Universidad de Valladolid

Escuela de Doctorado Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

ESTUDIO DE LA VOLUMETRÍA VENTRICULAR Y DE LOS POLIMORFISMOS DEL COLÁGENO XVIII Y ACUAPORINA 4 Y SU RELACIÓN CON LA HIDROCEFALIA NORMOTENSIVA IDIOPÁTICA

Presentada por **HERBERT DANIEL JIMÉNEZ ZAPATA**

para optar al grado de Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por: DR. CARLOS ALBERTO RODRÍGUEZ ARIAS

AGRADECIMIENTOS

El camino para la realización de una tesis doctoral está lleno de momentos complicados, momentos en los que dudas si podrás concluirla y momentos en los que dudas incluso de tu propia capacidad para realizar un trabajo a la altura de la excelencia académica que exige la formación universitaria. Por ello, cuando te acercas a la línea de meta no hay que olvidar a todas las personas sin las cuales este proyecto no hubiera sido posible.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis, el Dr. Carlos Alberto Rodríguez Arias por su insistencia en que realizara este doctorado y por recordarme casi cada semana la relevancia de este trabajo en mi futuro profesional.

Al ser una tesis con una parte dedicada al estudio genético, agradezco al profesor Juan José Tellería Orriols en cuyo laboratorio del IBGM de Valladolid se ha realizado esta parte experimental, a la Dra. María Inmaculada Vidriales Vicente por su enorme trabajo en la extracción de ADN y a la profesora María Mercedes Durán Domínguez (y los miembros de su laboratorio) por el apoyo técnico prestado en los momentos difíciles.

También quiero agradecer a todos mis compañeros neurocirujanos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por motivarme continuamente a ser mejor y porque su labor asistencial, a veces con recursos más limitados de los que desearíamos, es un ejemplo y orgullo diario. De todos ellos, mención especial al neurocirujano, camarada, amigo y futuro doctor Adrián Fernández García porque hemos recorrido juntos este camino lleno de altibajos y por tener siempre las palabras adecuadas para impedir que me tirara del barco antes de llegar a puerto.

Mencionar también al equipo de neurocirujanos del Hospital Ramón y Cajal de Madrid porque gracias a ellos soy el neurocirujano que soy; en especial, gracias al Dr. Rodrigo Carrasco Moro por enseñarme la importancia de la investigación y la divulgación científica en medicina y gracias al Dr. Víctor Rodríguez Berrocal por enseñarme todo lo espectacular y desafiante que tiene la neurocirugía, por inculcarme la importancia del estudio continuo y detallado de cada caso y por creer en mis posibilidades antes de que yo mismo creyera.

Agradecer a toda mi familia: a mi hermana por su apoyo continuo y por ser la encargada de ponerme los pies en la tierra, a mi padre por ser un ejemplo de autoexigencia y excelencia en el trabajo, a mi madre porque sin ella nada de esto sería posible, porque desde que nací su único objetivo ha sido iluminarme el camino y porque su trabajo, sacrificio y amor incondicional me han llevado a cumplir todos mis proyectos.

Finalmente, agradecer a los dos pilares de mi vida: a mi hijo David porque desde que nació solo pienso en mejorar para convertirme en un padre del que se sienta orgulloso y a mi mujer Beatriz, por encontrarme, salvarme en todas las formas posibles en que se puede salvar a una persona, convertir mis proyectos y sueños en los suyos, llevarme de la mano en las subidas y en las bajadas y enseñarme con su ejemplo, que lo importante en la vida es tener un hogar lleno de amor al que volver cada día (“*lo esencial es invisible a los ojos”)*; de la primera a la última página, esta tesis doctoral lleva tu nombre.

“Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”
(Santiago Ramón y Cajal)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 1

1.1 Definición 2

1.2 Historia 3

1.3 Fisiología de la circulación de líquido cefalorraquídeo 5

A. Teoría clásica 6

B. Teorías modernas 8

1.4 Fisiopatología de la hidrocefalia normotensiva 13

1.5 Epidemiología 19

1.6 Clínica 20

A. Alteración de la marcha 20

B. Incontinencia 21

C. Deterioro cognitivo 21

D. Otros síntomas 22

1.7 Diagnóstico 23

A. Pruebas de neuroimagen 23

B. Pruebas adicionales 26

C. Estadificación de los pacientes según el grado de sospecha 31

1.8 Tratamiento 35

A. Selección de candidatos a cirugía 35

B. Derivación ventrículoperitoneal 36

C. Otras derivaciones de LCR 37

D. Otras opciones terapéuticas 39

1.9 Pronóstico postoperatorio 39

2. HIPÓTESIS 42

3. OBJETIVOS 44

4. MATERIAL Y MÉTODO 46

4.1 Obtención de pacientes 47

4.2 Valoración clínica 48

4.3 Valoración radiológica 51

4.4 Test de infusión de Katzman 55
4.5 Selección de candidatos a intervención quirúrgica 58
4.6 Valoración postoperatoria 59
4.7 Análisis genético 59
A. Obtención de la muestra 59
B. Almacenamiento de la muestra 59
C. Protocolo de extracción del ADN 59
D. Análisis del ADN: genotipado 61
4.8 Base de datos y análisis estadístico 65
5. RESULTADOS 66
5.1 Variables clínicas 67
5.2 Variables radiológicas 70
5.3 Variables genéticas 71
A. Polimorfismo rs7499 del gen colágeno XVIII 71
B. Polimorfismo rs2183589 del gen colágeno XVIII 72
C. Polimorfismo rs3763043 del gen acuaporina 4 74
5.4 Relación entre las variables estudiadas y los resultados en el test de infusión de Katzman 75
5.5 Relación entre las variables estudiadas y la evolución postquirúrgica 78
6. DISCUSIÓN 81
6.1 La importancia sociosanitaria de la HPNi 82
6.2 El paciente de edad avanzada: foco de atención en el manejo de la HPNi 86
6.3 Dificultad en la selección de pacientes con HPNi candidatos a cirugía 90
6.4 Estudio radiológico de los pacientes con HPNi 93
6.5 Estudio genético de los pacientes con HPNi 101
6.6 Perspectivas de futuro 105
7. CONCLUSIONES 108
8. BIBLIOGRAFÍA 110
ANEXOS 125

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición

El concepto de *hidrocefalia* engloba un abanico amplio de entidades clínicas que son el resultado del desequilibrio entre la formación de líquido cefalorraquídeo y su reabsorción. Este desequilibrio hidrodinámico da lugar a una serie de síndromes que históricamente se les había atribuido dos características comunes: el aumento del tamaño del sistema ventricular y la elevación de la presión intracraneal. Sin embargo, el descubrimiento a posteriori de casos que no compartían estos atributos comunes ha hecho que hoy en día, utilicemos el término "hidrocefalia" basándonos en parámetros dinámicos como la circulación del líquido cefalorraquídeo o los mecanismos fisiológicos de compensación cerebral existentes, dejando de lado aquellas clasificaciones centradas únicamente en datos numéricos estáticos como el tamaño de los ventrículos o el valor de la presión intracraneal.

La denominada ***hidrocefalia a presión normal*** **o** ***hidrocefalia normotensiva*** hace referencia a una condición clínica caracterizada por una serie de síntomas neurológicos asociados a ventriculomegalia y presión intracraneal normal [(1)]. Dada su alta prevalencia en pacientes de edad avanzada y su lenta evolución, muchos la han denominado también "hidrocefalia crónica del adulto". No obstante, la inexactitud del término "adulto" y la posible confusión que puede generar el término "crónica" en lo referente a la velocidad de progresión de los síntomas neurológicos, ha hecho que se prefiera la utilización del concepto "*hidrocefalia normotensiva*".

1.2 Historia

Entre **1940 y 1950**, varios autores publicaron casos de pacientes con clínica de alteración de la marcha y deterioro cognitivo en los que se evidenció aumento del tamaño ventricular en las autopsias realizadas. Sin embargo, en ninguno de ellos se midió la presión intracraneal, lo cual constituía un paso importante para poder definir esta nueva entidad nosológica.

Desde su descripción, el concepto de hidrocefalia siempre estuvo asociado a una elevación de la presión intracraneal, de ahí que no resulte una sorpresa que se estableciera como tratamiento de elección para esta patología la extracción o derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR). En **1956** Foltz y Ward, dos neurocirujanos estadounidenses, publicaron una serie de diez pacientes con hidrocefalia secundaria a hemorragia subaracnoidea que mejoraron con una técnica de derivación de LCR denominada *ventriculomastoidostomía* y que consistía en drenar el LCR desde el asta temporal del ventrículo lateral hasta el antro mastoideo. Lo curioso de su serie fue que de los diez pacientes tratados uno presentaba presiones intracraneales normales y también mejoró clínicamente tras la realización del procedimiento quirúrgico [(2)]. Esta posible combinación de hidrocefalia y presiones intracraneales normales ya había sido descrita por Penfield en **1935** quien afirmó que se trataba de casos excepcionales, algo que sería rebatido un par de décadas más tarde por el neurocirujano colombiano Salomón Hakim.

S. Hakim nació en Colombia en 1922 y tras completar sus estudios de medicina y la residencia de neurocirugía en Bogotá, se trasladó en **1950** a Boston para realizar un proyecto de investigación sobre neuropatología. Durante la realización de autopsias de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, encontró casos con dilatación ventricular sin pérdida de parénquima cerebral algo que se contraponía a la clásica

hidrocefalia ex vacuo asociada a la atrofia cerebral de los pacientes con este tipo de enfermedades. En aquel momento, nadie del Hospital de Massachusetts pudo darle una explicación [3].

Ya de vuelta en Colombia, en **1957** fue consultado por la familia de un paciente de 16 años que había sufrido un traumatismo craneoencefálico grave y permanecía en estado semicomatoso a pesar de las intervenciones realizadas. En el neumoencefalograma se evidenciaba ventriculomegalia pero la presión intracraneal se mantenía normal así que Hakim decidió evacuar 15ml de LCR para estudiarlo y, para su sorpresa, el paciente presentó una mejoría clínica durante unos días. Por ello decidió implantarle una derivación ventrículoatrial consiguiendo una recuperación permanente del paciente.

En **1964**, Hakim publicó su tesis doctoral en la que introducía el concepto de hidrocefalia con presiones intracraneales normales afirmando que, a diferencia de lo que había dicho Penfield, no se trataba de una curiosidad médica sino de una entidad relativamente frecuente y que podía ser tratada. Tras esta publicación, Hakim contactó con el Dr. Raymond Adams, neurólogo de la universidad de Harvard quien, aunque inicialmente se mostró bastante escéptico con las aportaciones de Hakim, terminó aceptando la existencia de esta patología cuando pudo presenciar en directo la mejoría de un paciente tras la evacuación de LCR.

En **1965**, Hakim y Adams (junto con el neurólogo Miller Fisher y los neurocirujanos R. Ojemann y W. Sweet) publicaron en *The New England Journal of Medicine* el artículo en el que describían en detalle esta nueva entidad clínica, proponían una explicación física al aumento del tamaño ventricular con presiones normales [3,4] e insistían en la naturaleza tratable de este síndrome, lo cual como ellos mismos afirmaron “suponía la oportunidad de rescatar a un grupo de pacientes que habían sido catalogados como demencia senil”.

En las décadas posteriores se llevaron a cabo muchas investigaciones para caracterizar mejor este nuevo síndrome. La mayoría de ellas estaban destinadas a encontrar mejores herramientas diagnósticas que pudieran predecir que pacientes iban a ser buenos respondedores a una derivación de LCR y, aunque se han desarrollado muchas (cisternograma, perfusión lumboventricular, infusión lumbar, drenaje lumbar externo…), hoy sigue sin haber una prueba diagnóstica definitiva.

1.3 Fisiología de la circulación de líquido cefalorraquídeo

El conocimiento de las propiedades estáticas y dinámicas del líquido cefalorraquídeo constituye un pilar fundamental en la práctica neuroquirúrgica en general y en el manejo de la hidrocefalia en particular. Desde un punto de vista químico podemos definir el LCR como un fluido transparente isoosmótico respecto al plasma que se encuentra localizado en el compartimento extracelular del sistema nervioso central, concretamente en el sistema ventricular (30 ml) y en el espacio subaracnoideo (80 ml intracraneal y 40 ml intraespinal).

En el adulto se calcula que la velocidad de producción de LCR es de 0,3-0,4 ml/min lo que se traduce en un total de 430-530 ml de LCR producidos cada día [(5)]. Desde un punto de vista físico, dado que el LCR presenta una densidad uniforme y bastante similar a la del agua (1,004 g/ml), se va a comportar como cualquier fluido acogiéndose a los principios básicos de la hidrodinámica, siendo la de mayor interés para nuestro estudio la ley de Pascal [(4)].

- Ley de Pascal: la fuerza ejercida por el LCR en las paredes ventriculares es igual al producto de la presión del fluido y el área de la pared (F=PxA). De forma que, un aumento en el tamaño ventricular se traduce en un aumento de la fuerza

centrífuga ejercida por el LCR en las paredes ventriculares, aunque la presión se mantenga constante.

El LCR está compuesto por un ultrafiltrado del plasma con concentraciones similares de sodio y potasio, mayor concentración de cloro y menor concentración de calcio, glucosa y proteínas. Su síntesis, circulación y eliminación han sido fuente de numerosos estudios y publicaciones que han evolucionado desde una teoría clásica defendida durante décadas a numerosas teorías modernas, desarrolladas en los últimos veinte años y que han supuesto una auténtica revolución en el conocimiento de la fisiología y la fisiopatología del sistema nervioso central (SNC).

A. Teoría clásica

Según esta teoría, el LCR se sintetiza en los ventrículos cerebrales, concretamente en unas estructuras de aspecto glandular denominadas plexos coroideos. Posteriormente circularía por todo el sistema ventricular en sentido descendente hasta alcanzar el cuarto ventrículo, lugar donde el LCR sería drenado al espacio subaracnoideo a través del foramen de Magendie y los forámenes de Luschka. Una vez en el espacio subaracnoideo, el líquido circularía por las distintas cisternas hasta alcanzar la convexidad, donde se absorbería en las granulaciones aracnoideas que proyectan hacia el seno longitudinal superior, es decir, según esta teoría el LCR se forma exclusivamente en los plexos coroideos, circula de manera unidireccional y abandona el SNC a través del drenaje venoso [6,7].

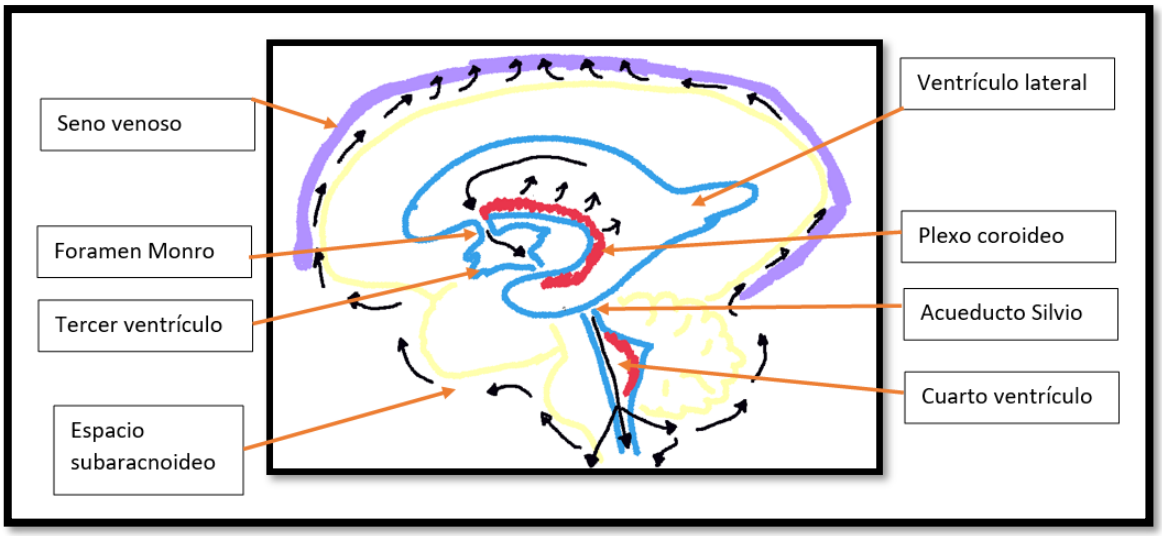


Figura 1. Representación esquemática de la teoría clásica de circulación de LCR según la cual el líquido sigue un flujo unidireccional desde los ventrículos al espacio subaracnoideo y desde ahí al sistema venoso.

Esta teoría se basa fundamentalmente en los trabajos realizados por Harvey Cushing, quien fue el primero en señalar los plexos coroideos como el lugar de síntesis de LCR (1914). Poco tiempo después (1919), Walter Dandy confirmó está hipótesis mediante la realización de un experimento en el que, tras ablacionar el plexo coroideo de uno de los ventrículos laterales de un perro y obstruir el foramen de Monro ipsilateral, comprobó que dicho ventrículo se colapsaba mientras que el contralateral con el plexo coroideo intacto se expandía. Posteriormente esta hipótesis fue apoyada por algunos estudios que estimaron la cantidad de LCR producida por plexos coroideos aislados y perfundidos a un flujo estimado constante similar al flujo sanguíneo cerebral; esta cantidad producida resultó ser idéntica a la cantidad absorbida que habían estimado previamente por lo que concluyeron que el total de LCR se producía en los plexos [8].

Respecto a la absorción de LCR, en 1935 Weed propuso que este proceso se realizaba siguiendo un gradiente de presión existente entre el espacio subaracnoideo y las venas cerebrales. Más adelante, en la década de los 60 Welch, Friedman y Pollay describieron unas estructuras tubulares que proyectaban hacia los senos venosos, las granulaciones aracnoideas, estableciéndolas como los puntos donde se iba a producir el paso de LCR a la sangre [8].

La crítica más contundente a la teoría clásica reside en el hecho de que el experimento de Walter Dandy fue realizado en un único espécimen y que estudios posteriores no han conseguido reproducir los mismos resultados. En segundo lugar, si los plexos coroideos fueran la única fuente de producción de LCR, los casos de hidrocefalia podrían solucionarse de forma simple mediante la cauterización o resección de los plexos. Sin embargo, esta intervención denominada *plexectomía coroidea* fue desechada hace muchas décadas de la práctica neuroquirúrgica por su alta tasa de fracaso terapéutico.

B. Teorías modernas

Son muchos los experimentos que han cuestionado la capacidad de los plexos coroideos para producir el volumen total de LCR circulante. Aunque las células ependimarias que recubren las paredes ventriculares han sido propuestas también como lugar de síntesis de LCR, las nuevas teorías apuntan a la existencia de una zona fuera del sistema ventricular responsable de la producción de LCR. Muchos han señalado los capilares de la barrera

hematoencefálica como lugar de síntesis continua de LCR, pero esta hipótesis todavía no ha sido demostrada [7].

Lo mismo sucede cuando hablamos de la reabsorción de LCR ya que, aunque siempre se ha pensado que el sistema linfático no juega ningún papel en el sistema nervioso central, parece ser que una parte del líquido es drenada a través de los conductos linfáticos cervicales. En teoría, el LCR alcanzaría estos linfáticos a través del espacio subaracnoideo perineural que acompaña a los pares craneales (sobre todo al nervio olfatorio a nivel de la lámina cribosa); sin embargo, el significado fisiológico de esta vía de drenaje todavía está en debate [6, 7, 9].

Otro de los supuestos de la teoría clásica que ha quedado en entredicho en la última década ha sido la unidireccionalidad de la circulación del LCR. Las secuencias modernas de resonancia magnética que permiten valorar en tiempo real la movilidad del LCR han puesto de manifiesto que la circulación del mismo es bidireccional y muy relacionada con los ciclos respiratorios y cardiacos, de forma que el LCR no circularía empujado por la síntesis continua de LCR nuevo en los plexos ("bulk flow theory" o teoría del *flujo a granel*) sino que circularía de forma pulsátil y, en determinados momentos, volvería retrógradamente del espacio subaracnoideo al sistema ventricular [6, 10, 11] .

Finalmente, quizá lo más destacado de las nuevas teorías sobre la fisiología de LCR es la importancia que se le ha dado en la última década a los espacios de Virchow- Robin, los espacios perivasculares que rodean a arteriolas y vénulas en

su paso desde el espacio subaracnoideo al parénquima cerebral. Según los experimentos realizados, el LCR pasaría del espacio subaracnoideo a los espacios de Virchow- Robin que rodean las arteriolas y, al llegar a nivel de los capilares podría atravesar la barrera hematoencefálica donde llegaría al espacio extracelular cerebral y se mezclaría con el líquido intersticial (LI). Lo que sucede con esta mezcla de LCR y LI es todavía objeto de muchos debates. Inicialmente se pensaba que la llegada de LCR a espacio extracelular servía para eliminar los productos de desecho del metabolismo neuronal de forma que la mezcla de LCR-LI era empujada hacia los espacios de Virchow-Robin perivenulares y desde ahí, siguiendo la circulación venosa, era drenado a las granulaciones aracnoideas y a los conductos linfáticos [6, 10].

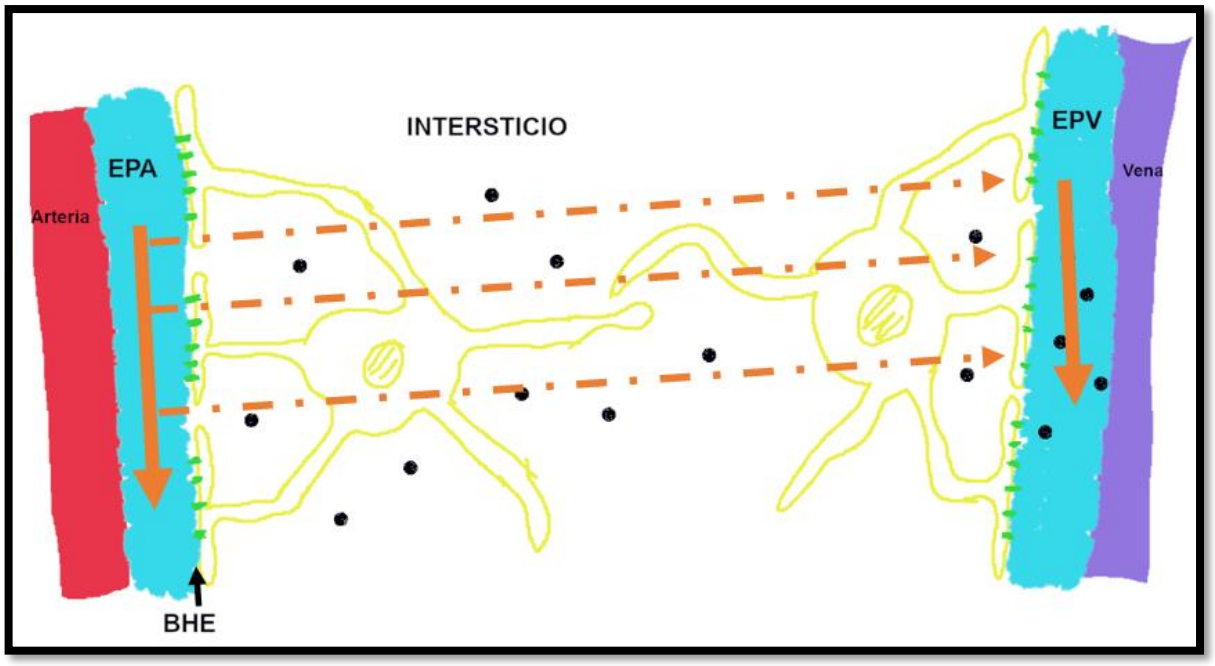


Figura 2. Representación esquemática del sistema glinfático: el LCR circula por el espacio periarterial (EPA) y atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) para llegar al intersticio, donde empuja los metabolitos tóxicos (representados como puntos negros) al espacio perivenoso (EPV).

