	M	32	84	32,81	52,3	10,6-58,3	38	1	0	1	0
15	CT	AG	CG	TC	AG	M	23	71	24,57	58,5	2,4-13,4	78	1	1	-	0
16	CT	AG	CG	TC	AG	M	24	84	32,81	53,4	10,6-58,3	29,4	1	1	0	1
17	T	AG	G	TC	A	M	67	69,5	26,73	50,7	5,1-28	23	1	0	1	1

*Valores de referencia de leptina ajustados al IMC

PACIENTES	RS 3763043	RS 3763040	RS 1049305	RS 10244884	RS 2075575	SEXO	EDAD	PESO	IMC	LEPTINA	LEPTINA*	PRESIÓN LCR	CEFA LEA	PAPILE DEMA	ESTE NOSIS	FISTULA LCR
18	C	G	G	TC	AG	V	58	82	28,37	10,9	1,1-9,6	31,7	1	1	1	0
19	CT	G	CG	TC	AG	M	25	92	29,7	39,2	5,1-28	21	0	0	0	1
20	CT	G	CG	TC	G	M	24	95	32,87	46	10,6-58,3	27,5	1	1	-	0
21	C	G	CG	TC	G	M	49	96	38,45	67,9	22-121	20,6	1	0	0	0
22	CT	G	C	C	A	M	28	85	29,41	48,9	5,1-28	48	1	1	0	0
23	-	G	CG	C	AG	M	38	72	24,91	60,4	2,4-13,4	25,2	0	1	-	0
24	C	G	G	TC	G	M	53	62	23,92	26,3	2,4-13,4	23	1	1	1	0
25	C	G	C	C	G	V	57	78	22,06	13,1	0,4-3,2	42	1	0	1	0
26	CT	G	G	T	G	M	37	68	25,59	26,7	5,1-28	30	1	1	-	0
27	C	G	-	TC	G	M	44	75	26,57	25,2	5,1-28	22	1	0	0	0
28	CT	G	CG	TC	A	M	40	75	30,04	49,9	10,6-58,3	35	1	1	-	0
29	CT	G	CG	C	G	M	28	51	21,5	14,7	2,4-13,4	20	1	1	0	0
30	CT	G	C	C	AG	M	29	56	20,32	32	2,4-13,4	40	1	1	-	0
31	C	G	C	C	AG	M	24	90	33,06	32,9	10,6-58,3	28	1	0	0	0
32	T	G	C	C	AG	M	38	58	21,3	21,6	2,4-13,4	35	1	1	0	0
33	C	AG	CG	TC	AG	V	15	49	15,82	1	0,1-1,1	28	1	1	0	0
34	CT	A	G	T	A	M	16	102	38,86	98,3	22-121	31	1	1	0	0
35	C	G	G	T	G	V	18	90	26,87	30,4	5,1-28	34	1	0	0	0
36	CT	G	CG	TC	AG	M	38	88	34,37	67,7	10,6-58,3	30	1	0	0	0
37	C	G	CG	TC	G	M	35	89	31,53	77,9	10,6-58,3	35	1	1	0	0
38	C	AG	CG	C	AG	M	43	67	24,02	30,3	2,4-13,4	35,5	1	1	1	0

*Valores de referencia de leptina ajustados al IMC

PACIENTES	RS 3763043	RS 3763040	RS 1049305	RS 10244884	RS 2075575	SEXO	EDAD	PESO	IMC	LEPTINA	LEPTINA*	PRESIÓN LCR	CEFA LEA	PAPILE DEMA	ESTE NOSIS	FISTULA LCR
39	C	G	CG	C	G	M	32	93	35	59,1	22-121	34	1	1	0	0
40	C	G	C	T	AG	M	33	96	38,45	29,8	22-121	28	1	1	0	0
41	CT	AG	G	T	AG	M	57	106	40,39	90,9	22-121	36	1	1	0	0
42	CT	AG	CG	TC	AG	M	36	83	27,41	63,3	5,1-28	20	1	1	0	0
43	CT	AG	C	C	A	V	11	47,8	23,37	38	0,4-3,2	35	1	1	1	0
44	CT	G	CG	C	AG	M	56	64	24,65	29,3	2,4-13,4	20	1	0	0	0
45	-	G	CG	C	A	M	31	90	34,72	53,8	10,6-58,3	-	-	-	-	-
46	T	G	CG	TC	A	V	32	135	41,66	71	9,5-86,7	50	1	1	0	0
47	CT	G	G	TC	A	M	12	41	20,92	23,3	2,4-13,4	21	1	1	0	0
48	C	G	CG	C	AG	M	38	96	37,97	87,1	22-121	27	1	1	0	0
49	CT	G	G	T	AG	M	51	120	43,02	122,4	22-121	20	1	0	1	0
50	T	A	G	T	A	V	72	87	29,06	29,5	1,1-9,6	20	0	0	1	1
51	CT	G	CG	TC	G	M	45	80	31,64	9,9	10,6-58,3	21	1	0	1	0
52	C	G	CG	TC	G	V	53	73	24,67	2,4	0,4-3,2	25	1	0	1	1
53	CT	G	CG	T	G	M	41	94	34,46	125,3	10,6-58,3	28	0	1	0	0
54	C	G	G	T	G	M	28	77	27,6	40,6	22-121	38	1	1	1	0
55	C	G	CG	C	G	V	32	94	31,78	11,9	3,2-28,9	23	1	1	1	0
56	C	G	G	T	G	M	43	87	36,21	67,3	22-121	39	1	1	-	1
57	C	G	CG	TC	A	M	17	80	29,74	31,5	5,1-28	29	1	1	0	0
58	C	G	G	T	G	M	34	93	61,18	51,9	22-121	28	1	0	-	0
59	CT	G	CG	TC	AG	V	30	95	27,16	18,3	1,1-9,6	21	1	0	1	0

*Valores de referencia de leptina ajustados al IMC

PACIENTES	RS 3763043	RS 3763040	RS 1049305	RS 10244884	RS 2075575	SEXO	EDAD	PESO	IMC	LEPTINA	LEPTINA*	PRESIÓN LCR	CEFA LEA	PAPILE DEMA	ESTE NOSIS	FISTULA LCR
60	C	G	C	C	AG	M	21	76	30,44	-	-	21	1	1	0	0
61	CT	AG	G	T	A	M	44	91	35,55	37,5	22-121	24,3	1	1	0	1
62	C	G	CG	TC	G	V	59	99,5	32,8	-	-	26	0	1	0	0
63	T	G	CG	T	A	M	39	85	31,22	79,4	10,6-58,3	35	1	0	1	0
64	C	G	CG	TC	G	M	59	80	25,47	60,1	5,1-28	22	0	0	1	0
65	C	G	G	TC	G	V	62	102	33,33	21,1	3,2-28,9	22	1	1	0	0
66	CT	G	C	TC	AG	M	42	105	35,49	47,8	22-121	30	1	0	1	0
67	CT	G	-	C	AG	M	47	53	20,7	17,5	2,4-13,4	21	1	0	1	1
68	-	AG	G	TC	AG	M	41	60	17,86	23,4	1,2-6,5	30	1	1	0	0
69	-	G	C	C	AG	M	42	80	27,68	38,2	5,1-28	24	1	1	0	0

*Valores de referencia de leptina ajustados al IMC