Sin embargo, esta teoría acuñada por *Iliff et al.* en 2012 (***teoría del sistema glinfático***) [12,13] no ha podido ser del todo demostrada y, en los últimos años, ha surgido una nueva teoría que afirma que esta mezcla de LCR-LI puede circular en dos direcciones: periarterial y perivenosa. La circulación periarterial (retrógrada) permitiría el aclaramiento de los productos de desecho hacia el espacio subaracnoideo y desde ahí hacia las granulaciones aracnoideas o los linfáticos cervicales. La pulsatilidad de las arterias cerraría de forma intermitente los espacios de Virchow- Robin evitando que los metabolitos tóxicos volvieran al intersticio de forma que esta circulación periarterial constituiría el verdadero sistema glinfático. Por otro lado, la circulación perivenosa (anterógrada) sería la responsable de eliminar el exceso de agua del espacio intersticial devolviéndola al sistema ventricular de forma que la suma del LCR producido por los plexos coroideos más el flujo intersticial continuo procedente de los espacios de Virchow- Robin perivenosos permitiría la circulación correcta del LCR [6]. El desarrollo de estas teorías modernas se ha sustentado en el descubrimiento de unos canales de agua transmembrana denominados "acuaporinas" y que serían los responsables de esta circulación de LCR y LI [6,11]:

> Las **acuaporinas (AQPs)** son proteínas que forman canales en las membranas celulares a través de los cuales se transporta agua. La primera de ellas fue descubierta en 1992 por el biólogo estadounidense Peter Agre [14] y desde entonces se han descrito hasta trece acuaporinas (AQP0-AQP12) en los seres humanos.
>
> Los genes de las acuaporinas humanas tienen de cuatro a ocho intrones y se han localizado en distintos cromosomas (1, 7, 9, 10, 12, 15 y 16). Desde un punto de vista bioquímico, las AQPs son proteínas de pequeño

tamaño (24-30 kDa) con una estructura tetramérica en la cual, cada uno de los cuatro monómeros que la constituyen presenta un poro individual. A su vez, cada monómero está constituido por seis hélices transmembrana que se conectan mediante cinco lazos (tres extracelulares y dos intracelulares). Los cuatro monómeros se disponen en paralelo formando un quinto poro en el centro del tetrámero.

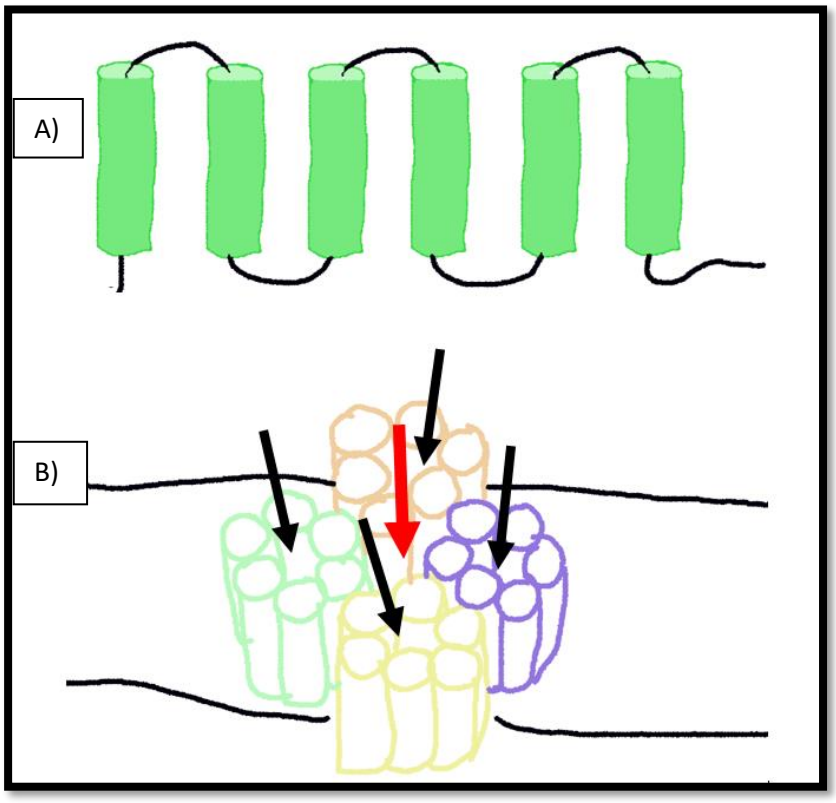


Figura 3. **A)** Estructura secundaria de un monómero de la acuaporina 4 constituido por 6 hélices conectadas mediante cinco lazos. **B)** Estructura terciaria de la acuaporina 4 constituida por 4 monómeros (cada uno con un poro individual: flecha negra) dispuestos en paralelo y formando un quinto poro en el centro (flecha roja).

Las AQPs transportan agua en respuesta a gradientes osmóticos. Dado que la capacidad de transporte de cada acuaporina es baja, las células contienen una alta densidad de las mismas (hasta diez mil por micra cuadrada). La mayoría de las células del organismo humano no tienen

acuaporinas ya que las membranas celulares tienen una permeabilidad al agua suficiente para equilibrar los gradientes osmóticos. Sin embargo, hay tejidos que, por su funcionalidad, necesitan una permeabilidad mucho mayor; de esta forma la mayor expresión de AQPs la encontramos en tejidos como los riñones, las glándulas salivales, las glándulas lagrimales o la córnea. A nivel del sistema nervioso central, se expresan en los plexos coroideos (AQP1) y en los astrocitos (AQP4) donde parecen regular la síntesis de LCR y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica respectivamente.

Aunque es cierto que, a día de hoy, la teoría clásica representa el punto de referencia en numerosas publicaciones científicas y se presenta como un hecho incuestionable en la mayoría de los centros de estudio, no cabe duda que los numerosos descubrimientos que han dado pie a las distintas teorías modernas explicadas previamente ponen de manifiesto que la síntesis, circulación y absorción de LCR son procesos mucho más complejos de lo que se pensaba y su conocimiento podría tener mucha importancia en la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas.

1.4 Fisiopatología de la hidrocefalia normotensiva

La hidrocefalia normotensiva se divide en dos grandes grupos: aquellos casos sin causa identificable que denominaremos **hidrocefalia a presión normal idiopática (HPNi)** y aquellos casos secundarios a otras patologías que afecten al sistema nerviosos central como hemorragias, infecciones, traumatismos o neoplasias y que denominaremos **hidrocefalia a presión normal secundaria (HPNs)** [2,11].

La fisiopatología de los casos de HPNs es fácil de explicar ya que, en la mayoría de ellos, la hidrocefalia es el resultado de una alteración en la circulación y absorción de LCR debido al aumento de la viscosidad del líquido y a la formación de adherencias en el espacio subaracnoideo y las granulaciones aracnoideas. Sin embargo, la fisiopatología subyacente a los casos de HPNi es todavía un tema de debate y se han propuesto numerosas teorías para tratar de explicarla [11,15].

1) Enlentecimiento de la circulación de LCR

En 1994 Greitz et al demostraron mediante estudios con resonancia magnética dinámica que los pacientes con HPNi presentaban un flujo de LCR más lento a nivel del foramen de Magendie. La causa de este enlentecimiento todavía no ha sido aclarada pero el hecho de que esta patología se presente sobre todo en pacientes ancianos ha dirigido las hipótesis a mecanismos cardiovasculares. Una posibilidad sería la patología ateroesclerótica que reduciría la capacidad de expansión de las arterias disminuyendo la onda de pulso que favorecería el flujo normal de LCR en el espacio subaracnoideo. Esto mismo podría suceder en pacientes con hipertensión arterial que sufren hialinización de la pared de las arteriolas [11].

Esta alteración de la pulsatilidad también afectaría al intercambio entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial favoreciendo no solo el enlentecimiento de la circulación normal de LCR sino también la acumulación de metabólitos tóxicos (alteración del sistema glinfático). De hecho, muchos estudios han confirmado que el intercambio LCR-LI es mayor durante las fases profundas del sueño, lo cual cuadraría con la mayor prevalencia de síndrome de apnea del sueño en pacientes con HPNi [16].

En los últimos años también se ha demostrado la importancia de la motilidad ciliar de las células ependimarias para mantener la correcta circulación de LCR y se ha propuesto que la alteración a este nivel, causada por factores exógenos como el envejecimiento, el alcohol o la diabetes, pueden predisponer al desarrollo de hidrocefalia [10].

2) Aumento del tamaño ventricular

El enlentecimiento en la circulación del LCR produce una dilatación progresiva del foramen de Magendie que, poco a poco, va perdiendo su capacidad para contener el flujo inverso de LCR desde el espacio subaracnoideo al sistema ventricular que se produce durante la diástole cardiaca. Esta entrada masiva de LCR de vuelta al sistema ventricular a su vez genera fuerzas de cizallamiento que dañan las células ependimarias y sus cilios [7,10], perjudicando aún más la correcta circulación de LCR y produciendo cicatrices glióticas en las paredes ventriculares volviéndolas rígidas y, por lo tanto, disminuyendo su compliancia.

También se han descrito alteraciones estructurales en la membrana basal del endotelio vascular y en la membrana basal del epitelio de los plexos coroideos que producirían un aumento de la filtración de líquido desde los capilares al epitelio coroideo y desde ahí al sistema ventricular [17]. Estudios preliminares parecen señalar al colágeno XVIII como posible responsable de este aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

> El **colágeno tipo XVIII** es un colágeno no fibrilar, codificado en el cromosoma 21, que se localiza en la membrana basal de numerosos tejidos del cuerpo humano. Su extremo C-terminal contiene un fragmento denominado "endostatín" que inhibe la proliferación endotelial y algunos tipos de metaloproteasas. Mutaciones en esta proteína producen alteraciones sobre todo a

nivel ocular (degeneración retiniana, cataratas, miopía magna, luxación de cristalino) que constituyen el llamado síndrome de Knobloch. Además, estudios experimentales recientes han demostrado que las mutaciones en el colágeno XVIII también pueden producir manifestaciones extraoculares, siendo la más frecuente la predisposición para desarrollar hidrocefalia [18,19].

Además, este acúmulo de líquido en el sistema ventricular, concretamente unos 50 a 100 ml más que en personas sanas [7], produce un aumento progresivo del tamaño ventricular. A su vez, este exceso de LCR ventricular que no puede salir de forma normal por los forámenes de Lushcka y Magendie busca otras vías de escape como el *punto coroideo inferior* (salida desde el asta temporal a la cisterna ambiens) o el *velum interpositum* (salida del tercer ventrículo a la cisterna cuadrigémina) de forma que, en los pacientes con HPNi, no solo se produce un agrandamiento del sistema ventricular sino también del espacio subaracnoideo de las cisternas basales y la fisura de Silvio.

3) <u>Mantenimiento de presiones intracraneales normales</u>

A pesar del llamativo aumento del volumen de LCR, la presión intracraneal (PIC) de los pacientes con HPNi no aumenta más allá de los valores considerados normales. Esto se debe fundamentalmente a que el enlentecimiento de la circulación de LCR y su consiguiente acúmulo es un proceso que sucede de forma lentamente progresiva lo cual posibilita que los ventrículos se agranden perdiendo paulatinamente su tensión elástica.

4) Daño isquémico de sustancia blanca periventricular

Aunque la PIC no aumenta, la fuerza ejercida por el sistema ventricular sobre el parénquima adyacente sí lo hace. Esto se debe, como ya explicó el Dr. Hakim, a la Ley de Pascal que nos indica que la fuerza ejercida por un fluido es directamente proporcional a la presión del fluido y al área de la cavidad que lo contiene de forma que la fuerza que el LCR ejerce sobre el parénquima aumenta por haber aumentado el tamaño del sistema ventricular [(2)]. Esta fuerza que ejerce el LCR afecta fundamentalmente a la sustancia blanca periventricular donde se produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral con los subsiguientes fenómenos de hipoxia e isquemia que llevan a la desmielinización de los axones periventriculares. De esta forma, las hipodensidades periventriculares visibles en la tomografía serían un reflejo del daño isquémico sufrido por la sustancia blanca y no un escape del LCR desde los ventrículos al intersticio (clásicamente llamado "exudado transependimario").

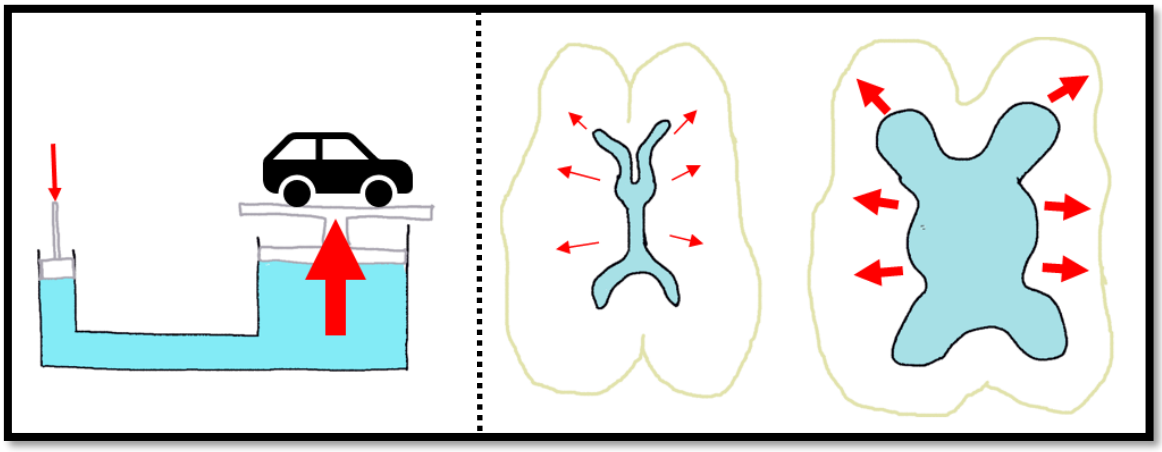


Figura 4. A la izquierda podemos ver representada la Ley de Pascal aplicada a la presa hidráulica: la presión ejercida sobre un fluido se transmite por igual a todos los puntos de su superficie de forma que, si aumenta su superficie aumenta la fuerza resultante total. A la derecha vemos como si aplicamos esa ley al sistema ventricular, en los casos de ventriculomegalia, la fuerza resultante sobre el área periventricular es mayor.

Desde un punto de vista genético, a día de hoy, no se ha encontrado ninguna mutación genética que, de forma aislada, precipite el desarrollo de hidrocefalia normotensiva. El estudio de familias con HPNi ha puesto en evidencia la importancia de los cilios de las células ependimarias ya que muchos de los genes que se han visto alterados en estas familias están relacionados con la estructura y la función ciliar [10]:

CFAP43: codifica una proteína ciliar. Los modelos animales en los que se bloquea la expresión de estos genes desarrollan una hidrocefalia con anormalidad en los movimientos de los cilios.

CWH43: codifica una proteína anclada a la superficie de las membranas celulares. Los ratones con anulación de este gen desarrollan una hidrocefalia comunicante con alteración de la marcha que no aparece hasta mediana edad. Aunque este gen no parece codificar proteínas relacionadas con los cilios, se ha visto que estos animales presentan una importante disminución de los cilios ependimarios.

FoxJ1, *Daple*, *Hydin*: son genes directamente relacionados con la motilidad ciliar y su mutación produce hidrocefalias congénitas.

Además de los genes relacionados con los cilios, aquellos que se relacionan con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica podrían jugar también un papel importante en el desarrollo de la HPNi. En esta línea, el factor de necrosis tumoral alfa y su receptor parecen tener una expresión aumentada en la sustancia blanca periventricular de ratones con hidrocefalia congénita; esta citoquina parece estar relacionada con la permeabilidad endotelial y la alteración del sistema glinfático [20].

En relación con las acuaporinas se ha visto una reducción de la expresión de la AQP4 en pacientes con HPNi, lo que podría estar relacionado con una disminución del aclaramiento de metabolitos tóxicos como el beta amiloide. Al mismo tiempo también se ha detectado un aumento en la expresión de AQP1 aunque su significado no está del todo claro [21-23].

1.5 Epidemiología

La incidencia de la HPNi se calcula en torno a 1.36 casos por cada 100.000 habitantes al año [24]. En diversos estudios poblacionales se estima una prevalencia de esta enfermedad en torno al 3% en pacientes mayores de 60 años con un incremento progresivo en las décadas sucesivas, alcanzado el 5,9% en mayores de 80 años [25,26]. Es decir, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, la HPNi es una enfermedad relacionada con el envejecimiento.

Hay que destacar que estos datos epidemiológicos probablemente estén infraestimados ya que el diagnóstico de la HPNi es laborioso, no está adecuadamente protocolizado y en muchas ocasiones se puede confundir o solapar con otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia vascular, etc. En general, se estima que en los países occidentales la hidrocefalia normotensiva explicaría el 6% de los casos de demencia [27]; sin embargo, un estudio estadounidense reveló que menos del 20% de estos pacientes recibirán un diagnóstico y tratamiento adecuado [28].

1.6 Clínica

Los pacientes con HPN presentan una sintomatología característica que afecta fundamentalmente a tres esferas neurológicas: la marcha, la continencia esfinteriana y la cognición [1,2,5]. La afectación simultanea de estas tres esferas constituye la llamada "triada de Hakim- Adams" aunque es importante destacar que solo un 30-60% de los pacientes con HPN presentan la triada completa.

A. Alteración de la marcha

La alteración de la marcha que presentan los pacientes con HPN se denomina apraxia de la marcha. El concepto "apraxia" en neurología se utiliza para denominar a aquellos trastornos neurológicos en los cuales el paciente pierde la capacidad de llevar a cabo movimientos previamente aprendidos a pesar de tener la capacidad física y el deseo para hacerlos. De esta forma, la apraxia de la marcha se caracteriza por una incapacidad del paciente para deambular con normalidad a pesar de tener la fuerza conservada en ambas extremidades inferiores.

Esta incapacidad para caminar con normalidad se puede expresar de distintas formas según el componente de la marcha que esté alterado: dificultad para incorporarse desde la posición sentada a la posición de bipedestación, problemas o incluso imposibilidad para iniciar la deambulación, alteración de la dinámica de los pasos con acortamiento de los mismos y dificultad para levantar los pies del suelo, desplazamiento del centro de gravedad hacia delante con inclinación del tronco y tendencia a presentar episodios de aceleración con riesgo de caídas, disminución del braceo y dificultad para esquivar obstáculos y realizar giros precisando mayor número de pasos para conseguirlo. Todas estas alteraciones condicionan una inestabilidad que el paciente intenta compensar

aumentando su base de sustentación fisiológica y utilizando dispositivos de apoyo como bastones o andadores, aunque en fases avanzadas de la enfermedad, el paciente es incapaz de caminar y precisa desplazarse en silla de ruedas.

B. Incontinencia

Los síntomas urinarios más habituales en la HPN son la urgencia miccional (entendida como la necesidad repentina e intensa de orinar) y un aumento de la frecuencia urinaria, sobre todo por la noche (nicturia). En su conjunto, estos síntomas terminan derivando en incontinencia urinaria y, en fases avanzadas, los pacientes dejan de sentir la urgencia de orinar y se vuelven indiferentes al hecho de orinarse de forma involuntaria.

La incontinencia fecal es muy rara en la HPN y en caso de verse, suele aparecer en fases muy avanzadas.

No es frecuente la realización de estudios urodinámicos en pacientes con sospecha de HPN pero pueden ser útiles para descartar otras casusas de incontinencia en el paciente anciano como la patología prostática. En los pocos artículos en los que se han documentado los resultados de estas pruebas, se ha encontrado que el hallazgo más frecuente en los pacientes con HPN es una hiperactividad del músculo detrusor en la cistomanometría de llenado. Esta hiperactividad se define como la presencia de contracciones por encima de 15 cmH2O durante la fase de llenado [25].

C. Deterioro cognitivo

Los pacientes con HPN pueden presentar alteraciones neurocognitivas que simulen otras demencias como la enfermedad de Alzheimer o la demencia frontotemporal. Aunque la

temporalidad de los síntomas puede variar, lo más habitual es que las alteraciones cognitivas aparezcan en fases tardías, mucho después que los problemas en la deambulación o la incontinencia. Entre estas alteraciones destacan las que afectan a la memoria y el comportamiento.

En la esfera memorística, los pacientes (y sobre todo los familiares) suelen referir en fases iniciales problemas en la memoria a corto plazo con dificultad para el almacenamiento y la manipulación de información reciente (por ejemplo, no recordar qué comieron el día previo o no recordar dónde dejaron las llaves de casa).

En fases más avanzadas pueden aparecer también problemas con la memoria a largo plazo de tipo procedimental (imposibilidad para recordar cómo realizar actividades motoras) y la memoria a largo plazo episódica (imposibilidad para recordar experiencias vitales previas).

La desorientación y las alteraciones del comportamiento son también habituales en fases avanzadas de la HPN destacando mayor irritabilidad, apatía, disminución de la capacidad de atención y labilidad emocional con tendencia a la depresión.

Para evaluar el grado de deterioro cognitivo se utilizan distintas pruebas validadas, siendo las más empleadas el minitest de estado mental de Folstein (Mini Mental State Examination), el test de fluidez verbal y el test del reloj.

D. Otros síntomas

Además de la triada de Hakim- Adams, en la HPN pueden identificarse otros síntomas menos frecuentes como el temblor postural, la rigidez, el síndrome pseudobulbar (pérdida del control cortical de las emociones con episodios de llanto o risa

incontrolables) o la aparición de reflejos primitivos como el reflejo de prensión. La concurrencia de estos síntomas menos habituales nos obliga a descartar otros tipos de demencia.

1.7 Diagnóstico

Los protocolos diagnósticos de la HPNi van encaminados a identificar a aquellos pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento quirúrgico definitivo. Por ello, el primer paso ha de ser siempre una evaluación neurológica minuciosa, basada en la historia clínica, la exploración y la realización de test neurocognitivos, que nos permita realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas.

Posteriormente pasaremos a realizar pruebas de neuroimagen con el objetivo de identificar determinadas características radiológicas asociadas a la HPNi y, en aquellos casos sospechosos, realizaremos una punción lumbar para medir la presión intracraneal.

Si con todos los datos anteriores la sospecha de HPNi es alta podremos ofrecer al paciente alternativas terapéuticas. Sin embargo, si persisten las dudas sobre el diagnóstico de HPNi, continuaremos el estudio realizando otras pruebas complementarias destinadas a evaluar la compliancia cerebral y la respuesta clínica a la extracción de líquido cefalorraquídeo.

A. Pruebas de neuroimagen

Si bien la sospecha inicial de HPNi en un alto porcentaje de casos surge a partir de la realización de una tomografía computarizada, la resonancia magnética nuclear (RMN) es la prueba de elección para la valoración de estos pacientes. El estudio de la RMN

cerebral ha de realizarse de forma ordenada valorando distintos parámetros que nos ayudarán a afianzar la sospecha de HPNi o, por el contrario, descartarla como causa de los síntomas que presenta el paciente.

En primer lugar, debemos confirmar que estamos ante un caso de hidrocefalia para lo cual valoraremos la existencia de ventriculomegalia obteniendo las dimensiones del sistema ventricular en distintos puntos: diámetro de las astas frontales, diámetro del tercer ventrículo y diámetro de las astas temporales. De forma más precisa y, sobre todo, más estandarizada podemos obtener diversos índices que definen mejor el grado de hidrocefalia, siendo el más conocido y utilizado el **índice de Evans** (cociente entre el diámetro mayor de las astas frontales y el diámetro biparietal interno). Un índice de Evans mayor de 0,3 es indicativo de ventriculomegalia.

Otros índices menos utilizados para valorar la ventriculomegalia son el índice bicaudado (cociente entre el diámetro mínimo de las astas frontales y el diámetro craneal interno a este nivel), el índice bifrontal (cociente entre el diámetro máximo de las astas frontales y el diámetro craneal interno a este nivel) o el índice de la cella media (cociente entre el diámetro máximo de los cuerpos ventriculares y el diámetro craneal mayor a este nivel) [(25)].

Una vez que hemos identificado la existencia de ventriculomegalia, el siguiente paso es descartar cualquier obstrucción que pudiera ser la causa de la hidrocefalia como pueden ser los tumores, las hemorragias o la estenosis del acueducto de Silvio. Para valorar la existencia de una estenosis acueductal debemos estudiar cortes sagitales utilizando secuencias T2 y, sobre todo, secuencias Steady State que permiten disminuir los artefactos de flujo, identificando mejor las causas de obstrucción (membranas, gliosis, *forking*, etc.).

Tras haber descartado la hidrocefalia obstructiva, continuamos nuestro estudio de la RMN buscando aquellas características que parecen haber demostrado mayor correlación con el diagnóstico de HPNi y la respuesta de los pacientes a derivación de LCR. Entre ellas destacamos el ángulo calloso, el colapso de los surcos de la convexidad y el aumento de los espacios subaracnoideos [1,25,29,30]:

Ángulo calloso: se mide en los cortes coronales, a nivel de la comisura blanca posterior. Un valor menor de 90º es sugestivo de HPNi mientras que valores mayores son indicativos de atrofia cerebral.

Colapso de los surcos de la convexidad: como explicábamos en el apartado de fisiopatología, aunque la presión intracraneal sea normal, el aumento del tamaño ventricular se traduce, de acuerdo con la Ley de Pascal, en un aumento de la presión transmanto. Es decir, en la HPNi las paredes ventriculares ejercen presión sobre el parénquima cerebral produciendo un adelgazamiento del cuerpo calloso y un colapso de los surcos de la convexidad, sobre todo a nivel parasagital.

Aumento desproporcionado de los espacios subaracnoideos (DESH): se traduce como un aumento del espacio subaracnoideo a nivel de la cisura de Silvio y las cisternas basales desproporcionado en relación con el espacio subaracnoideo de la convexidad. Según las Guías Japonesas de HPNi es uno de los marcadores más útiles con una alta tasa de respuesta a la cirugía derivativa [31].

Finalmente podemos utilizar distintas secuencias de RMN para valorar la circulación de LCR. En los casos sugestivos de HPNi se suele identificar un **flujo hiperdinámico** a través del acueducto de Silvio que en secuencias estáticas como el T2 da lugar a artefactos o vacíos de flujo, mientras que, en secuencias dinámicas como la secuencia cine por contraste de fase (PC- CineRM) nos permite cuantificar el aumento en el volumen y la velocidad de circulación de LCR en las distintas fases del ciclo cardiaco.

B. Pruebas adicionales [1,5,25,31]

Las pruebas complementarias existentes para valorar pacientes con sospecha de HPN se basan en la respuesta clínica a la evacuación de LCR (tap test y drenaje lumbar externo) y en el estudio de la compliancia cerebral (test de infusión y monitorización de la presión intracraneal) entendida como la capacidad que tiene el sistema craneoespinal para no sufrir grandes aumentos de presión, aunque se produzcan paulatinos aumentos en el volumen intracraneal.

Tap test

Con el paciente en decúbito lateral localizamos mediante palpación o mediante guía radiológica el espacio localizado entre la tercera y la cuarta o entre la cuarta y la quinta apófisis espinosa lumbar. En este punto realizamos una punción con una aguja de 19G hasta atravesar el ligamento amarillo y la duramadre y extraemos el fiador de la aguja para comprobar la salida espontánea de líquido cefalorraquídeo. La punción lumbar evacuadora o *tap test* consiste en evacuar una cantidad grande de LCR, aproximadamente entre 30 y 60 mililitros para posteriormente, en el plazo de 24-48

horas realizar una evaluación clínica del paciente y objetivar si ha presentado mejoría en los síntomas típicos de HPN.

La mejoría clínica tras un tap test permite seleccionar a pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico con un valor predictivo positivo (VPP) entre el 73% y el 100% pero con un valor predictivo negativo (VPN) solo del 23% al 42%.

Drenaje lumbar externo

Posicionando al paciente en decúbito lateral y siguiendo la misma técnica de la punción lumbar evacuadora alcanzamos el espacio subaracnoideo lumbar utilizando una aguja de Tuohy de 14G. Tras comprobar la salida de LCR colocamos, a través de la aguja, un catéter de poliuretano de 1,6mm de diámetro externo hasta verificar la salida espontánea de LCR por el extremo distal del catéter. Finalmente retiramos la aguja y conectamos el catéter a una bolsa de drenaje.

El objetivo del drenaje lumbar externo es evacuar LCR durante 24- 48 horas a una velocidad aproximada de 10-15 mililitros por hora al mismo tiempo que valoramos durante el ingreso y en los días posteriores si el paciente presenta mejoría en la sintomatología típica de HPN.

La mejoría clínica con un drenaje lumbar externo permite seleccionar a pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico con un VPP del 80% al 100% y un VPN del 66% al 100%.

Test de infusión

Con el paciente en decúbito lateral realizamos una punción lumbar con una aguja de 19G. A continuación, tras retirar el fiador, conectamos la aguja a una llave de tres pasos a la cual conectaremos a su vez dos alargaderas: una para infundir suero tipo Ringer lactato y otra para medir la presión intracraneal. La infusión y la medición de presión pueden realizarse de forma convencional utilizando por un lado una bomba de infusión y por otro lado un transductor de presión colocado a nivel de la línea media lumbar (en el mismo plano horizontal donde se ha realizado la punción lumbar). Sin embargo, este método es menos preciso y pude dar lugar a más errores por lo que se prefiere, en la actualidad, utilizar monitores con software informáticos específicamente diseñados para la gestión automatizada de LCR (ej. LiquoGuard ®, Neuropicture ®).

La infusión de suero puede realizarse mediante la administración de bolos (técnica de Marmarou) o a una velocidad constante durante 20-30 minutos (técnica de Katzman). En la práctica habitual utilizamos con más frecuencia el test de infusión de Katzman [32]. En esta prueba, infundimos suero a una velocidad de 1,65 mililitros por minuto y evaluamos la capacidad de adaptación a este exceso de líquido recogiendo distintos valores de utilidad:

Presión basal o presión de apertura (P0): la presión inicial tras realizar la punción lumbar. En este punto resulta útil registrar también la amplitud de pulso en reposo (AMP0) entendida como la diferencia entre la presión basal en sístole y en diástole.

Presión inicial (Pi): tras realizar la punción lumbar, la P0 puede sufrir pequeñas variaciones hasta que, pasados 3-5 minutos, se estabiliza y podemos empezar el

test de infusión. Esta presión detectada justo antes de empezar el test es la que denominaremos Pi.

Presión meseta (Pm): tras iniciar la infusión de suero observaremos como la presión intracraneal va aumentando progresivamente hasta que se estabiliza en unos valores que denominamos presión meseta. También resulta útil calcular la pendiente (SRP) y el tiempo (TRP) hasta que se alcanza la meseta.

Resistencia a la salida de líquido (Rout): este valor nos mide el grado de resistencia a la absorción de líquido. Se calcula con una fórmula sencilla basada en los parámetros anteriores: **Rout = (Pm- Pi) / Velocidad de infusión**.

El parámetro más utilizado para considerar el test positivo es la Rout. Existen diversos puntos de corte de la Rout para considerar el test positivo dependiendo de cada centro, aunque en general se considera el test positivo si la Rout es mayor de 18 mmHg/ml/min y se considera negativo si es menor de 12 mmHg/ml/min. Los valores intermedios se consideran dudosos y la decisión de ofrecer cirugía a estos pacientes dependerá del grado de sospecha clínica y/o la realización de otras pruebas complementarias.

Una Rout mayor de 18 mmHg/ml/min tiene una sensibilidad en torno al 45% y una especificidad de casi el 100%. Una de 12 mmHg/ml/min tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 46%. Es decir, cuanto menor es el valor de la Rout que elegimos, menos exigentes somos en la selección de candidatos y más probabilidad de tener falsos positivos (pacientes que se operen sin obtener mejoría). Por el contrario, cuanto mayor es el valor de la Rout que elegimos, mayor será la tasa de falsos negativos

(pacientes que podrían haber mejorado con la cirugía, pero no han sido seleccionados como candidatos).

La Rout es el parámetro más estudiado y utilizado en el test de infusión por ser de los primeros que se describieron cuando se desarrolló este test. Sin embargo, su valor es limitado y en los últimos años se han descrito otros que parecen tener más precisión como una AMP0 mayor de 2,34 mmHg (VPP del 91%), un TRP menor de 634 segundos (VPP 86,7%), una SRP mayor de 0,04 mmHg/s (VPP 96,3%) y una Pm mayor de 22mmHg [33,34].

Independientemente de los parámetros anteriores, también se considera positivo el test de infusión si el paciente supera presiones intracraneales de 40mmHg y presenta clínica de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos, síntomas neurológicos) [25].

Monitorización de la presión intracraneal

Con el paciente en decúbito supino realizamos una pequeña incisión (1-2 cm) en la región frontal derecha, concretamente en el denominado punto de Kocher que se localiza a 11-12cm del nasion y a 2-3 cm de la línea media, 1 centímetro por delante de la sutura coronal. A continuación, realizamos un trépano con motor de alta velocidad o con taladro manual, abrimos la duramadre y colocamos un sensor de fibra óptica para medir la presión intracraneal (PIC) de forma continua. Este sensor irá conectado a un monitor con un software específicamente diseñado para registrar, almacenar y analizar los valores de PIC tanto de forma cuantitativa como cualitativa, es decir, no valoramos solo el valor absoluto de la PIC medida en milímetros de mercurio, sino que analizamos la morfología de la curva de presión y la aparición de ondas patológicas de Lundberg:

Ondas A: elevaciones bruscas de presión que pueden durar de 5 a 20 minutos (plateau) y alcanzar valores superiores a 50mmHg. Indican una alteración grave de la compliance cerebral (pequeños incrementos de volumen intracraneal producen grandes aumentos de la PIC).

Ondas B: oscilaciones agudas y rítmicas de la PIC (trenes de onda) que duran menos de 2 minutos con presiones que oscilan entre 20 y 50mmHg. Pueden reflejar alteraciones en la autorregulación cerebral y aparecen sobre todo durante el sueño.

Ondas C: amplitudes de hasta 20mmHg y duración de pocos minutos. Dudoso significado patológico.

En los pacientes con sospecha de HPNi se puede realizar una monitorización de la PIC durante 48 horas. La presencia de ondas B en más del 10% del registro nocturno permite seleccionar a pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico con un VPP del 96% [(25)].

C. Estadificación de los pacientes según el grado de sospecha

El diagnóstico definitivo de HPNi solo puede hacerse cuando se objetiva una mejoría clínica tras la implantación de una derivación de LCR. Previamente a una intervención quirúrgica, los pacientes con sospecha de HPNi pueden clasificarse en tres categorías atendiendo a las características clínico-radiológicas y a la presión de apertura registrada tras una punción lumbar: probable, posible y poco probable [(5)].

HPNi probable

En esta categoría se incluyen pacientes mayores de 40 años con una clínica dominada por la alteración de la marcha asociada a incontinencia urinaria y/o deterioro cognitivo. Dicha sintomatología, se ha de haber instaurado de forma progresiva a lo largo de varios meses (al menos 3 meses de evolución), no ha de ser secundaria a otra enfermedad y ha de estar acompañada de cambios radiológicos característicos como una ventriculomegalia definida como un índice de Evans mayor de 0,3 con dilatación de astas temporales, ausencia de causa obstructiva, alteraciones en la sustancia blanca periventricular ("exudado transependimario") y presencia de flujo hiperdinámico en acueducto de Silvio y cuarto ventrículo. Además, para entrar dentro de la categoría de "HPNi probable" la presión de apertura de LCR en decúbito lateral, medida mediante punción lumbar, ha de estar entre 5 y 18 mmHg.

HPNi posible

Agrupamos en esta categoría a aquellos pacientes que debutan con síntomas antes de los 40 años, a aquellos que progresan en menos de 3 meses (evolución subaguda) y a aquellos en los cuales no se ha medido la presión de apertura de LCR o dicha presión está fuera de los rangos aceptados para la categoría "HPNi probable".

También clasificamos como "HPNi posible" a aquellos casos que presentan incontinencia urinaria o deterioro cognitivo sin alteración de la marcha y a aquellos con alteración de la marcha no acompañada de otro síntoma de la triada de Hakim- Adams.

HPNi poco probable

Pacientes que no presentan síntomas de la triada de Hakim- Adams, que no presentan ventriculomegalia o que tienen otras sospechas diagnósticas más sólidas que la HPNi para justificar su sintomatología.

Las guías más recientes sobre HPNi [31,35] introducen dentro de esta estadificación los diferentes hallazgos radiológicos descritos previamente (DESH, colapso de los surcos de la convexidad) y las pruebas complementarias de evacuación de LCR. De esta forma, consideran también como "HPNi probable" a aquellos pacientes con respuesta clínica positiva al tap test o al drenaje lumbar externo. Siguiendo la misma línea, un resultado negativo en todas las pruebas complementarias indica una muy baja probabilidad (menos del 10%) de responder al tratamiento quirúrgico.

Tabla 1. Estadificación de los pacientes según el grado de sospecha.

HPNi <u>DEFINITIVA</u>: mejoría clínica tras implantación quirúrgica de una derivación de LCR.			
	HPNi <u>PROBABLE</u>	**HPNi <u>POSIBLE</u>**	**HPNi <u>POCO PROBABLE</u>**
HISTORIA CLÍNICA	- Mayores de 40 años. - Evolución > 3 meses. - No existe causa secundaria ni otra enfermedad que explique los síntomas.	- Menores de 40 años. - Evolución subaguda en < de 3 meses o ausencia de progresión en el tiempo. - Coexistencia de otras enfermedades que pudieran justificar los síntomas.	- Existe otra enfermedad diagnosticada que justifica los síntomas mejor que la HPN.
SÍNTOMAS	- Alteración de la marcha junto a incontinencia y/o deterioro cognitivo.	- Alteración de la marcha aislada. - Deterioro cognitivo o incontinencia sin alteración de la marcha.	- Ningún síntoma de la triada de Hakim-Adams.
RADIOLOGÍA	- Ventriculomegalia no atribuible a causa obstructiva ni atrofia cerebral. - Características radiológicas típicas de la HPN.	- Ventriculomegalia puede explicarse por grado de atrofia o por la presencia de otras lesiones estructurales.	- Dudosa ventriculomegalia.
FISIOLOGÍA CEREBRAL	- Presión de apertura de 5 a 18 mmHg. - Respuesta clínica favorable a la evacuación de LCR.	- No se ha medido la presión de apertura o dicha presión está fuera de los valores requeridos para los casos probables.	- Resultado negativo en todas las pruebas complementarias de evacuación de LCR y compliancia cerebral.

1.8 Tratamiento

El tratamiento de elección para los pacientes con HPN es la implantación quirúrgica de una derivación de LCR, siendo la más utilizada la derivación ventrículoperitoneal [1,5]. Dado que no existe una prueba que permita diagnosticar la HPN con 100% de seguridad, sino que se trata, en la mayoría de los casos, de un diagnóstico de exclusión basado en una conjunción de datos clínicos y radiológicos, el objetivo fundamental en la valoración de estos pacientes es seleccionar a aquellos que tienen más probabilidad de beneficiarse del tratamiento quirúrgico.

A. Selección de candidatos a cirugía

Los pacientes que, en base a la clínica y las pruebas radiológicas, tienen una alta sospecha de HPN pueden beneficiarse de la cirugía sin necesidad de realizar más pruebas complementarias. Sin embargo, aquellos pacientes en los que la sintomatología no es característica, existen dudas sobre la posible coexistencia de otra enfermedad neurodegenerativa o las pruebas radiológicas no son concluyentes, precisarán la realización de pruebas adicionales que nos permitan elegir quiénes se van a beneficiar del tratamiento quirúrgico.

Las distintas pruebas complementarias existentes (evacuación de LCR puntual, evacuación de LCR continua mediante un drenaje lumbar externo, test de infusión, monitorización de la presión intracraneal durante 48 horas) comparten valores de sensibilidad y especificidad similares y por lo tanto no existe una que sea de elección sobre las demás, sino que dependerá de los protocolos instaurados en cada centro. Por ejemplo, la Academia Americana de Neurología basa su algoritmo terapéutico en los resultados del tap test y el test de infusión [35,36], mientras que la Guía Japonesa sobre el

manejo de la HPN se centra en la respuesta clínica a la evacuación de LCR, ya sea en forma de tap test o mediante la colocación de un drenaje lumbar externo [31].

Independientemente de la prueba utilizada, es importante señalar que todas ellas tienen una tasa nada despreciable de falsos negativos, y por tanto ninguna de ellas puede ser utilizada de forma aislada para negar el tratamiento quirúrgico a un paciente con HPN [37]. Dicho de otra forma, un resultado positivo en una de estas pruebas es suficiente para decidir tratar quirúrgicamente a un paciente, pero un resultado negativo hace imprescindible la realización de más pruebas antes de desestimarlo de forma definitiva .

B. Derivación ventrículoperitoneal

La derivación ventrículoperitoneal (DVP) es el tratamiento de elección para los pacientes con HPN. Esta cirugía se realiza bajo anestesia general y consiste en la colocación, a través de un trépano, de un catéter ventricular que irá conectado a un sistema valvular que se posicionará a nivel subgaleal aproximadamente 3 centímetros por detrás y por encima de la oreja. Este dispositivo valvular irá a su vez conectado a un catéter de mayor longitud que se tunelizará por el tejido subcutáneo hasta la región abdominal donde se introducirá en la cavidad peritoneal. De esta forma, el LCR es drenado del sistema ventricular hacia el abdomen donde se absorberá sin dificultad siempre que el peritoneo sea normofuncionante.

Existen diversos dispositivos valvulares disponibles en el mercado siendo los más utilizados los regulados por presión, es decir, aquellos que drenan LCR del sistema ventricular cuando la diferencia de presión entre la cavidad intracraneal y la cavidad de drenaje (en este caso la cavidad abdominal) supera la presión de apertura de la válvula. Esta presión de apertura es una característica específica de cada válvula y puede ser fija

(no modificable) o regulable (modificable mediante un programador externo). En la actualidad se prefiere el uso de las válvulas regulables ya que permiten subir la presión de apertura cuando queremos drenar menos LCR (por ejemplo, cuando el paciente presenta síntomas por exceso de drenaje) o bajar la presión de apertura cuando queremos favorecer el drenaje de mayor cantidad de LCR (por ejemplo, cuando el paciente no ha presentado la mejoría clínica esperable tras la intervención) [26].

Entre las principales complicaciones de la colocación de una DVP destacan las infecciones (de herida o del sistema nervioso central en forma de meningitis), las dehiscencias de herida, los hematomas cerebrales y, más raramente, los neumotórax y las perforaciones intestinales. Otra complicación que puede verse tras la colocación de una DVP es el denominado "hiperdrenaje de LCR" que consiste en la aparición de síntomas derivados del drenaje excesivo de LCR [38]. Estos síntomas son fundamentalmente cefalea y mareos que empeoran con la bipedestación y mejoran cuando el paciente se tumba. En casos graves el hiperdrenaje de LCR puede ocasionar el desagarro de venas corticales con el desarrollo de hematomas subdurales que comprometan la vida del paciente. Para evitar este hiperdrenaje es necesario que las válvulas se programen a la presión de apertura más alta que produzca beneficios clínicos en el paciente. Asimismo, existen dispositivos accesorios a la válvula que pueden disminuir el riesgo de hiperdrenaje como los sistemas antisifón y los antigravitatorios.

C. Otras derivaciones de LCR

Aunque la DVP es la más utilizada en la actualidad, existen contraindicaciones para la utilización de la cavidad abdominal como sitio de drenaje del LCR. Entre estas

contraindicaciones podemos destacar la presencia de infecciones intraabdominales activas, la existencia de un peritoneo incompetente (es decir, incapaz de absorber líquido) o el alto riesgo de perforación quirúrgica en pacientes con múltiples adherencias secundarias a cirugías abdominales previas.

En estos casos podemos utilizar otro tipo de derivaciones como la ventrículoatrial en la cual colocamos el catéter distal en la aurícula derecha (con mayor riesgo de extrasístoles y obstrucciones por fenómenos trombóticos) o la ventrículopleural en la cual colocamos el catéter en la cavidad pleural (con mayor riesgo de derrames pleurales).

También hay que destacar que al ser la HPN una hidrocefalia de tipo comunicante, podemos utilizar también la derivación lumboperitoneal en la cual drenamos LCR del espacio subaracnoideo espinal al abdomen. Sin embargo, no es la técnica de elección por el mayor riesgo de hiperdrenaje y la mayor tasa de disfunciones de este tipo de válvulas.

Finalmente, en este apartado también merece la pena destacar el desarrollo reciente de un dispositivo valvular que se coloca mediante cateterismo y que drena LCR desde la cisterna del ángulo pontocerebeloso al sistema venoso, concretamente al seno petroso inferior [(39)]. Este dispositivo todavía está en fase de ensayos clínicos que permitan probar su eficacia y valorar su tasa de complicaciones, algunas de las cuales podrían ser los sangrados intracraneales (por perforación de un seno venoso para alcanzar el espacio subaracnoideo) o la mayor tasa de hiperdrenaje (por la presión negativa existente en los senos venosos).

D. Otras opciones terapéuticas

Existen pocas opciones diferentes a las derivaciones de LCR para el tratamiento de los pacientes con HPN. Quizá una de las más probadas ha sido la *ventriculostomía endoscópica del suelo tercer ventrículo*. Esta cirugía consiste en realizar, mediante técnica endoscópica, una perforación en el suelo del tercer ventrículo, concretamente en un área segura localizada por delante de los cuerpos mamilares. De esta forma, se crea una comunicación entre el sistema ventricular y el espacio subaracnoideo.

Desde un punto de vista teórico esta cirugía solo sería efectiva en los casos de hidrocefalias obstructivas secundarias a una obstrucción a nivel de la mitad posterior del tercer ventrículo, el acueducto de Silvio o el cuarto ventrículo. En la HPN, al ser una hidrocefalia comunicante, no tendría mucha utilidad; sin embargo, en algunas series de casos publicadas sí ha demostrado ser efectiva, probablemente porque favorezca la circulación pulsátil del LCR (alterada en esta patología según algunas teorías fisiopatológicas modernas) y disminuya la carga de LCR en el sistema ventricular, favoreciendo al mismo tiempo la menor presión sobre la sustancia blanca periventricular.

Aunque no es una técnica muy utilizada en esta enfermedad, parece ser que podría ser útil en un subgrupo de pacientes con HPN, en especial aquellos menores de 65 años, con poco tiempo de evolución de la enfermedad y con una velocidad pico elevada a través del acueducto de Silvio (más de 5cm/s) [(40)].

1.9 Pronóstico postoperatorio

La tasa de mejoría en los pacientes con HPNi tras la colocación de una derivación de LCR alcanza el 84% pasado el primer año de la intervención y el 60-74% a los 3- 6

años. De los tres síntomas que constituyen la triada de Hakim- Adams, la alteración de la marcha es el que muestra mayor tasa de mejoría postoperatoria alcanzando el 77% de los casos. La mejoría cognitiva se produce en un 65% y la incontinencia urinaria en un 50% [1,5].

A pesar de que la cirugía mejora la sintomatología de la HPNi en un alto porcentaje de pacientes, esta mejoría no siempre se mantiene a lo largo del tiempo. Los casos que fracasan durante el primer año suelen relacionarse normalmente con complicaciones quirúrgicas, pero también con la gravedad de la enfermedad en el momento de la intervención, con la ausencia de mejoría clínica tras un tap test y con la ausencia de DESH en las pruebas radiológicas. Los fracasos terapéuticos pasado el primer año de la intervención se relacionan con la existencia de otras comorbilidades neurológicas (isquemia cerebral, demencia tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson…).

Uno de los principales inconvenientes a la hora de evaluar los grados de mejoría postoperatoria publicados en la literatura científica es la variabilidad en las escalas utilizadas. Algunos estudios utilizan escalas inespecíficas como la escala modificada de Rankin (mRS) mientras que otros utilizan escalas más específicas de la HPNi como la escala de Boon o la escala de Sahuquillo [25]. Una de las escalas más utilizada en las publicaciones recientes es la "Escala NPH" que puntúa de 1 a 5 cada uno de los síntomas de la triada de Hakim- Adams [41].

Tabla 2. Escala NPH (Normal Pressure Hydrocephalus).

Puntuación	Marcha	Cognición	Incontinencia
5	Normal.	Normal.	No presenta.
4	Camina inestable, con base de sustentación ampliada y dificultad para los giros pero no necesita apoyo.	Problemas de memoria.	Urgencia miccional.
3	Camina solo pero necesita apoyo (bastón) y presenta caídas por inestabilidad.	Problemas de memoria y alteración del comportamiento.	Incontinencia urinaria ocasional.
2	Necesita a otra persona que le ayude a caminar.	Demencia grave.	Incontinencia urinaria continua.
1	Incapaz de caminar.	Estado vegetativo.	Incontinencia urinaria y fecal.

La cirugía de la HPN se considera un procedimiento económicamente efectivo con un nivel de evidencia B. Los gastos económicos de la derivación ventrículoperitoneal se han estimado en torno a 13.000 euros por año y medio de vida ajustado a la calidad ganado [(43)]; además, se ha demostrado que, pasado un año de la cirugía, los costes derivados del tratamiento de la HPNi son menores que los costes de los cuidados que precisarían los pacientes no tratados. De hecho, se ha calculado que el gasto sanitario anual debido a la no detección y tratamiento de enfermos afectos de HPNi superaría los 300 millones de euros en Europa [(25)].

2. HIPÓTESIS

Dado que la acuaporina 4 y el colágeno XVIII forman parte de la barrera hematoencefálica y esta estructura presenta alteraciones en los pacientes con hidrocefalia normotensiva favoreciendo el acúmulo de líquido cefalorraquídeo y el aumento del tamaño ventricular, consideramos que tanto las alteraciones genéticas como radiológicas deberían influir en la respuesta terapéutica de la hidrocefalia normotensiva idiopática.

3. OBJETIVOS

▪ **Objetivos principales:**

- Analizar el tamaño y el volumen del tercer ventrículo en pacientes con sospecha de HPNi.

- Determinar si la volumetría del tercer ventrículo se relaciona con la respuesta al tratamiento quirúrgico.

- Analizar polimorfismos de acuaporina 4 y colágeno XVIII en pacientes con sospecha de HPNi.

▪ **Objetivos secundarios**

- Analizar otras variables radiológicas (índice de Evans, colapso de surcos de la convexidad, grado de leucoaraiosis) en los pacientes con sospecha de HPNi y determinar si tienen relación con la respuesta al tratamiento quirúrgico.

- Determinar si las distintas variables radiológicas estudiadas tienen relación con los resultados obtenidos en el test de infusión.

- Comparar los resultados obtenidos en los polimorfismos de la acuaporina 4 y el colágeno XVIII de pacientes afectos de HPNi con los polimorfismos de pacientes sanos.

- Determinar si los polimorfismos estudiados se relacionan con los resultados obtenidos en el test de infusión.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Con el objetivo de demostrar la hipótesis planteada en esta tesis, realizamos un estudio observacional combinado (retrospectivo y prospectivo) de los pacientes con sospecha de HPNi tratados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde enero de 2020 a enero de 2024. Todos los pacientes fueron valorados inicialmente e intervenidos quirúrgicamente (en los casos indicados) por el mismo neurocirujano.

4.1 Obtención de pacientes

Los pacientes estudiados fueron derivados a nuestra consulta por los servicios de Neurología y Medicina Interna con un diagnóstico de sospecha inicial de HPNi basado en la aparición de clínica compatible asociada a una prueba de neuroimagen que mostraba dilatación del sistema ventricular que no estaba acorde con el grado de atrofia cerebral. En la mayor parte de ellos se había descartado previamente otras posibles etiologías que justificaran la clínica neurológica; aquellos pocos que ya presentaban una enfermedad neurodegenerativa confirmada, fueron derivados para valorar la posible coexistencia de hidrocefalia normotensiva.

Establecimos como criterios de inclusión para este trabajo los siguientes:

1. Edad comprendida entre los 55 y los 89 años.
2. Puntuación en la escala de Rankin modificada menor de 5.
3. Ventriculomegalia confirmada en TC o RMN y definida como un índice de Evans mayor de 0,3.
4. Tener una RMN cerebral ya realizada o no tener ninguna contraindicación para poder realizarla a lo largo del seguimiento.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Tener alguna etiología conocida que justifique el desarrollo de HPN (hemorragia subaracnoidea, meningitis, traumatismo craneoencefálico grave).
2. Evidenciar en las pruebas de neuroimagen alguna zona de obstrucción a la circulación normal de LCR.
3. Presentar comorbilidades que contraindiquen una intervención quirúrgica con anestesia general.
4. No acudir a las consultas de seguimiento postoperatorio establecidas.
5. Revocación del consentimiento informado.

A todos los pacientes valorados se les entregaban dos consentimientos informados: el primero para la realización de un test de infusión de Katzman y el segundo para la extracción de una muestra de sangre periférica para estudios genéticos. Siguiendo los principios de la ética en investigación biomédica el proyecto fue aprobado por la comisión de investigación con el código CINV 15-65.

4.2 Valoración clínica

La valoración inicial del paciente se llevó a cabo en la consulta de neurocirugía. En primer lugar, realizamos una anamnesis detallada (tanto al paciente como a sus familiares) para conocer qué síntomas de la triada de Hakim- Adams presentaba y cuál era el tiempo de duración de dichos síntomas.

- En la esfera motora prestábamos especial atención al grado de autonomía del paciente (¿mantiene deambulación o se moviliza en silla de ruedas?, ¿necesita algún tipo de apoyo para caminar?) y a la inestabilidad (¿ha presentado caídas?, ¿tiende a inclinarse hacia delante o presentar episodios de aceleración durante la marcha?).

- En la esfera cognitiva nos centrábamos en categorizar la gravedad de los fallos de memoria (¿consideran que presenta despistes ocasionales o ha llegado a olvidarse de cosas importantes?, ¿ha presentado problemas en reconocer a sus familiares cercanos?) y la existencia de cambios en el comportamiento (¿le han notado más agresivo?, ¿ha dejado de realizar su rutina diaria?, ¿consideran que está más apático o decaído?).

- A nivel urinario nos centrábamos en saber el grado de incontinencia (continua u ocasional), la presencia o no de sensación miccional (¿cuándo ha presentado incontinencia ha notado previamente ganas de orinar o se ha dado cuenta cuando ya había pasado?) y la existencia de otras posibles patologías conocidas que justificaran este síntoma (sobre todo patología prostática en hombres y patología del suelo pélvico en mujeres).

Posteriormente continuamos la anamnesis centrándonos en la posible existencia de otras enfermedades que justifiquen la ventriculomegalia y el deterioro neurológico. Para ello orientamos la entrevista a la posible existencia de otros síntomas neurológicos (temblor, rigidez, alteración de la mirada conjugada, etc.) y a la respuesta clínica a intervenciones médicas realizadas por otros especialistas (¿ha mejorado con la introducción de

análogos de dopamina?, ¿ha empeorado con la introducción de fármacos neurolépticos?).

Completamos la valoración clínica realizando una exploración detallada de la marcha:

- Test *up and go*: cronometramos el tiempo que tarda el paciente en levantarse de la silla, andar 3 metros y volver a sentarse.
- Cuantificamos la distancia de los pasos valorando si en cada paso el pie que se mueve supera, se queda a la mitad o no alcanza la mitad del pie de apoyo.
- Cuantificamos el arrastre de pies valorando si la distancia pie- suelo en cada paso es adecuada.
- Valoramos si mantiene una postura erguida o si tiende a inclinarse hacia delante durante la deambulación.
- Valoramos la inestabilidad analizando la base de sustentación (normal o ampliada), la tendencia a lateralizarse hacia algún lado o a perder el equilibrio necesitando apoyarse para evitar caídas.
- Cuantificamos la dificultad para los giros contabilizando cuantos pasos necesita para completar un giro completo de 180º.

Finalmente, de cara a descartar otras causas que justifiquen los problemas para la deambulación completamos la exploración neurológica cuantificando el grado de fuerza en ambos miembros inferiores, descartando la existencia de hiperreflexia que oriente a un daño de primera motoneurona, descartando la existencia de signos cerebelosos que justifiquen una posible ataxia y valorando las vías propioceptivas con el test de Romberg.

4.3 Valoración radiológica

A todos los pacientes incluidos en el estudio se le realizó una resonancia magnética cerebral previa a la realización del test de infusión. Dicha prueba radiológica incluía secuencias habituales para el estudio de la anatomía cerebral (T1W, T2W, FAIR) y pruebas específicas para el estudio de la circulación de LCR (Steady State y secuencia cine por contraste de fases).

En primer lugar, estudiamos detalladamente la prueba para descartar cualquier causa de obstrucción a la circulación de LCR que hubiera podido pasar desapercibida. Prestamos especial atención a la secuencia Steady State, un tipo de secuencia de eco de gradiente que nos permite detectar zonas de estenosis del acueducto de Silvio.

A continuación, cuantificamos la ventriculomegalia midiendo el índice de Evans, el diámetro de las astas temporales y las dimensiones del tercer ventrículo:

- Índice de Evans: en un corte axial de las secuencias potenciadas en T1 o T2 medimos el diámetro máximo de las astas frontales y, en ese mismo corte, el diámetro máximo del cráneo (diámetro biparietal). El cociente de ambas mediciones nos dará el índice de Evans.

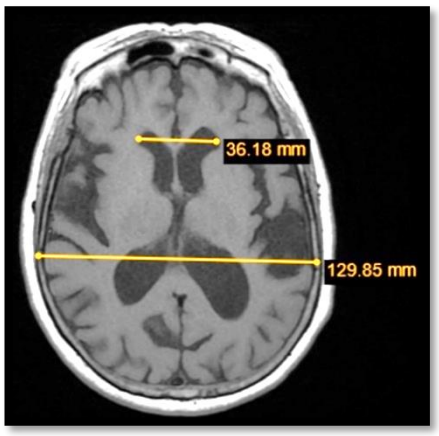


Figura 5. Índice de Evans calculado en un corte axial de una secuencia de resonancia magnética potenciada en T1.

- Dimensiones del tercer ventrículo: en un corte axial de las secuencias potenciadas en T1 o T2 por debajo de los forámenes de Monro, medimos el diámetro máximo del tercer ventrículo. Posteriormente exportamos las secuencias de cortes finos (1 mm) a la estación de trabajo del neuronavegador Stealth S7 de Medtronic donde se calculó el volumen total de tercer ventrículo utilizando el software empleado para el diseño 3D de tumores intracraneales.

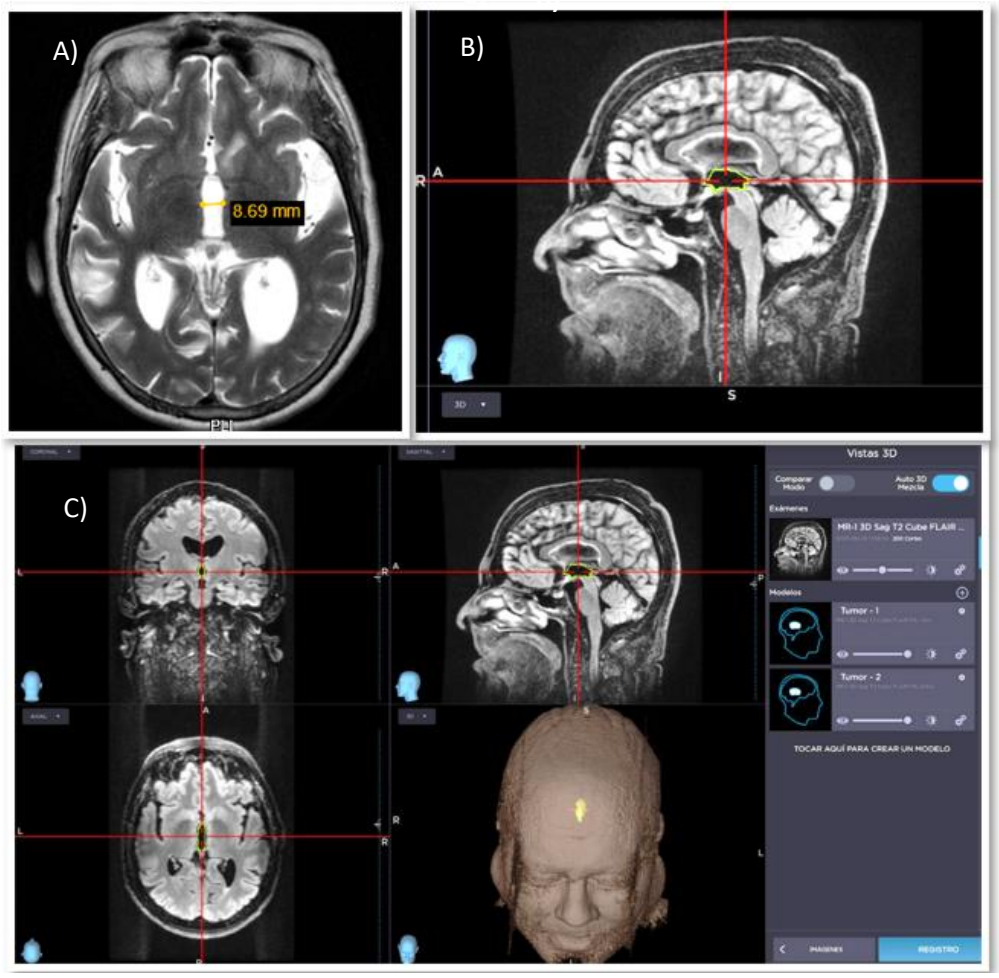


Figura 6. **A)** Cálculo del diámetro del tercer ventrículo en un corte axial de resonancia magnética potenciada en T2 por debajo de los forámenes de Monro. **B)** Cálculo del volumen del tercer ventrículo utilizando secuencias de cortes finos exportados al sistema de neuronavegación. **C)** Reconstrucción volumétrica final del III ventrículo de uno de los pacientes de la muestra.

Continuamos el estudio de neuroimagen valorando de forma cualitativa dicotómica ("presente" o "ausente") la existencia de hallazgos radiológicos característicos de la hidrocefalia normotensiva concretamente el colapso de surcos de la convexidad valorado en cortes coronales a nivel de las astas frontales.

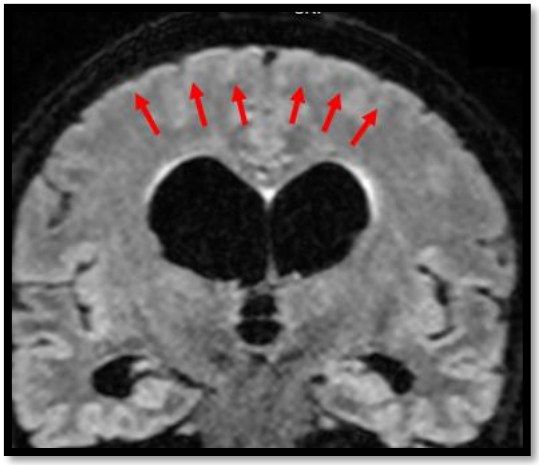
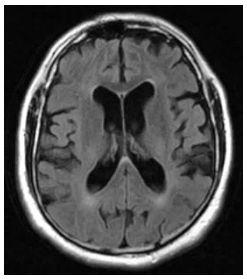
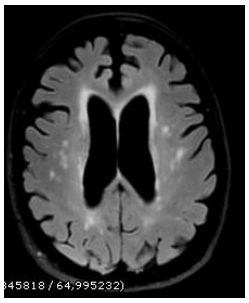
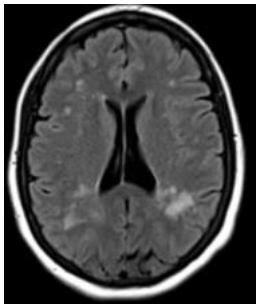
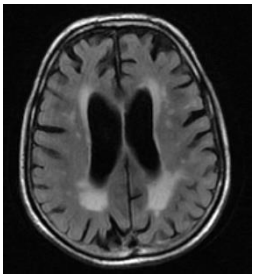


Figura 7. Corte coronal de secuencia FLAIR donde podemos ver la pérdida de surcos a nivel de la convexidad parasagital (flechas rojas).

Finalmente valoramos el grado de leucoaraiosis (alteraciones de señal periventricular relacionadas con enfermedad de pequeño vaso) utilizando cortes axiales de la secuencia FLAIR, cuantificándolo con la escala de Fazekas [43] y agrupando a los pacientes en dos subgrupos: poca leucoaraiosis (grados 0 y 1) e importante leucoaraiosis (grados 2 y 3).

Tabla 3. Escala de Fazekas para la valoración del grado de leucoaraiosis. La definición se acompaña de cortes axiales de secuencia FLAIR de distintos pacientes de la muestra estudiada.

GRADO	DEFINICIÓN
0	Ausencia de lesión. 
1	Lesiones focales. 
2	Lesiones comienzan a confluir. 
3	Grandes lesiones confluentes. 

4.4 Test de infusión de Katzman

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un test de infusión a flujo continuo según la técnica estándar:

1) Posicionamos al paciente en decúbito lateral con las caderas y rodillas flexionadas y la barbilla tocando el pecho.

2) Localizamos por palpación los espacios interespinosos L3-L4 y L4-L5.

3) Infiltramos con anestésico local la piel y el tejido subcutáneo en el punto donde realizaremos la punción.

4) Con una aguja de 19G realizamos una punción lumbar hasta atravesar la duramadre. Retiramos el fiador de la aguja para comprobar que estamos en el espacio subdural.

5) Conectamos al extremo de la aguja una llave de tres vías sobre la cual conectaremos un sistema de infusión de suero y un catéter de fibra óptica que irá a su vez conectado a un ordenador con el software Neuropicture ® para el registro y análisis de los datos.

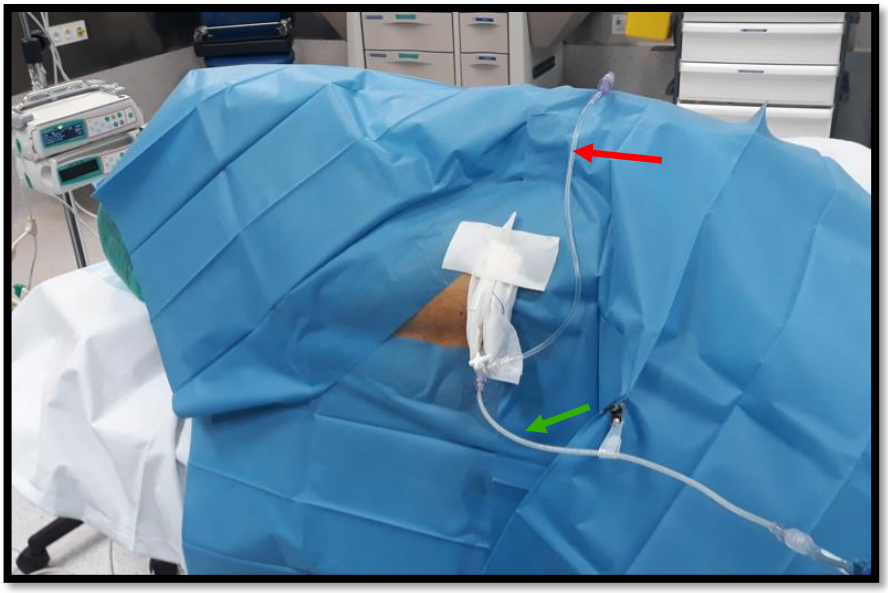


Figura 7. Paciente en decúbito lateral con punción lumbar realizada. A la aguja se ha conectado un sistema de infusión de suero (flecha roja) y un catéter de fibra óptica para medir la presión (flecha verde).

Figura 8. Monitor de presión al que se conecta la fibra óptica y ordenador con el software Neuropicture® para el registro y análisis de datos.

6) Inicialmente obtendremos la presión de apertura (P0). Pasados 5-10 minutos está presión se habrá estabilizado alcanzando una presión inicial (Pi) con la cual podremos empezar a infundir suero ringer lactato a una velocidad de 1,6 ml/min.

7) Continuaremos la infusión hasta alcanzar una presión meseta (Pm), generalmente a los 20-25 minutos de haber empezado el test.

8) Una vez alcanzada la Pm, calculamos la resistencia a la reabsorción de líquido (Rout) con el software Neuropicture ®.

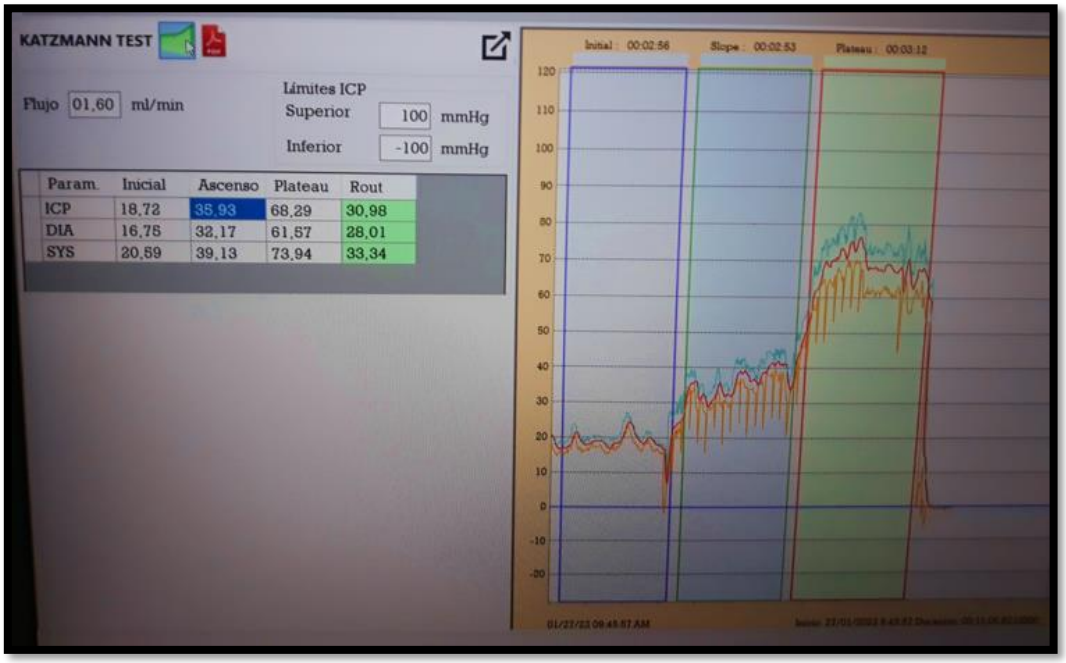


Figura 9. Ejemplo de gráfica obtenida en un paciente con el software Neuropicture ® en la que se puede ver el ascenso de la presión hasta alcanzar una meseta, en este caso patológica.

Para la realización de este trabajo consideramos que el test de infusión es positivo en cualquiera de los siguientes casos:

- Se obtuvo una Rout mayor de 12 mmHg/ml/min.
- Hubo que suspender el test antes de los 20 minutos por presentar clínica de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos, síntomas neurológicos) asociada a presiones mayores de 40mmHg.
- Se alcanzaron presiones meseta superiores a 22 mmHg.

A los pacientes que no cumplen criterios para considerar positivo el test de infusión se les realizó una evacuación de LCR de entre 30 y 60cc (tap test) para valorar posteriormente si presentaban o no mejoría de los síntomas típicos de hidrocefalia normotensiva.

4.5 Selección de candidatos a intervención quirúrgica

Se consideró candidato a intervención quirúrgica a aquellos pacientes con una Rout mayor de 12 mmHg/ml/min y aquellos casos en los que hubo que suspender el test antes de los 20 minutos por presentar clínica de hipertensión intracraneal asociada a presiones mayores de 50mmHg. A este subgrupo de pacientes con resultado del test positivo se les colocó una derivación ventrículoperitoneal (DVP) programable (Strata II de Medtronic) tras completar el estudio preoperatorio y firmar el consentimiento informado. La DVP fue colocada siguiendo la técnica quirúrgica habitual y utilizando el punto de Kocher para la introducción del catéter ventricular.

4.6 Valoración postoperatoria

Los pacientes intervenidos fueron revisados en consulta externa durante los primeros catorce días para comprobar la correcta cicatrización de las heridas quirúrgicas. Posteriormente fueron valorados durante los seis primeros meses de la intervención para comprobar el grado de mejoría de los síntomas prequirúrgicos utilizando la escala NPH (**Tabla 2**).

4.7 Análisis genético

A. Obtención de la muestra

Mediante punción de la vena cefálica o de la vena basílica con una aguja de 20G extraemos un total de 10 ml de sangre periférica hacia un tubo con EDTA (etilendiamino-tetra-acetato) que impida la coagulación sanguínea.

B. Almacenamiento de la muestra

Los tubos con las distintas muestras sanguíneas se almacenaron a una temperatura de -20º C. La nevera se localizaba en el Instituto de Biomedicina y Genética Molecular de Valladolid (IBGM).

C. Protocolo de extracción del ADN

Una vez descongeladas las muestras, extraemos de cada una de ellas 200 µl de sangre y procedemos a obtener el ADN mediante la técnica de columnas de centrifugado que se

basa en el hecho de que los ácidos nucleicos se unirán a una fase sólida de sílice en determinadas condiciones.

Para ello en primer lugar debemos producir la lisis de las células sanguíneas con el objetivo de liberar el ADN de su interior. Para producir esta lisis mezclamos nuestra muestra de sangre con 40 µl de Proteinasa K durante 15 minutos a 56ºC. Esta enzima se encarga de romper las membranas celulares y nucleares, al mismo tiempo que destruye otras proteínas que pueden contaminar la muestra o destruir el ADN como las nucleasas.

A continuación, mezclamos nuestra muestra con 100 µl de isopropanolol y 200 µl de un tampón químico de unión. Estas sustancias favorecerán la precipitación del ADN y su unión a la membrana de sílice. Transferimos nuestra mezcla a una columna de centrifugado especial para la extracción de ADN (*High Pure Filter Tube* de Roche ®) y procedemos a centrifugar durante 1 minuto a 8000 g. Este proceso de centrifugado obliga a la solución a atravesar la membrana de sílice que se encuentra en el interior de la columna de centrifugado y, gracias a las sustancias previamente añadidas, el ADN se une a la membrana de sílice mientras el resto de la solución pasa al fondo del tubo. En este punto podemos desechar el tubo colector.

Continuamos el proceso añadiendo un tampón de lavado a la columna que se encarga de eliminar contaminantes manteniendo las condiciones de unión del ADN a la membrana y realizamos un nuevo proceso de centrifugado (1 minuto a 8000g) para precipitar estos contaminantes al fondo del tubo colector que volveremos a desechar. Realizamos dos lavados más hasta que el ácido nucleico queda libre de contaminantes. El último lavado lo realizamos sin añadir el tampón (lavado en seco) y centrifugamos durante 10 segundos a 13000g para favorecer que el alcohol se evapore.

Por último, realizamos el proceso de elución que consiste en añadir una solución acuosa a la columna permitiendo que el ácido nucleico salga de la columna (porque es hidrofílico) y vuelva a la solución.

D. Análisis del ADN: genotipado

El genotipado hace referencia al estudio de la diversidad genética mediante el análisis de las variaciones existentes en el genoma entre individuos o poblaciones. Las formas más frecuentes de variación del ADN son los llamados *polimorfismos* que se entienden como variaciones en el ADN que no tienen efectos adversos en el individuo y tienen lugar con una frecuencia bastante alta (>1%) en la población general. La forma de polimorfismo más común es el *polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)* que son cambios en un solo nucleótido que ocurren en el genoma en una ubicación particular.

Las técnicas de genotipado determinan la presencia o ausencia de un SNP a diferencia de las técnicas de secuenciación que determinan base por base un segmento del ADN. En nuestro trabajo se genotiparon las muestras para los polimorfismos correspondientes del colágeno XVIII y de la Aquaporina 4 utilizando la técnica **KASP (*Kompetitive Allele Specific PCR)*.** Esta técnica de genotipado se fundamenta en una amplificación del ADN mediante técnica PCR (reacción en cadena de la polimerasa) que permite diferenciar SNPs por cambios en los niveles de fluorescencia, de modo que es posible determinar si un individuo es homocigoto o heterocigoto. Para ello utilizamos tres cebadores no marcados: dos específicos de alelo y uno común. A su vez, cada uno de los dos cebadores específicos de alelo alberga una secuencia de cola única que se corresponde con una sonda FRET (transferencia de energía resonante de fluorescencia) universal, una con el fluorocromo FAM y otro con el fluorocromo HEX.

PASOS DEL GENOTIPADO MEDIANTE ESNAYO KASP (desarrollado por Bioserch Technologies ®)

1) El primer paso es desnaturalizar nuestro ADN de doble cadena, es decir, utilizar altas temperaturas (94ºC) para separar las dos hebras del ADN.

2) A continuación, bajamos la temperatura a 65ºC para permitir que los cebadores específicos se unan a la hebra complementaria de ADN mientras que el cebador universal se une a la otra hebra. Una vez unidos la polimerasa elonga las cadenas a partir de la hebra molde.

3) Continuamos realizando un segundo ciclo de PCR: subimos nuevamente la temperatura a 94ºC para desnaturalizar la doble hebra de ADN y descendemos la temperatura a 65ºC para que se unan los cebadores. En este ciclo el cebador universal se unirá al fragmento elongado por el cebador específico en el ciclo anterior de forma que, la hebra amplificada resultante contendrá en su extremo 3´ la secuencia complementaria de la sonda marcada.

4) Realizamos un tercer ciclo de PCR siguiendo los mismos pasos, pero en este caso añadimos la sonda FRET marcada con el fluorocromo que se unirá a su secuencia complementaria.

5) Siguiendo las indicaciones del fabricante se realizaron 36 ciclos de PCR para amplificar el fragmento unido al fluorocromo, aumentando así la fluorescencia.

6) Finamente medimos las emisiones fluorescentes del producto de la PCR a 37ºC utilizando un termociclador LightCycler-480® teniendo en cuenta que el fluorocromo FAM se excita a una longitud de onda de 485nm y emite a 520nm, mientras que el fluorocromo HEX se excita a 535nm y emite a 556nm.

   La fluorescencia observada depende del genotipo de cada individuo de forma que los homocigotos presentan la señal de un solo fluorocromo y los heterocigotos de ambos.

7) El termociclador tras medir la absorbancia elaborará una gráfica donde colocará en el eje de abscisas las muestras que sean FAM, en el eje de ordenadas las muestras que sean HEX y en la recta bisectriz aquellas que sean heterocigóticas.

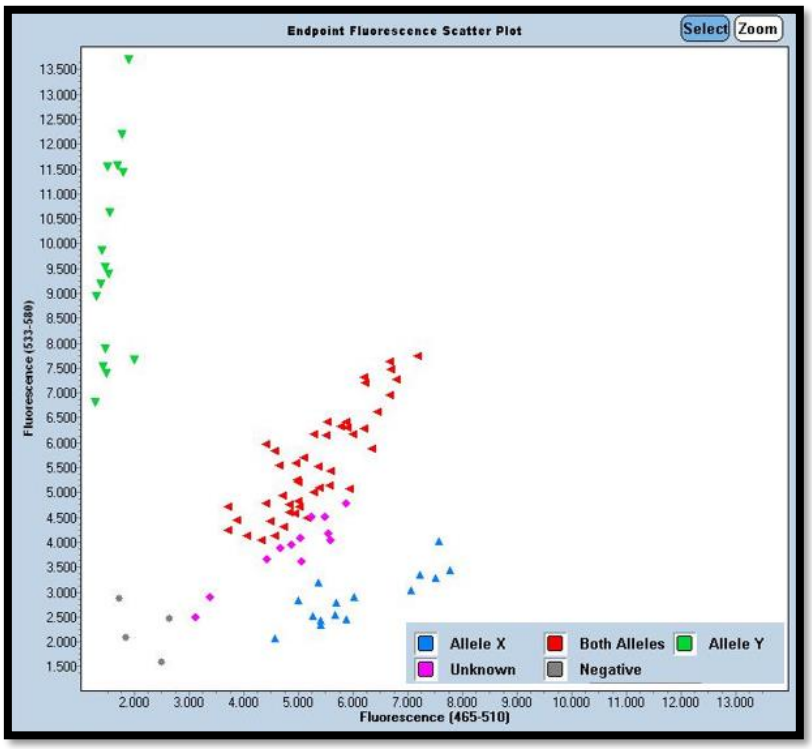


Figura 10. Ejemplo de gráfica obtenida con el termociclador utilizado: en verde y azul los homocigotos para cada uno de los dos alelos estudiados. En rojo los heterocigotos.

Se escogieron dos polimorfismos del colágeno XVIII (rs7499 y rs2183589) y un polimorfismo de la aquaporina 4 (rs3763043). Las sondas utilizadas para el genotipado fueron las siguientes:

- Para el polimorfismo rs7499:

  GCTCCTGGGGCAGAGTGCCGCGAGCTGCCATCACGCCTACATCGT
  GCTCTGCATTGAGAACAGCTTCATGACTGCCTCCAAGTAGCCACC
  GCCTGGATGC**[G/A/T]**GATGGCCGGAGAGGACCGGCGGCTCGGAG
  GAAGCCCCCCACCGTGGGCAGGGAGCGGCCGGCCAGCCCCTGGC
  CCCAGGACCTGGCTGCCATACTTTCCTG

- Para el polimorfismo rs2183589:

  TATTGACCATTATTTCTTCAAATATTCCTTGTCCACCCCCTCACCA
  TCTGTGATTCCAATTGTATTATGTTACACTACTTGAGATCGTATTG
  TAATCCCT**[C/T]**GGAAACACGCTCTATGTTTTTCCTCTTATCTCTTT
  GGTTTTCCATTTGGATGATTTCTATAGAGCTATTTTCAAATTCATG
  GATTTCTTTGGCTAAGTCA

- Para el polimorfismo rs3763043:

  TCCTTTGAATTGCATGACTGTGACATACTGTATTTTGCCATTGTTA
  AACTCAGTTTAATAGAATAAATATTCAAATAAGAATTGACTATAC
  CAATATTC**[C/A/G/T]**AGTAGAGAAGGAATAAGCTGATAGACGTGT
  CTTTGAGTTCTGTCAGGCAAGACTTAACCAAATCTTTGACACACG
  GTTAAAATTGGTTGTTAATGAAAGGT

4.8 Base de datos y análisis estadístico

La recogida y análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS v.25. utilizando las pruebas paramétricas correspondientes (prueba t para muestras independientes, prueba de chi cuadrado, correlación de Pearson, modelo de regresión lineal) y estableciendo un nivel de significación en una p menor del 0,05.

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.

5. RESULTADOS

5.1 Variables clínicas

Se estudiaron un total de 99 pacientes con una edad media de 76,4 años (σ = 5,69) siendo el paciente más joven de 60 y el de mayor edad de 89 años. La distribución por sexos mostró una prevalencia del sexo masculino (68,7% vs. 31,3%). Entre los antecedentes médicos de interés cabe destacar que un 66,7% estaban tomando al menos un medicamento antihipertensivo y un 46,7% recibían tratamiento para la dislipemia.

Respecto a las manifestaciones clínicas de la HPN hay que señalar que el síntoma más frecuente fue la alteración de la marcha, presentada por un 93,9% de los pacientes de nuestra muestra. La presencia de deterioro cognitivo se objetivó en un 70,7% de los pacientes y la incontinencia en un 64,6%.

Once pacientes (11,11%) presentaron alteración de la marcha de forma aislada, mientras que solo cuatro (4,04%) presentaron deterioro cognitivo sin otra sintomatología; ningún paciente de la muestra presentaba incontinencia de forma aislada. Como curiosidad, hubo un paciente que no presentó ninguno de los tres síntomas típicos de la HPN y fue diagnosticado en el contexto de mareos y cuadros sincopales.

La combinación de alteración de la marcha y deterioro cognitivo estuvo presente en un 65,7% de los pacientes mientras que la combinación de alteración de la marcha e incontinencia en un 63,6%. La combinación de incontinencia y deterioro cognitivo sin afectación de la marcha apareció solo en un 2% de los pacientes estudiados. La triada de Hakim – Adams completa (alteración de la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia) estaba presente en un 45,5% de los pacientes estudiados.

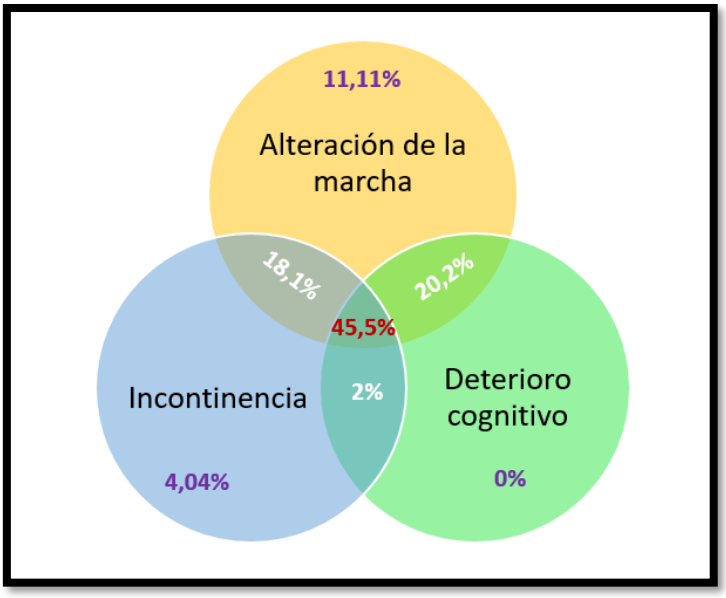


Figura 11. Diagrama de Venn representando la frecuencia de presentación de los síntomas de los pacientes estudiados.

A 96 pacientes del total de la muestra se les realizó un test de infusión de Katzman siendo el resultado positivo en 60 de ellos (62,5%) y negativo en 36 (37,5%). El valor medio de la R_{OUT} fue de 17,5 mmHg/ml/min en los pacientes con resultado positivo y de 8,6 mmHg/ml/min en los pacientes con resultado negativo ($p < 0,0001$).

Cincuenta pacientes fueron intervenidos para colocar una derivación ventrículoperitoneal, 48 de ellos con un test de infusión positivo y 2 de ellos con un test de infusión negativo, pero respuesta clínica favorable tras realización de una punción lumbar evacuadora. El subgrupo de pacientes operados presentaba una edad media de 76,2 años y se mantenía una prevalencia del sexo masculino (72%); no se observaron diferencias ni en los antecedentes médicos ni en la sintomatología de los pacientes que fueron intervenidos y los que no. Como es lógico, los pacientes operados presentaron en el test de infusión una R_{OUT} mayor que los no operados (17,41 mmHg/ml/min vs. 10,16 mmHg/ml/min; $p<0,0001$).

Tabla 4. Características clínicas del subgrupo de pacientes operados y el subgrupo de pacientes no operados.

	PACIENTES OPERADOS (n=50)	PACIENTES NO OPERADOS (n=49)	*p*
EDAD	76,2	76,6	*0,72*
SEXO MASCULINO	36 (72%)	32 (65,3%)	*0,47*
HTA	37 (74%)	29 (59,2%)	*0,12*
DISLIPEMIA	21 (42%)	26 (53,1%)	*0,36*
ICTUS	6 (12%)	6 (12,2%)	*0,97*
ALTERACIÓN DE LA MARCHA	49 (98%)	44 (89,8%)	*0,09*
DETERIORO COGNITIVO	33 (66%)	37 (75,5%)	*0,3*
INCONTINENCIA	36 (72%)	28 (57,1%)	*0,12*
TRIADA DE HAKIM-ADAMS	25 (50%)	20 (40,8%)	*0,36*
TEST DE INFUSIÓN (Rout)	17,41	10,16	***0,0001***

En el seguimiento postoperatorio hubo un único caso de infección (2%) y tres casos de hiperdrenaje sintomático (6%). No se registraron casos de hematomas cerebrales por implantación del catéter ventricular, perforaciones intestinales por implantación del catéter peritoneal ni éxitus tras la intervención. Un 84% de los pacientes intervenidos presentaron una mejoría en la escala NPH de al menos un punto mientras que en un 42% se consiguió una mejoría de más de un punto.

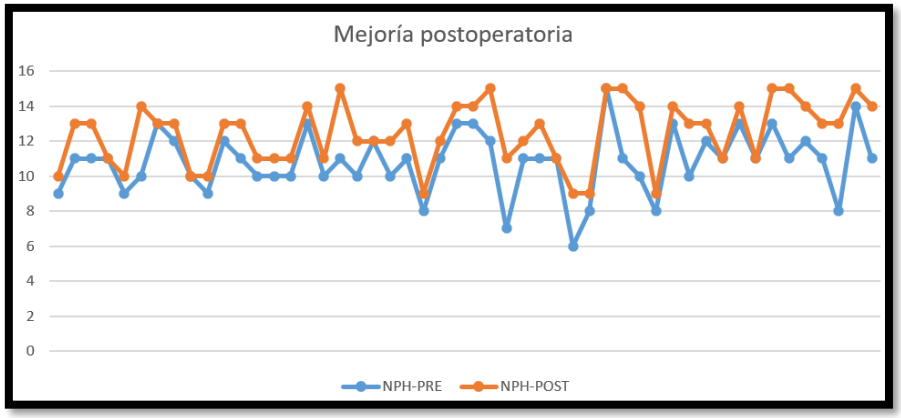


Figura 12. Gráfico de líneas representando la mejoría clínica de los pacientes operados según la escala NPH.

5.2 Variables radiológicas

El estudio del tamaño ventricular mostró un índice de Evans medio de 0,37 (σ = 0,04), un diámetro del tercer ventrículo medio de 11,6 mm (σ = 2,75) y un volumen del tercer ventrículo medio de 3,57 cm^3 (σ = 0,98). Hay que señalar que el volumen del tercer ventrículo se calculó únicamente en los primeros 52 pacientes (52,5% de la muestra) tras evidenciar una relación directa entre diámetro y volumen del tercer ventrículo con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,72 (*p < 0,01*).

Además, tras obtener un p < 0,001 en el análisis de la varianza pudimos realizar un modelo de regresión lineal obteniendo un coeficiente β_0 = 0,093 y un coeficiente β_1 = 0,293 de forma que la fórmula que nos permite calcular el volumen a partir del diámetro sería:

VOLUMEN III VENTRÍCULO = 0,093 + (0,293 x DIÁMETRO III VENTRÍCULO)

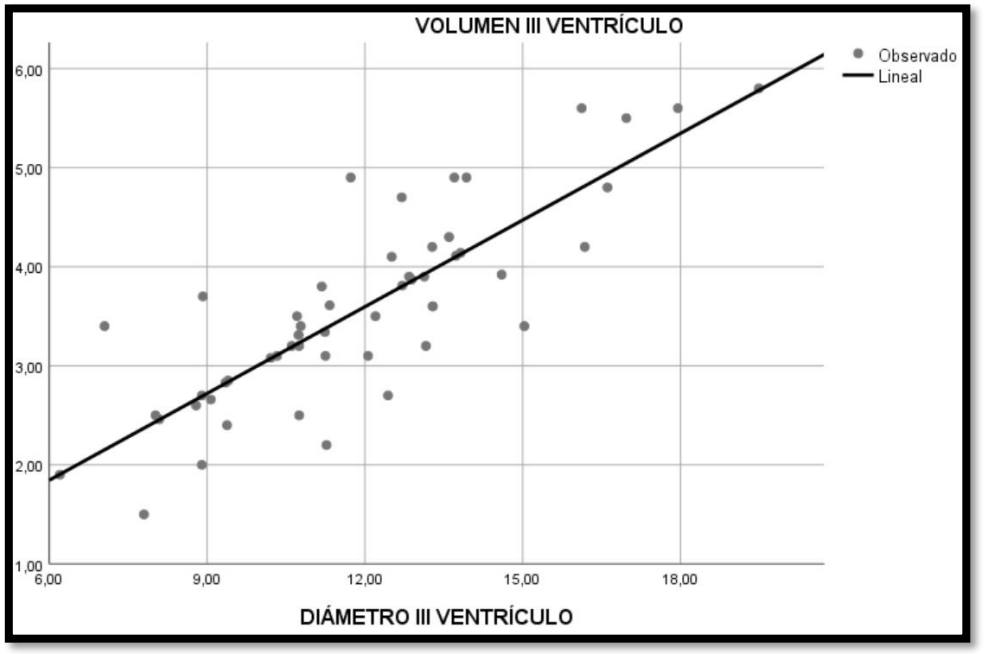


Figura 13. Representación gráfica según el modelo de regresión lineal de la correlación entre diámetro y volumen del tercer ventrículo.

Un 47,5% de los pacientes presentaban colapso de los surcos de la convexidad parasagital en la resonancia magnética. El estudio de la microangiopatía según la escala de Fazekas reveló que el 68,7% de la muestra presentaba leucoaraiosis grado 0- 1, mientras que el 31,3% restante presentaba grados 2-3. Es importante destacar en este apartado que los pacientes hipertensos presentaban mayor proporción de leucoaraiosis avanzada (*p = 0,046*).

5.3 Variables genéticas

A) Polimorfismo rs7499 del gen colágeno XVIII

Se obtuvieron resultados para el polimorfismo rs7499 del colágeno XVIII en 87 pacientes. De ellos, el 24,1% fueron homocigotos AA, el 31% homocigotos GG y el 44,8% heterocigotos.

A continuación, se muestra la tabla de distribución genotípica y alélica de nuestra muestra comparada con la existente en la base de datos *Ensembl* referente a la población ibérica:

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA			
	A	**G**	**TOTAL**
MUESTRA	81	93	174
CONTROL	101	113	214
TOTAL	182	206	388

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA				
	AA	**AG**	**GG**	**TOTAL**
MUESTRA	21	39	27	87
CONTROL	27	47	33	107
TOTAL	48	86	60	194

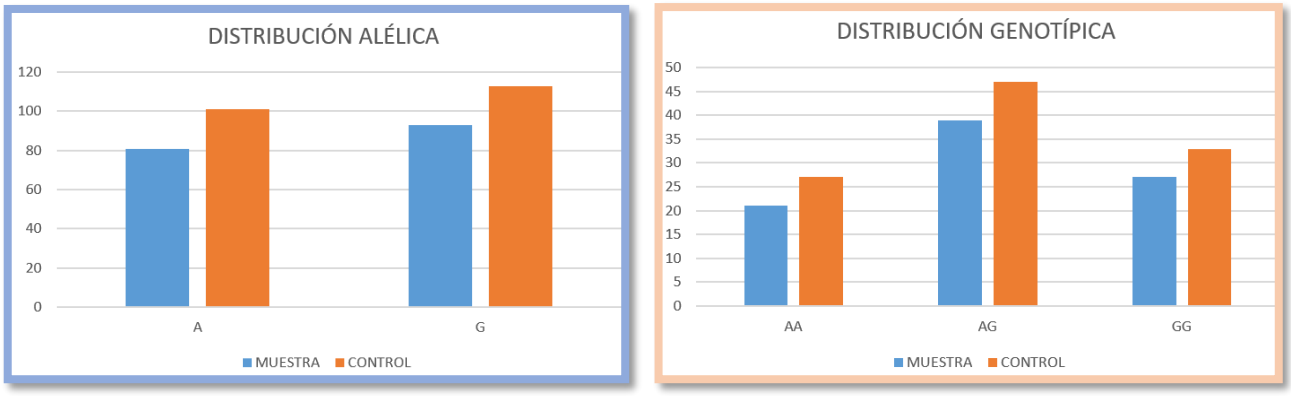


Figura 14. Distribución alélica y genotípica para el polimorfismo rs7499 del colágeno XVIII.

No existieron diferencias significativas en la distribución alélica de nuestra muestra y la de la población utilizada como control ($\chi^2 = 0{,}016$, $p = 0{,}9$). Tampoco hubo diferencias en la distribución genotípica ($\chi^2 = 0{,}032$, $p = 0{,}98$).

B) Polimorfismo rs2183589 del gen colágeno XVIII

Se obtuvieron resultados para el polimorfismo rs2183589 del colágeno XVIII en 78 pacientes. De ellos, el 84,6% fueron homocigotos CC, el 3,8% homocigotos TT y el 11,5% heterocigotos.

A continuación, se muestra la tabla de distribución genotípica y alélica de nuestra muestra comparada con la existente en la base de datos *Ensembl* referente a la población ibérica:

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA			
	C	**T**	**TOTAL**
MUESTRA	141	15	156
CONTROL	191	23	214
TOTAL	332	38	370

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA				
	CC	**CT**	**TT**	**TOTAL**
MUESTRA	66	9	3	78
CONTROL	87	17	3	107
TOTAL	153	26	6	185

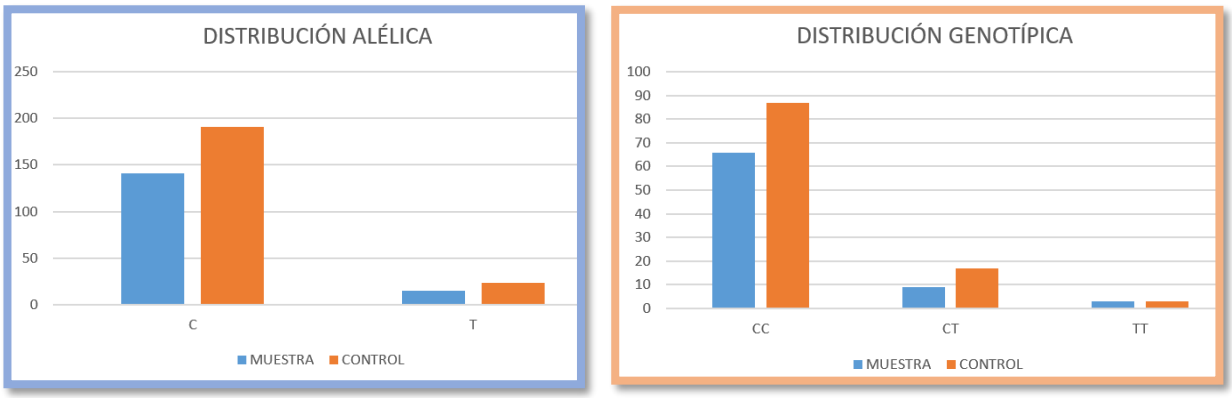


Figura 15. Distribución alélica y genotípica para el polimorfismo rs2183589 del colágeno XVIII.

No existieron diferencias significativas en la distribución alélica de nuestra muestra y la de la población utilizada como control ($\chi^2 = 0{,}126$, $p = 0{,}72$). Tampoco hubo diferencias en la distribución genotípica ($\chi^2 = 0{,}818$, $p = 0{,}66$).

C) Polimorfismo rs3763043 del gen acuaporina 4

Se obtuvieron resultados para el polimorfismo rs3763043 de la acuaporina 4 en 72 pacientes. De ellos, el 40,3% fueron homocigotos CC, el 15,3% homocigotos TT y el 44,4% heterocigotos.

A continuación, se muestra la tabla de distribución genotípica y alélica de nuestra muestra comparada con la existente en la base de datos *Ensembl* referente a la población ibérica:

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA			
	C	**T**	**TOTAL**
MUESTRA	90	54	144
CONTROL	144	70	214
TOTAL	234	124	358

DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA				
	CC	**CT**	**TT**	**TOTAL**
MUESTRA	29	32	11	72
CONTROL	54	36	17	107
TOTAL	83	68	28	179

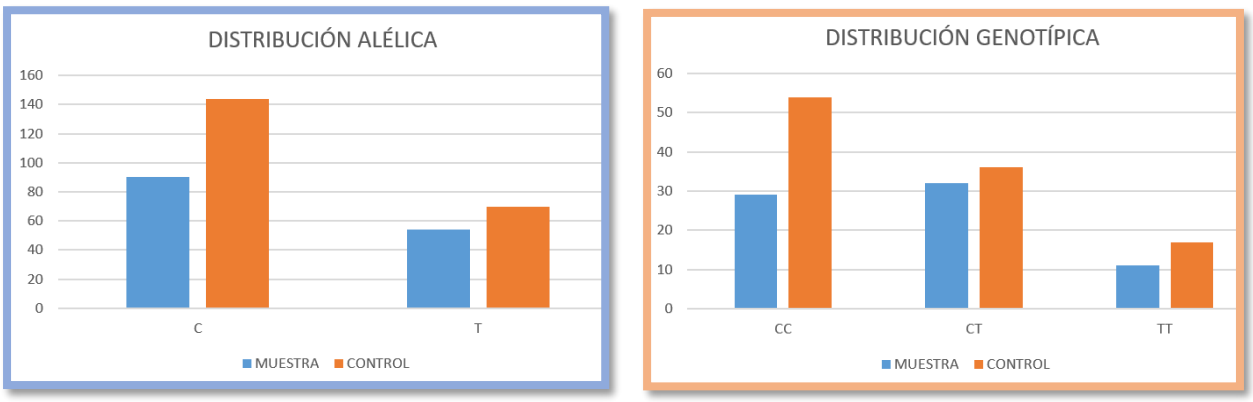


Figura 16. Distribución alélica y genotípica para el polimorfismo rs3763043 de la acuaporina 4.

No existieron diferencias significativas en la distribución alélica de nuestra muestra y la de la población utilizada como control ($\chi^2 = 0{,}872$, *p = 0,35*). Tampoco hubo diferencias en la distribución genotípica ($\chi^2 = 2{,}295$, *p = 0,32*).

5.4 Relación entre las variables estudiadas y los resultados en el test de infusión de Katzman

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con resultado positivo en el test de infusión y aquellos con resultado negativo, en lo referente a edad, sexo o sintomatología.

Si atendemos a los antecedentes médicos, se observa una mayor proporción de pacientes hipertensos en el subgrupo que obtuvo un resultado positivo en el test de infusión (73,3% vs. 52,8%; *p = 0,04; OR= 2,46 [1,032-5,868]*).

Tabla 5. Características clínicas del subgrupo de pacientes con test de infusión positivo y el subgrupo de pacientes con test negativo.

	TEST DE INFUSIÓN POSITIVO (n=60)	TEST DE INFUSIÓN NEGATIVO (n=36)	*p*
EDAD	75,78	77,36	*0,18*
SEXO MASCULINO	42 (70%)	24 (66,7%)	*0,73*
HTA	44 (73,3%)	19 (52,8%)	***0,04***
DISLIPEMIA	24 (40%)	21 (58,3%)	*0,12*
ICTUS	9 (15%)	3 (8,3%)	*0,34*
ALTERACIÓN DE LA MARCHA	59 (98,3%)	31 (86,1%)	*0,02*
DETERIORO COGNITIVO	41 (68,3%)	27 (75%)	*0,49*
INCONTINENCIA	41 (68,3%)	20 (55,6%)	*0,21*
TRIADA DE HAKIM-ADAMS	29 (72,5%)	14 (38,9%)	*0,37*
ESCALA NPH	11,07	11	*0,87*

En lo referente a las variables radiológicas relacionadas con el tamaño ventricular no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, ni en el

índice de Evans (0,37 en el subgrupo positivo frente a 0,38 en el subgrupo negativo con una *p = 0,34*), ni en el diámetro del tercer ventrículo (11,74 mm en el subgrupo positivo frente a 11,46 mm en el subgrupo negativo con una *p = 0,62*), ni en el volumen del tercer ventrículo (3,59 cc en el subgrupo positivo frente a 3,62 cc en el subgrupo negativo con una *p = 0,9*) .

La presencia de surcos colapsados a nivel de la convexidad parasagital se relacionó de forma estadísticamente significativa con la respuesta positiva en el test de infusión (77% de positivos en el grupo con esta característica presente frente al 49% de positivos en el grupo sin colapso de surcos; OR = 3,41 [1,42- 8,2], *p = 0,005*). Por su parte, el grado de leucoaraiosis no tuvo relación significativa con la respuesta al test de infusión (*p =0,57*).

Finalmente, en lo referente al estudio genético hay que señalar que al comparar el subgrupo de pacientes con test de infusión positivo y el subgrupo con test negativo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las distribuciones genotípicas de ninguno de los tres polimorfismos estudiados. A continuación, mostramos las tablas de contingencia obtenidas para cada uno de los polimorfismos analizados:

		Polimorfismo rs7499			
Test de infusión		**AA**	**AG**	**GG**	**TOTAL**
	Negativo	9	14	6	29
	Positivo	12	23	20	55
	TOTAL	21	37	26	84
χ^2 = 2,33, *p = 0,31*					

	Polimorfismo rs2183589			
Test de infusión	**CC**	**CT**	**TT**	**TOTAL**
Negativo	22	2	2	26
Positivo	43	6	1	50
TOTAL	65	8	3	76
$\chi^2 = 1{,}71$, $p = 0{,}43$				

	Polimorfismo rs3763043			
Test de infusión	**CC**	**CT**	**TT**	**TOTAL**
Negativo	13	6	4	23
Positivo	16	23	7	46
TOTAL	29	29	11	69
$\chi^2 = 3{,}86$, $p = 0{,}15$				

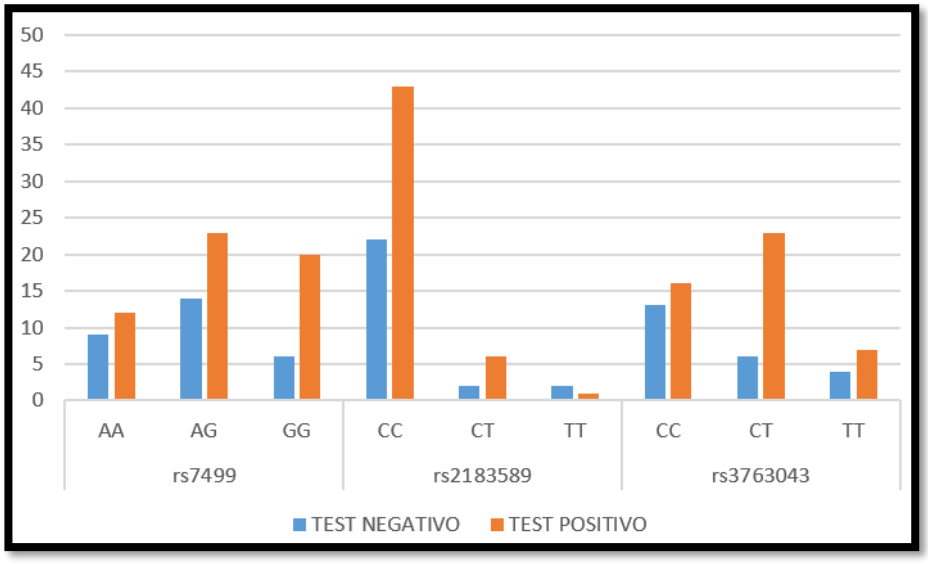


Figura 17. Gráfico de barras representando la distribución genotípica de los tres polimorfismos estudiados según el resultado obtenido en el test de infusión.

5.5 Relación entre las variables estudiadas y la evolución postquirúrgica

Valoramos el grado de mejoría tras la cirugía de forma objetiva siguiendo la escala NPH y categorizamos a los pacientes en dos grupos: pacientes sin mejoría y pacientes con mejoría de al menos un punto en la escala.

Ni las variables demográficas (edad y sexo) ni las variables clínicas que se analizaron en el estudio (antecedentes médicos, sintomatología inicial) demostraron estar relacionadas de forma estadísticamente significativa con la presencia o ausencia de mejoría tras la implantación de una derivación ventrículoperitoneal.

Tabla 6. Características clínicas del subgrupo de pacientes con mejoría tras la cirugía y el subgrupo de pacientes sin mejoría.

	SÍ MEJORÍA (n=42)	NO MEJORÍA (n=8)	*p*
EDAD	76,12	76,63	*0,79*
SEXO MASCULINO	29	7	*0,41*
HTA	32	5	*0,41*
DISLIPEMIA	19	2	*0,44*
ICTUS	6	0	*0,57*
ALTERACIÓN DE LA MARCHA	42	7	*0,16*
DETERIORO COGNITIVO	29	4	*0,42*
INCONTINENCIA	30	6	*1*
TRIADA DE HAKIM-ADAMS	22	3	*0,7*
ESCALA NPH PREOPERATORIA	10,62	11,75	*0,1*

En lo referente a los resultados obtenidos en el test de infusión de Katzman, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el valor medio de la R_{OUT} de ambos grupos (17,2 mmHg/ml/min en los pacientes con mejoría frente a 18,2 mmHg/ml/min en los pacientes sin mejoría; $p = 0{,}55$).

El análisis de las variables radiológicas mostró una relación entre el tamaño ventricular y la posibilidad de mejorar tras la intervención quirúrgica de forma que, pacientes con ventrículos de mayor tamaño tienen menor probabilidad de mejorar tras la colocación de una derivación ventrículoperitoneal.

Tabla 7. Características radiológicas relacionadas con el tamaño ventricular del subgrupo de pacientes con mejoría tras la cirugía y el subgrupo de pacientes sin mejoría.

	SÍ MEJORÍA (n=42)	NO MEJORÍA (n=8)	*p*
ÍNDICE DE EVANS	0,37	0,40	***0,042***
DIÁMETRO DEL TERCER VENTRÍCULO	11,69 mm	13,26 mm	*0,14*
VOLUMEN DEL TERCER VENTRÍCULO	3,49 cc	4,05 cc	*0,23*

Los pacientes con colapso de los surcos de la convexidad parasagital presentaron mayor probabilidad de mejorar tras la cirugía (91% vs 70,5%) pero sin alcanzar la significación estadística (OR= 4,17, [0,86- 20,3], $p = 0,07$). El grado de leucoaraiosis no tuvo relación con la mejoría postquirúrgica ($p = 0,98$).

En lo referente a la distribución genotípica de los tres polimorfismos estudiados tampoco se demostró una relación significativa con la probabilidad de mejoría postquirúrgica.

		Polimorfismo rs7499			
Mejoría tras DVP		**AA**	**AG**	**GG**	**TOTAL**
	No	2	4	2	8
	Sí	6	17	14	37
	TOTAL	8	21	16	45
$\chi^2 = 0,61, p = 0,74$					

		Polimorfismo rs2183589			
Mejoría tras DVP		CC	CT	TT	TOTAL
	No	5	2	1	8
	Sí	30	3	0	33
	TOTAL	35	5	1	41
$\chi^2 = 6,07$, $p = 0,05$*					

*En este caso la prueba de chi cuadrado sale estadísticamente significativa pero este valor es poco confiable al haber un alto porcentaje de casillas (66,7%) con valores inferiores a 5. Por ello realizamos el test exacto de Fisher obteniendo una $p = 0,07$.

		Polimorfismo rs3763043			
Mejoría tras DVP		CC	CT	TT	TOTAL
	No	3	4	1	8
	Sí	11	13	5	29
	TOTAL	14	17	6	37
$\chi^2 = 0,12$, $p = 0,9$					

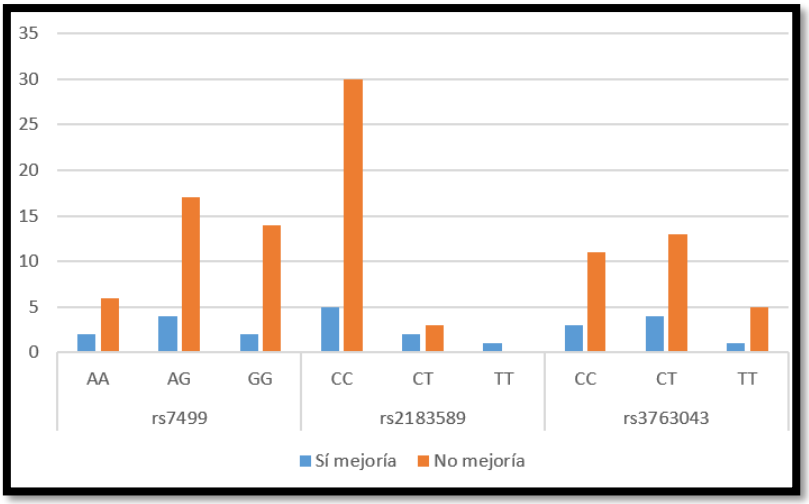


Figura 18. Gráfico de barras representando la distribución genotípica de los tres polimorfismos estudiados según la mejoría tras colocación de DVP.

6. DISCUSIÓN

6.1 La importancia sociosanitaria de la HPNi

El aumento de la esperanza de vida en nuestro medio unido a la mayor accesibilidad a las pruebas de neuroimagen ha propiciado un aumento en el número de casos diagnosticados de hidrocefalia normotensiva idiopática. Si tras su descripción como enfermedad en 1965 se consideraba una enfermedad rara, en la actualidad varios estudios epidemiológicos realizados, sobre todo en población nórdica y población japonesa, han establecido una prevalencia del 3% en mayores de 60 años [(31)]. Además, basándonos en estos estudios, resulta evidente que es una enfermedad relacionada con el envejecimiento ya que la prevalencia va aumentando de forma exponencial en las décadas sucesivas alcanzando casi un 6% en mayores de 80 años [(25)].

Las enfermedades que afectan a las personas de edad avanzada adquieren gran importancia cuando vivimos y trabajamos en un medio con una tasa de envejecimiento elevada, entendiendo este parámetro como la proporción entre personas mayores de 65 años en relación con la población joven. Este es el caso de Castilla y León, donde los cambios demográficos producidos en las últimas décadas, en especial el descenso de la natalidad, el aumento de la esperanza de vida y el distanciamiento de las nuevas generaciones del mundo rural han resultado en un envejecimiento poblacional superior al de otras comunidades autónomas de nuestro país, con una inversión de la pirámide poblacional y una edad media que se sitúa en torno a los 55 años (frente a los 43 años de media de otras comunidades como Madrid o Andalucía)

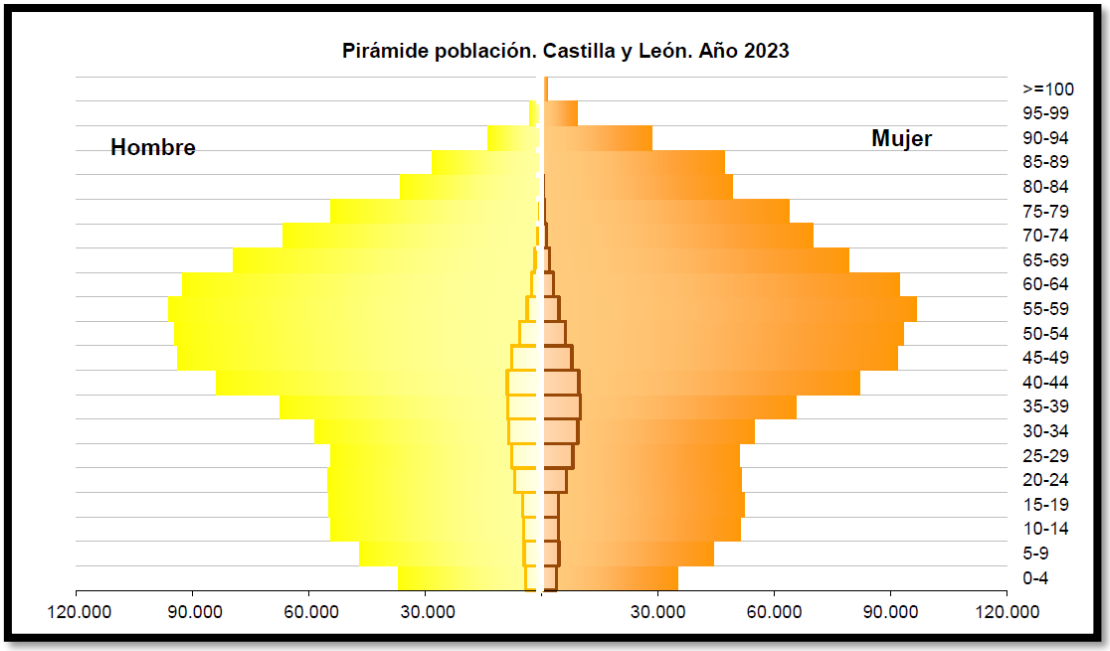


Figura 19. Pirámide poblacional de Castilla y León en 2023. Gráfica obtenida del sitio web de la Junta de Castilla y León.

Si nos centramos en el **índice de envejecimiento**, entendido como la relación entre la población mayor de 65 años y los jóvenes menores de 16 años, podemos ver como la población castellanoleonesa ha ido envejeciendo a lo largo de los últimos quince años alcanzando en 2023 un índice de envejecimiento del 234,5%, lo cual se traduce en la existencia de 234 personas de 65 años o más por cada 100 menores de 16 años. Una vez más, dato muy alejado del 121,65% que presenta la capital o el 94,35% que presenta la Región de Murcia, la comunidad autónoma menos envejecida de nuestro país.

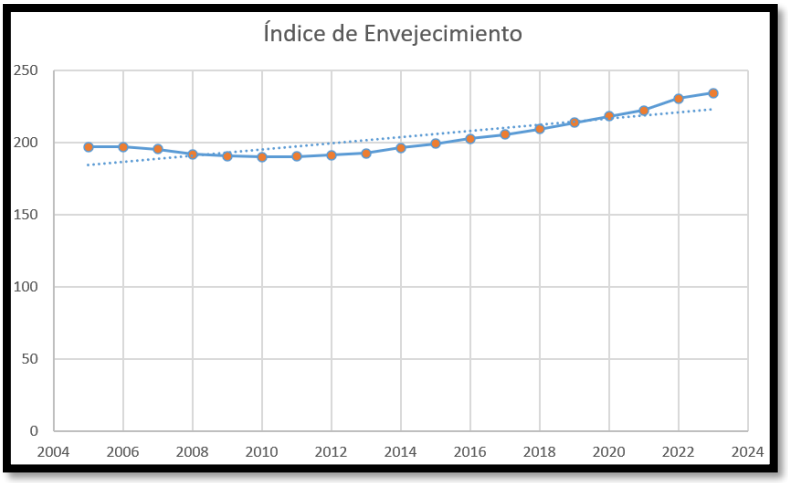


Figura 20. Gráfica lineal representando la evolución del índice de envejecimiento de Castilla y León desde 2005 a 2023.

Estos datos son aún más llamativos si valoramos el **índice de sobreenvejecimiento** que relaciona la proporción de personas de 85 años o más con la proporción de personas menores de 65 años. En Castilla y León se sitúa en el 20,84%, es decir, de cada 100 personas mayores de 65 años, una quinta parte presentan edades muy avanzadas, y este dato prácticamente se ha duplicado en los últimos 15 años.

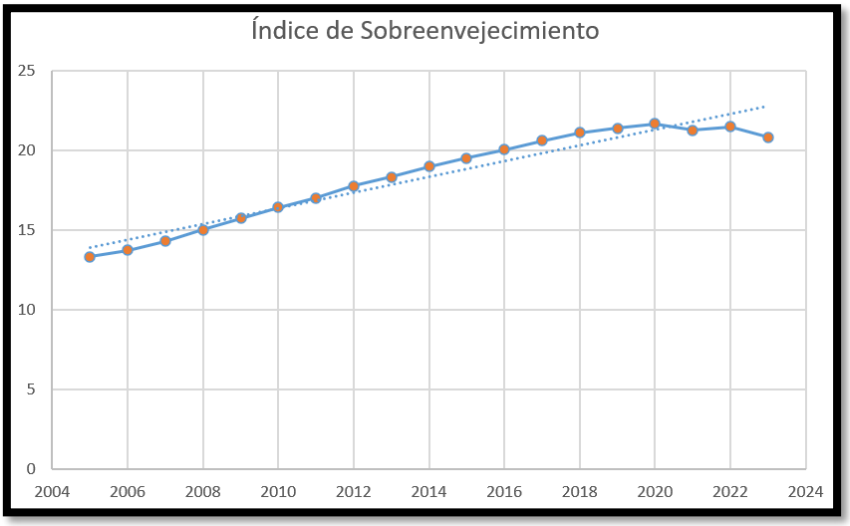


Figura 21. Gráfica lineal representando la evolución del índice de sobreenvejecimiento de Castilla y León desde 2005 a 2023.

Si tenemos en cuenta que la población de Castilla y León a 1 de enero de 2025 es de 2.397.889 habitantes, y que, según los últimos datos ofrecidos por la Consejería de Economía y Hacienda de nuestra comunidad, un 34,23% son mayores de 60 años, nos encontramos con un total de 820.797 personas mayores de 60 años. Aplicando los datos epidemiológicos de hidrocefalia normotensiva idiopática antes citados, podemos estimar que hasta 24.624 personas podrían estar diagnosticadas de esta enfermedad en nuestro medio, con una incidencia de 11 nuevos casos cada año.

Desde el punto de vista de la economía sanitaria, diversos estudios han demostrado que el diagnóstico y el tratamiento adecuado de la HPNi son medidas costo-efectivas [42]. En esta línea, un estudio de 2021 realizado en la población alemana estimó que el coste por vida salvada a los 5 años es de 27.921 euros y el coste por año de vida ganado ajustado a la calidad se sitúa en torno a los 10.000 euros [43], es decir, que nos costaría esta cantidad ofrecerle a un paciente con HPNi un año de vida en perfecta salud. Aunque inicialmente pueda parecer una cantidad elevada, hay que señalar que estos costes son menores que los costes de los cuidados que precisarían los pacientes no tratados ya que, al ser una enfermedad neurodegenerativa y al no existir una alternativa terapéutica a la intervención quirúrgica, los pacientes con HPNi no diagnosticados o sí diagnosticados pero no tratados evolucionarán invariablemente a estados de dependencia motora y/o cognitiva. De hecho, si equiparamos la HPNi no tratada a una enfermedad neurodegenerativa sin tratamiento eficaz como la enfermedad de Alzheimer, nos encontramos que el coste anual de atender a uno de estos apcientes en España oscila entre 24.000 y 31.000 euros, pudiendo llegar a los 50.000 euros anuales si el paciente precisa ser institucionalizado [45].

Tabla 8. Costes de atender a una persona dependiente

COSTES DIRECTOS	COSTES INDIRECTOS
- Fármacos. - Visitas médicas. - Cuidados de enfermería.	- Pérdida de ingresos de los familiares/cuidadores (por reducir actividad laboral para atender al paciente). - Gastos de movilidad. - Gastos de adaptación del hogar.

Siguiendo la línea de eficacia sanitaria, debemos señalar también que no solo es importante diagnosticar y tratar a los pacientes con HPNi sino que las publicaciones recientes demuestran que debemos hacerlo de forma precoz para aumentar el éxito del tratamiento [46]. Así, un estudio prospectivo realizado en Suecia en un total de 102 pacientes con HPNi demostró que el tratamiento precoz (menos de 3 meses) disminuía la mortalidad de los pacientes a los cuatro años del 39,4% al 10,1% (p=0,001) [47]; de la misma manera, otro estudio publicado por el grupo de Osaka en 2022 (83 pacientes) demostró que la cirugía realizada en fases precoces de la enfermedad se traducía en una mejor funcionalidad a los cuatro años, tanto a nivel motor como cognitivo [48].

6.2 El paciente de edad avanzada: foco de atención en el manejo de la HPNi

Como señalábamos en el apartado anterior, el envejecimiento poblacional y el mayor acceso a pruebas de neuroimagen se ha traducido en un mayor número de pacientes con diagnóstico de hidrocefalia a presión normal idiopática. Además, a diferencia de décadas atrás, cuando la edad superior a 65 años constituía un factor de riesgo o a veces hasta una contraindicación para intervenir quirúrgicamente a un paciente, la mejora en

los cuidados del anciano ha permitido que cada vez sean más los pacientes que alcancen edades superiores a los 65 manteniendo una situación funcional y una calidad de vida lo suficientemente buenas para ser considerados candidatos potenciales a una intervención quirúrgica. Es decir, en el mundo occidental y, muy en especial en la población castellanoleonesa, cada vez son más los pacientes con sospecha de HPNi que podrían ser subsidiarios de tratamiento neuroquirúrgico.

Son muchos los artículos científicos en el campo de la neurocirugía que buscan dejar atrás el concepto de edad como factor limitante para indicar una intervención. Así, *Chibbaro et al*. del departamento de neurocirugía del Hospital de Lariboisiere (Paris) publicaron en 2010 un estudio retrospectivo en el que concluían que la edad no debía ser una contraindicación para realizar procedimientos neuroquirúrgicos complejos ya que, en los últimos años, había aumentado el número de pacientes intervenidos con edad superior a 70 años al mismo tiempo que se ha reducido la mortalidad y el tiempo de hospitalización en este grupo etario [(49)].

Siguiendo la misma línea, en una publicación más reciente realizada en 2020 por *Bligh et al*., se confirman los buenos resultados en pacientes mayores de 70 años (tanto a nivel de supervivencia como de funcionalidad) pero destacan que, aunque la edad no sea un criterio de exclusión, es necesario ser más estricto en la valoración previa del paciente sobre todo en el subgrupo de mayores de 80 años donde la supervivencia cae del 86,3% al 79,9% y en los casos de cirugías urgentes, en los que la mortalidad aumenta del 0,8% al 10% ($p<0,001$) [(50)].

Esta problemática relacionada con las cirugías de urgencia en el paciente anciano es uno de los caballos de batalla de los neurocirujanos dedicados al paciente neurocrítico, ya que es en estos casos donde los pacientes de edad avanzada tienen una peor evolución como destaca *Gavrila et al* en su estudio retrospectivo sobre 2999 pacientes mayores de

65 años con traumatismo craneoencefálico [51]. Por ello se han tratado de utilizar diversos índices (índice de Fragilidad, escala de Rankin modificada, índice de comorbilidades de Charlson) [52] que permitan seleccionar mejor a aquellos pacientes ancianos con mayor probabilidad de evolucionar favorablemente tras una intervención neuroquirúrgica.

Estos índices de fragilidad del anciano se han aplicado también en casos de neurocirugía electiva como publicó *Grossman et al.* en relación con los meningiomas intracraneales [53], concluyendo que la resección de meningiomas en el paciente anciano es posible pero la tasa de complicaciones y el pronóstico final vendrán determinados por las comorbilidades previas definidas según el índice de Charlson.

Por lo tanto, dado que la situación actual y la esperable en las próximas décadas nos sitúa en un contexto demográfico en el que cada vez serán más los pacientes ancianos candidatos a una intervención quirúrgica, no debemos olvidar que la edad avanzada está ligada a un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias tanto sistémicas (en especial las descompensaciones cardiacas y respiratorias asociadas a la anestesia general y la enfermedad tromboembólica venosa derivada de una mayor dificultad para reiniciar una movilidad normal) como neuroquirúrgicas (destacando el mayor riesgo de hemorragias cerebrales por la toma de medicación antiagregante o anticoagulante o la mayor fragilidad cutánea que puede favorecer las dehiscencias e infecciones de heridas) y que estás complicaciones van a estar muy ligadas al estado previo el paciente y la cantidad de comorbilidades que presente.

En el caso específico de la hidrocefalia normotensiva idiopática, la edad media de las últimas revisiones publicadas es de 75 años [54,55] y a nivel de eventos adversos destacan la aparición de colecciones subdurales relacionadas con fenómenos de hiperdrenaje, las infecciones y los problemas relacionados con el material implantado (obstrucción o

migración de catéteres) [38,56]. Las complicaciones graves como los hematomas lobares sintomáticos, las perforaciones intestinales o el neumotórax son muy raras y apenas cuantificadas en la literatura. En nuestra serie hemos trabajado con pacientes de entre 60 y 89 años con una media de edad en el subgrupo de los pacientes intervenidos de 76 años, un dato similar al de otras series publicadas hasta la fecha. Las complicaciones detectadas en los pacientes intervenidos fueron el hiperdrenaje (6%) y las infecciones (2%), mientras que aquellos que no fueron operados no presentaron ninguna complicación grave relacionada con el test de infusión destacando un único caso de cefalea secundaria a punción lumbar que se resolvió con reposo en 72 horas. Todos estos datos están en consonancia con los publicados en la literatura científica y, lo más relevante, no difieren a los existentes en menores de 65 años lo cual incide más en la importancia de no desestimar solo por la edad a un paciente con sospecha de HPNi para la realización del estudio diagnóstico ni para la realización de una cirugía de derivación ventrículoperitoneal siempre y cuando parta de una situación basal buena y no presente comorbilidades graves que puedan condicionar el manejo anestésico. En este sentido hay que señalar que *Klinge et al.* del departamento de neurocirugía del Hospital de Rhode Island ha publicado recientemente la utilidad del índice de Charlson en la cirugía de los pacientes con HPNi [57] concluyendo que es un buen predictor de la supervivencia a los 5 años (87% en los pacientes con un índice menor o igual a 5 y 55% en aquellos con un índice mayor a 5) pero que no guarda relación con el grado de mejoría en la marcha, la cognición ni la situación funcional, es decir, según este trabajo, incluso los pacientes con muchas comorbilidades podrían beneficiarse de la implantación de una derivación de líquido cefalorraquídeo. En consonancia con este trabajo, en 2024 el departamento de neurocirugía de Leipzig ha publicado un metaanálisis en el que enfatiza que los pacientes con una mejor situación prequirúrgica, es decir, aquellos con

un mRS menor de 2 y aquellos con sintomatología menos avanzada tienen una mayor supervivencia [58].

Por todo lo dicho anteriormente, teniendo en cuenta el contexto epidemiológico al que nos enfrentamos cuando tratamos pacientes con HPNi, resulta de gran importancia la selección correcta de candidatos a una intervención quirúrgica.

6.3 Dificultad en la selección de pacientes con HPNi candidatos a cirugía

Una vez realizada la valoración clínica del paciente (edad, situación basal, comorbilidades y sintomatología) la dificultad radica en determinar quiénes podrían ser candidatos a una intervención quirúrgica ya que, en la actualidad, no existe una prueba diagnóstica que nos permita seleccionar con máxima fiabilidad a aquellos pacientes que vayan a mejorar con una derivación de LCR. Del mismo modo, tampoco disponemos de ninguna prueba que nos permita descartar con seguridad a un paciente para intervención.

Además, en un alto porcentaje de pacientes con HPNi coexisten otras enfermedades neurodegenerativas que pueden enmascarar el diagnóstico de hidrocefalia y condicionar la evolución y el grado de mejoría esperado tras una intervención quirúrgica. Así, *Shimada et al.* publicaron recientemente una serie de 85 pacientes con HPNi de los cuales un 21% presentaba de forma concomitante parálisis supranuclear progresiva [59]. Otro estudio publicado en 2018 mostró una concomitancia de HPNi y enfermedad de Alzheimer en el 19% de los pacientes [60] y, además, concluyó que los pacientes que presentaban ambas enfermedades no mejoraban tras la implantación de una derivación. En la misma línea, pacientes con enfermedad de Parkinson y HPNi pueden mejorar con una derivación de LCR pero en menor medida que los pacientes que solo presentan

HPNi [61]. Igualmente, para añadir más confusión a la selección de candidatos a cirugía, se ha descrito que los pacientes con Alzheimer y HPNi pueden obtener los mismos resultados después de una punción lumbar evacuadora que los pacientes con HPNi aislada y que hay pacientes con HPNi y Parkinson que no mejoran con el tap test pero pueden mejorar con la cirugía.

Tabla 9. Enfermedades neurodegenerativas que pueden coexistir con la HPNi y su respuesta al tap test y la DVP.

Publicación	**Enfermedad concomitante**	**Respuesta a punción lumbar evacuadora**	**Respuesta a derivación de LCR**
Pomeraniec et al (2016) [60]	Alzheimer	Mejoría de la deambulación y la cognición similar a la obtenida en el grupo de pacientes con solo NPHi	Sin mejoría
Giannini et al. (2023) [61]	Parkinson	Menor mejoría que los pacientes con solo NPHi	Mejoría de la marcha a los 6 meses, aunque en menor medida que los pacientes con solo HPNi.
Ohara et al. (2024) [62] *Shimada et al.* (2025) [59]	Parálisis Supranuclear Progresiva	Mejoría	Mejoría

Esta dificultad en la selección de candidatos quirúrgicos se contrapone a la necesidad de tratar de forma precoz a los pacientes con HPNi ya que, como hemos visto previamente, cuanto menos avanzada esté la sintomatología, existe mayor probabilidad de mejora tras la intervención [24]. Sin embargo, la necesidad de realizar tanto pruebas destinadas a descartar otras comorbilidades neurodegenerativas, como pruebas orientadas a estudiar la dinámica de circulación del LCR que nos permitan determinar mejor la respuesta del paciente a la colocación de una derivación, pueden alargar el proceso diagnóstico-terapéutico.

Teniendo en cuenta la importancia del tratamiento precoz de los pacientes con HPNi y la baja tasa de complicaciones postoperatorias, las guías y protocolos actuales recomiendan tratar a aquellos pacientes con una alta sospecha de HPNi en base a la clínica y los hallazgos radiológicos dejando la realización de pruebas complementarias (test de infusión, punción lumbar evacuadora, drenaje lumbar externo, monitorización de la presión intracraneal) a aquellos casos en los que la sintomatología no es característica y/o las pruebas radiológicas no son concluyentes [31].

En nuestro estudio utilizamos como prueba complementaria inicial el test de infusión ya que nos aporta un mayor número de datos sobre la dinámica de líquido cefalorraquídeo incluyendo la constante de resistencia a la salida de LCR (Rout); sin embargo, la elección de una o varias de estas pruebas depende del protocolo de cada centro teniendo en cuenta la premisa estadística de que las pruebas con alta sensibilidad nos permitirán seleccionar a un mayor número de candidatos con el riesgo de tener más falsos positivos (pacientes que se operen y no experimenten mejoría), mientras que las pruebas con una alta especificidad nos harán ser más exigentes con la selección de candaditos a cirugía asumiendo un mayor número de falsos negativos (pacientes que se desestiman para intervención y podrían haberse beneficiado de la misma). Además, hay que insistir en

que todas estas pruebas presentan un porcentaje importante de falsos negativos y por ello no pueden ser utilizadas de forma aislada para desestimar a un paciente.

6.4 Estudio radiológico de los pacientes con HPNi

Teniendo en cuenta que la tendencia actual promueve la selección de pacientes con HPNi candidatos a intervención quirúrgica únicamente en base a la sintomatología y los hallazgos radiológicos y dado que los síntomas, aunque característicos, no son patognomónicos de esta enfermedad, sino que pueden aparecer en otras muchas enfermedades neurológicas, el estudio detallado de la resonancia magnética ha adquirido gran importancia en los últimos años.

En 2010 se publicó un estudio japonés multicéntrico prospectivo llamado SINPHONI (*Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurlogical Improvement*) [30] que utilizaba un algoritmo diagnóstico basado en la resonancia magnética, de forma que seleccionaba a pacientes candidatos a cirugía si presentaban tres de los hallazgos típicos de la HPNi:

1) Ventriculomegalia definida como un índice de Evans mayor de 0,3.
2) Colapso de los surcos de la convexidad valorado mediante resonancia magnética (cortes coronales de secuencias potenciadas en T1).
3) Aumento desproporcionado del espacio subaracnoideo a nivel de las cisternas basales y las cisuras de Silvio.

Siguiendo un criterio de selección basado en los hallazgos de resonancia magnética, este estudio demostró una respuesta favorable a la cirugía en un 80% de los pacientes. En nuestro trabajo, de los tres parámetros valorados por el estudio SINPHONI, recogimos la presencia o ausencia de colapso de surcos de la convexidad obteniendo una relación

estadísticamente significativa con la respuesta positiva al test de infusión, pero no con la respuesta favorable a la implantación de una derivación ventrículoperitoneal (aunque sí se observó una tendencia no se alcanzó la significación previamente establecida).

Otros parámetros radiológicos estudiados han sido el ángulo calloso y el flujo de líquido cefalorraquídeo a nivel del acueducto de Silvio. El primero de ellos ha demostrado en un metaanálisis realizado en 2021 una alta sensibilidad (91%) y una alta especificidad (93%) para el diagnóstico de hidrocefalia normotensiva idiopática [(63)]. Además, en 2022 *Pyrgelis et al.* publicaron un estudio prospectivo en 45 pacientes con HPNi que demostró que el ángulo calloso también era un buen predictor de los resultados obtenidos en la punción lumbar evacuadora [(64)] de forma que los pacientes con un ángulo calloso más agudo tienen más probabilidad de tener un resultado positivo en el tap test (p=0,036). Un año después, en 2023, el departamento de neurocirugía del Imperial College de Londres publicó un metaanálisis [(65)] que incluía 28 estudios y que concluía que el ángulo calloso y los cambios en la sustancia blanca periventricular eran los únicos parámetros radiológicos que podían predecir una respuesta favorable a la implantación de una derivación ventrículoperitoneal (OR para el ángulo calloso = 1,88).

En lo referente a la circulación de LCR a nivel del acueducto de Silvio, estudios recientes señalan que los pacientes que presentan un flujo hiperdinámico responderían mejor a la derivación ventrículoperitoneal en comparación con los pacientes que presentan un flujo normal o disminuido. Sin embargo, una revisión reciente publicado en 2024 y que incluyó 107 pacientes con HPNi y 82 controles concluyó que el volumen sistólico y la velocidad máxima son útiles para el diagnóstico de HPNi ya que ambos se elevan de forma significativa en comparación con el grupo control, pero su capacidad para predecir la respuesta a una derivación de LCR es todavía cuestionable [(66)].

En lo referente a los cambios en la sustancia blanca periventricular, los resultados son más controvertidos ya que hay autores que no han conseguido demostrar una asociación entre estos cambios y las respuesta a la cirugía [67] (en consonancia con los datos de nuestra serie), mientras que otros como el grupo español de la *Dra. Poca* [68] sí que han encontrado asociación significativa concluyendo que la existencia de lucencias en la sustancia blanca periventricular predice una mayor probabilidad de mejorar en la escala NPH (p=0,002) y en la memoria según la escala de Wechsler (p=0,006). El metaanálisis citado previamente [65] parece que confirma esta asociación, aunque con una OR muy próxima a 1 lo que sugiere que, usado de forma aislada, es un predictor insuficiente.

En lo referente al tamaño ventricular y su capacidad de predecir la respuesta de los pacientes con HPNi a la cirugía derivativa no hay muchos estudios al respecto:

- **Índice de Evans:** los estudios publicados hasta la fecha no han encontrado diferencias significativas en el índice de Evans al comparar pacientes respondedores y pacientes no respondedores [65]. Únicamente un estudio retrospectivo reciente publicado en 2024 (42 pacientes) demuestra una relación estadísticamente significativa entre el índice de Evans y la mejoría de la marcha tras la punción lumbar evacuadora [66].

- **Diámetro de las astas temporales:** existen tres estudios publicados y solo uno de ellos (*Virhammar et al.*) [70] encontró diferencias significativas entre respondedores y no respondedores señalando que astas temporales más grandes se relacionan con una mejor respuesta. Sin embargo, un estudio más reciente [71] concluye que son las astas temporales pequeñas las que predicen una respuesta favorable a la punción lumbar evacuadora (p = 0,031) pero no estudia la respuesta a la cirugía derivativa.

- **Diámetro del tercer ventrículo:** dos estudios publicados no encontraron asociación entre el diámetro del tercer ventrículo y la respuesta a la DVP [67,70].

- **Diámetro del cuarto ventrículo:** solo hay un estudio publicado y no encontró asociación significativa [67].

- **Volumen del sistema ventricular:** en 2006 un grupo holandés publicó un estudio que buscaba relacionar distintos parámetros volumétricos (volumen cerebral total, volumen ventricular total, volumen de LCR) sin encontrar relación con el grado de respuesta a la derivación ventrículoperitoneal [72].

- **Volumen de los ventrículos laterales:** un estudio publicado en 2024 demuestra relación entre el volumen de los ventrículos laterales y la mejoría de la marcha tras realizar una punción lumbar evacuadora, pero no estudia la relación con la respuesta a la cirugía [69].

Nuestros resultados muestran una relación entre el tamaño ventricular (valorado según el índice de Evans, el diámetro del tercer ventrículo y el volumen del tercer ventrículo) y la respuesta a la derivación ventrículoperitoneal (medida con la escala NPH) de forma que los pacientes con ventrículos de menor tamaño tendrían mejor respuesta clínica después de la cirugía.

En el caso del índice de Evans esta relación es estadísticamente significativa ($p = 0,042$) y, como hemos citado previamente, hasta la fecha, no hemos encontrado ningún estudio que haya demostrado esta asociación. En cuanto al diámetro del tercer ventrículo, también alcanzamos la significación estadística al estudiar los primeros 52 pacientes,

pero al completar el estudio (n=99) dicha significación se perdió, aunque sí se mantuvo una tendencia a observar tamaños mayores en el grupo de pacientes no respondedores en comparación con los pacientes respondedores (13,26mm vs. 11,69mm). En lo referente al volumen del tercer ventrículo hay que señalar que también se observaron volúmenes menores en los pacientes con buena respuesta clínica a la implantación de la DVP aunque sin llegar a ser significativa.

Una posible explicación fisiopatológica que explique este hecho podría ser que ventrículos de mayor tamaño traducen un estado más avanzado de la enfermedad y por tanto una peor evolución a pesar del tratamiento.

En esta línea merece la pena mencionar el artículo de *Espay et al.* titulado "La ventriculomegalia como signo precoz de neurodegeneración" [73] en el que expone la hipótesis de que los ventrículos aumentados de tamaño pueden ser un signo de enfermedad neurodegenerativa y que la ausencia de respuesta inmediata o mantenida más allá de tres años sería indicativo de que, junto con la HPN, subyace otra enfermedad neurológica.

Asimismo, si nos centramos en las teorías fisiopatológicas que tratan de explicar el desarrollo de la HPNi, aparecen dos conceptos que podrían relacionarse con los datos obtenidos en este trabajo: la alteración de la compliancia cerebral y la alteración del sistema glinfático.

1) **Compliancia cerebral.** Como explicamos inicialmente, el concepto de compliancia hace referencia a la capacidad de adaptación del encéfalo para tolerar aumentos del volumen intracraneal sin producir grandes incrementos en la presión intracraneal. En el caso de la HPNi, la alteración de la compliancia deriva de la rigidez de las paredes ventriculares que se vuelven

incapaces de amortiguar las ondas de pulsatilidad derivadas del ciclo cardiaco y transmiten de forma anómala esta presión a la sustancia blanca periventricular. Una explicación a los datos obtenidos podría ser que los ventrículos de mayor tamaño han perdido la capacidad de volver a su tamaño original de forma que la presión, aunque no sea elevada, continuará dañando la sustancia blanca periventricular impidiendo la mejoría clínica de los pacientes a pesar de la cirugía realizada. En consonancia con esta hipótesis, podemos citar el artículo de *Neikter et al.* [74] que afirma que los pacientes que mejor responden a la derivación ventrículoperitoneal son aquellos en los que se consigue una mayor disminución del volumen ventricular tras la cirugía.

2) **Sistema glinfático.** La existencia de una circulación de LCR desde el espacio subaracnoideo al espacio intersticial que favorece el aclaramiento de metabolitos tóxicos es la base de la teoría del sistema glinfático. En un artículo reciente publicado por *Wu et al*. [75] se establece una relación indirecta entre la difusión de agua a lo largo de los espacios perivasculares y el tamaño ventricular de forma que, se concluye que el aumento en el tamaño de los ventrículos produce un descenso en la circulación de líquido perivascular. Es decir, otra posible explicación a los datos que hemos obtenido en este trabajo es que cuanto mayor es el tamaño ventricular, mayor es la alteración del sistema glinfático.

Como podemos ver, son muchas las variables radiológicas (obtenidas principalmente con resonancia magnética) que nos pueden ayudar a predecir qué pacientes van a

mejorar después de una derivación de LCR. Sin embargo, a día de hoy el uso de estas variables de forma aislada es insuficiente para la selección de candidatos y por ello se opta por utilizar escalas que combinen diferentes parámetros radiológicos al mismo tiempo. Un ejemplo es la DESH score publicada por *Shinoda et al.* en 2017 [(76)] y que incluye el índice de Evans, el aumento de las cisuras de Silvio, la disminución de los surcos de la convexidad, la agudización del ángulo calloso y la dilatación focal de surcos. El aumento en la puntuación en esta escala está relacionado de forma significativa con la mejoría postquirúrgica en la escala NPH, la marcha y los resultados de la prueba miniMental de deterioro cognitivo.

Sin embargo, en una validación reciente de la DESH score se concluye que, aunque es cierto que valores bajos se relacionan con una peor respuesta a la cirugía derivativa, tampoco es un criterio suficiente para desestimar a un paciente [(77)].

Lo mismo sucede con otra de las escalas recientemente popularizadas, la Radscale [(71)], que combina el ángulo calloso, el índice de Evans, la dilatación de las cisuras de Silvio, el colapso de los surcos de la convexidad, el diámetro de las astas temporales, las lesiones en la sustancia blanca periventricular y la dilatación focal de surcos. Los pacientes respondedores a derivación muestran valores más altos en esta escala ($p = 0,02$) pero el área bajo la curva obtenida no es muy alta (0,66) por lo que se considera que, de forma aislada, no tiene un gran poder de discriminación [(78)].

Tabla 10. Escalas radiológicas utilizadas para predecir la respuesta favorable a cirugía.

RADSCALE	
GRADO	**DEFINICIÓN**
Índice de Evans	
0	≤ 0,25
1	0,26- 0,3
2	> 0,3
Colapso surcos de la convexidad	
0	Normal
1	A nivel parafalcino
2	Todo el vértex
Cisuras de Silvio	
0	Normales
1	Dilatadas
Dilatación focal de surcos	
0	Ausente
1	Presente
Diámetro astas temporales	
0	< 4 mm
1	4- 6 mm
2	≥ 6 mm
Ángulo calloso	
0	> 90º
1	90- 61º
2	≤ 60º
Lesiones periventriculares	
0	Ausente
1	Casquetes en astas frontales
2	Áreas confluentes

DESH SCORE	
GRADO	**DEFINICIÓN**
Índice de Evans	
0	≤ 0,3
1	0,31- 0,35
2	> 0,35
Ángulo calloso	
0	≥ 100º
1	90- 99º
2	< 90ª
Cisura de Silvio	
0	Normal o estrecha
1	Dilatación ligera o unilateral
2	Dilatación bilateral
Colapso surcos de la convexidad	
0	Normal o más anchos de lo normal
1	Compresión ligera
2	Compresión llamativa
Dilatación focal de surcos	
0	No
1	Una
2	Dos o más

6.5 Estudio genético de los pacientes con HPNi

En la última década se han descrito diversas alteraciones genéticas en pacientes con HPNi. La mayoría de estas alteraciones se han detectado en el propio gen o en la proximidad de este y son principalmente genes relacionados con la barrera hematoencefálica, la motilidad de los cilios, el epéndimo y procesos de neuroinflamación y neurodegeneración [79,80].

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) buscan identificar variantes genómicas (polimorfismos de un solo nucleótido o SNP) asociadas con una enfermedad o rasgo. El primer GWAS se publicó en 2005 relacionado con la degeneración macular asociada a la edad [81] y, desde entonces, se han publicado más de 4500 artículos sobre esta técnica y se han identificado más de 55000 loci relacionados con casi 5000 enfermedades y rasgos. El primer GWAS que busca identificar variantes genómicas en los pacientes con hidrocefalia a presión normal ha sido publicado en septiembre de 2024 [82], se ha realizado en una cohorte de 452.613 finlandeses (1522 con HPN y 451091 sanos) y ha identificado seis loci asociados a la enfermedad, cuatro de ellos asociados a la hidrocefalia a presión normal idiopática: rs7962263, rs798511, rs10828247 y rs56023709.

El loci rs7962263 se localiza en el cromosoma 12 y está próximo al gen *SLCO1A2* que codifica un transportador de membrana denominado OATP1A2 que, a nivel cerebral, se localiza en el endotelio microvascular, por lo que se le atribuye un papel importante en la barrera hematoencefálica. También se ha localizado esta proteína a nivel de la membrana apical de los plexos coroideos y parece que tiene un papel importante en el aclaramiento de aniones del LCR. Como curiosidad, las variaciones alélicas en el gen SLCO1A2 también se han descrito en la parálisis supranuclear progresiva, una de las

enfermedades neurodegenerativas que, como citamos previamente, puede coexistir o solaparse con la hidrocefalia normotensiva.

El loci rs798511 se localiza en el cromosoma 7 y está próximo a los genes AMZ1 y GNA12 que codifican una metalopeptidasa y una proteína G respectivamente. En este último caso, el GNA12 estaría implicado en la activación de diferentes cascadas de señalización intracelular, una de las cuales parece estar implicada en la angiogénesis a nivel periventricular de forma que, la alteración de esta vía en roedores produce alteraciones vasculares en esta región y ventriculomegalia.

Los loci rs10828247 y rs56023709 están próximos a los genes MLLT10 (cromosoma 10) y *C16orf95* (cromosoma 16) respectivamente y su función exacta a nivel cerebral todavía no está del todo aclarada, aunque de forma particular el segundo ha sido también descrito en un GWAS sobre enfermedad de Alzheimer y podría tener relación con los niveles de proteína tau.

En nuestro trabajo hemos estudiado polimorfismos de nucleótido único relacionados con la acuaporina 4 y el colágeno XVIII. El papel de la acuaporina 4 en la circulación de LCR y en la fisiopatología de la hidrocefalia ha adquirido gran importancia en las últimas dos décadas. La localización de este canal de membrana en distintos puntos de la barrera hematoencefálica y en especial, a nivel de las terminaciones astrocitarias que delimitan los espacios perivasculares le ha otorgado un papel central en el estudio del sistema glinfático. En esta línea, *Hasan- Olive et al.* de la Universidad de Oslo publicaron un trabajo en 2019 basado en biopsias cerebrales de treinta pacientes con HPNi. El estudio mediante microscopio electrónico de las muestras demostró una reducción significativa de la expresión de acuaporina 4 en las terminaciones astrocitarias alrededor de la microvasculatura [(21)].

Años atrás, *Li et al.* demostraron que en los roedores a los que se inhibe la expresión de acuaporina 4 se produce una alteración de la integridad ependimaria y un aumento del volumen de líquido cerebral [83]. Por su parte, *Tourdias et al.* publicaron un estudio experimental también en roedores en los que demostraron que el desarrollo de procesos inflamatorios a nivel ventricular parece correlacionarse con el aumento de la expresión de acuaporina 4 a nivel astrocitario, es decir, este canal de membrana se sobreexpresaría como mecanismo protector para favorecer el aclaramiento de líquido y sustancias inflamatorias [84].

En 2020 se publicó una revisión sistemática sobre el papel de las acuaporinas en el desarrollo de hidrocefalia [23]. Esta revisión incluyó 40 artículos y concluyó que los pacientes con hidrocefalia tienen una mayor expresión de acuaporina 4 excepto los pacientes con HPNi que presentan un descenso en la expresión de este canal de agua, lo que resalta la importancia de esta proteína en el correcto funcionamiento del sistema glinfático.

En la literatura científica hemos encontrado trabajos que relacionan polimorfismos del gen de la acuaporina 4 en distintas situaciones patológicas como la enfermedad de Parkinson (rs162009) [85], la enfermedad de Alzheimer (rs72878794 y rs151244) [86], la leucoaraiosis (rs2075575) [87] o el edema en situaciones de isquemia (rs9951307) [88]. Sin embargo, todavía no se han descrito polimorfismos de este gen que pudieran estar relacionados con la hidrocefalia a presión normal idiopática y, en nuestro trabajo, el SNP estudiado (rs3763043) no ha demostrado tampoco una asociación significativa. Hasta la fecha, este SNP sí ha demostrado asociación con el riesgo de hemorragia cerebral, la neuromielitis óptica, la esquizofrenia y el deterioro cognitivo acelerado en la enfermedad de Alzheimer [89-92].

En lo referente al colágeno XVIII debemos destacar que su papel en la fisiopatología de la hidrocefalia ha sido muy poco estudiado y únicamente disponemos de dos trabajos que relacionan las mutaciones en esta proteína con el desarrollo de hidrocefalia aguda en el contexto del llamado síndrome de Knobloch [18,19]. Sí se ha estudiado más su importancia en los traumatismos craneoencefálicos y raquimedulares donde diversos estudios han demostrado un aumento en su expresión, probablemente por su efecto antiangiogénico que ayudaría a frenar la proliferación vascular estimulada por los fenómenos de hipoxia postraumática [93-95].

La localización del colágeno XVIII a nivel de la membrana basal endotelial ha dado lugar a una publicación reciente en la que se relaciona esta proteína con la enfermedad cerebral de pequeño vaso [96]. En este trabajo, en los ratones a los que se inhibía la expresión de este subtipo de colágeno se producía una remodelación de la matriz extracelular que originaba un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Además, los investigadores llevaron a cabo autopsias de pacientes hipertensos y demostraron la importancia del colágeno XVIII en la remodelación vascular que se produce en la arteriopatía hipertensiva cerebral destacando que en las arterias dañadas por la hipertensión existe una menor expresión de este colágeno. De forma particular, en nuestro trabajo observamos una mayor proporción de pacientes hipertensos en el subgrupo que obtuvo un test de infusión positivo lo cual apoya la hipótesis de que la alteración de la microvasculatura cerebral, característica de los pacientes de edad avanzada, sería un factor predisponente para el desarrollo de HPNi ya que alteraría la pulsatilidad normal, enlenteciendo el flujo de LCR en el espacio subaracnoideo y perivascular.

Existen publicaciones que relacionan distintos polimorfismos del colágeno XVIII con patologías como el prolapso de órganos pélvicos, el osteosarcoma, el adenocarcinoma

colorrectal o la miopía [97-99]. Sin embargo, a día de hoy no hay estudios publicados sobre la relación con la HPNi. En nuestro trabajo estudiamos dos polimorfismos del colágeno XVIII (rs7499 y rs2183589) sin poder demostrar diferencias significativas entre nuestra cohorte de pacientes con HPNi y los controles sanos. Hasta la fecha el polimorfismo rs7499 sí ha demostrado relación con la respuesta a metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B [100-101].

Finalmente hay que desatacar que los tres polimorfismos estudiados en nuestro trabajo y los cuatro que demostraron relación con la HPNi en el GWAS realizado en la población finlandesa se localizan en zonas del genoma no codificante, es decir, secuencias de ADN que no contienen información para codificar proteínas lo cual subraya la importancia de conocer en detalle todos los factores que influyen en la regulación de un gen determinado.

6.6 Perspectivas de futuro

No cabe duda de que la HPNi constituye una enfermedad con una fisiopatología compleja y con una carencia importante de criterios claros para la selección de pacientes candidatos a intervención quirúrgica, lo cual ha llevado a una gran variabilidad en el manejo de estos pacientes con la consiguiente obtención de resultados muy ambiguos. De esta forma, los protocolos que se basan únicamente en criterios clínicos para elegir pacientes candidatos a cirugía han dado lugar a un porcentaje nada despreciable de pacientes que se han intervenido sin obtener mejoría o pacientes en los que la mejoría ha sido muy autolimitada. Esta dudosa tasa de éxito ha permitido el desarrollo de corrientes neurológicas que abogan por no operar más pacientes con sospecha de HPNi

o incluso el desarrollo de teorías poco fundamentadas que ponen en duda la existencia de esta entidad clínica [102,103].

En el lado opuesto, los protocolos que se han basado en una única prueba complementaria para decidir si el paciente es o no subsidiario de intervención han propiciado que muchos pacientes que podían haberse beneficiado de una derivación de LCR hayan sido descartados de forma incorrecta ya que, como hemos visto a lo largo del trabajo, ninguna de las pruebas ni parámetros existentes en la actualidad tiene la sensibilidad y especificidad suficiente para desestimar a un paciente de forma definitiva.

Por todo ello resulta de gran importancia estudiar a los pacientes con sospecha de HPNi de forma minuciosa incluyendo en nuestra valoración distintos parámetros que nos permitan elegir a los candidatos con mayor probabilidad de éxito tras la cirugía. Sin embargo, no debemos olvidar que estamos trabajando con un subgrupo poblacional de edad avanzada lo cual nos obliga a prestar atención a las comorbilidades previas y, sobre todo, a tratar de utilizar el menor número de pruebas invasivas necesarias.

En consonancia con todo lo anterior serán de gran utilidad en el futuro próximo el estudio genético y la inteligencia artificial. El primero de ellos se basa en encontrar aquellas variaciones genéticas, no solo que predispongan al desarrollo de la HPNi, si no que sean capaces de discriminar aquellos pacientes que se beneficiarán del tratamiento quirúrgico. En este apartado, nuestro trabajo presenta como principal limitación el tamaño muestral y el número de polimorfismos estudiados; sin embargo, es de esperar que en los próximos años se realizarán estudios mayores (de la envergadura del GWAS realizado en la población finlandesa) que permitan encontrar variaciones genéticas relacionadas con la HPNi de forma que, podamos determinar qué pacientes se beneficiarán de una derivación de LCR únicamente realizando un análisis de sangre periférica.

En cuanto a la inteligencia artificial, que en los últimos cinco años ha irrumpido con fuerza en la vida diaria en general y en el ámbito médico en particular, es de esperar que se desarrollarán software de *aprendizaje profundo* que nos permitirán manejar esa gran cantidad de parámetros clínicos, radiológicos, fisiológicos y genéticos relacionados con la respuesta favorable al tratamiento de la hidrocefalia normotensiva y con el desarrollo de complicaciones derivadas de este tratamiento.

7. CONCLUSIONES

1. Tanto el aumento del tamaño ventricular global, valorado mediante el índice de Evans, como el tamaño del tercer ventrículo valorado mediante el diámetro y el volumen se relacionan de forma directa con la evolución postquirúrgica de los pacientes con HPNi.

2. La alta correlación observada entre diámetro y volumen del tercer ventrículo nos permite utilizar el primer parámetro por su mayor facilidad para calcularlo en la práctica habitual.

3. La hipertensión arterial se relaciona con mayor probabilidad de obtener un resultado positivo en el test de infusión y con mayor riesgo de presentar enfermedad de pequeño vaso avanzada (grados 2 y 3 de Fazekas).

4. Aunque el estudio de los polimorfismos de la acuaporina 4 y el colágeno XVIII no ha arrojado resultados significativos, no debemos olvidar que estás proteínas parecen estar muy implicadas en la fisiopatología de la enfermedad y, por tanto, estudios de mayor envergadura (mayor tamaño muestral y más polimorfismos analizados) pueden ofrecer resultados favorables.

5. El estudio detallado de la radiología cerebral y las variabilidades genéticas permitirán en el futuro un diagnóstico de la hidrocefalia normotensiva menos invasivo y una mejor selección de candidatos a tratamiento quirúrgico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gavrilov GV, Gaydar BV, Svistov DV, Korovin AE, Samarcev IN, Churilov LP, et al. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Hakim-Adams Syndrome): Clinical Symptoms, Diagnosis and Treatment. Psychiatr Danub. 2019 Dec;31(Suppl 5):737–44.

2. Hakim CA, Hakim R, Hakim S. Normal-pressure hydrocephalus. Neurosurg Clin N Am. 2001 Oct;12(4):761–73.

3. Pedro MKF, Silva JFC da, Rocha SFB da, Germiniani FMB, Ramina R, Teive HAG, et al. Salomón Hakim: the man behind normal pressure hydrocephalus. Arq Neuropsiquiatr. 2019;77(10):746–8.

4. Wallenstein MB, McKhann GM. Salomón Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2010 Jul;67(1):155–9.

5. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. Thieme; 2016. 1661 p.403-10.

6. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. Fluids Barriers CNS. 2014;11:10.

7. Yamada S, Mase M. Cerebrospinal Fluid Production and Absorption and Ventricular Enlargement Mechanisms in Hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo). 2023 Apr 15;63(4):141–51.

8. Oresković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. Brain Res Rev. 2010 Sep 24;64(2):241–62.

9. Proulx ST. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. Cell Mol Life Sci. 2021 Mar;78(6):2429–57.

10. Yamada S, Ishikawa M, Nozaki K. Exploring mechanisms of ventricular enlargement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a role of cerebrospinal fluid dynamics and motile cilia. Fluids Barriers CNS. 2021 Apr 19;18(1):20.

11. Mani R, Basem J, Yang L, Fiore S, Djuric P, Egnor M. Review of theories into the pathogenesis of normal pressure hydrocephalus. BMJ Neurol Open. 2024;6(2):e000804.

12. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. J Neurosci. 2013 Nov 13;33(46):18190–9.

13. Nakada T, Kwee IL. Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. Neuroscientist. 2019 Apr;25(2):155–66.

14. Agre P. The aquaporin water channels. Proc Am Thorac Soc. 2006;3(1):5–13.

15. Ammar A, Abbas F, Al Issawi W, Fakhro F, Batarfi L, Hendam A, et al. Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Syndrome: Is It Understood? The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory (CiNPHT). In: Ammar A, editor. Hydrocephalus: What do we know? And what do we still not know? [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 67–82.

16. Román GC, Jackson RE, Fung SH, Zhang YJ, Verma AK. Sleep-Disordered Breathing and Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Recent Pathophysiological Advances. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019 May 29;19(7):39.

17. Eide PK, Hansson HA. Blood-brain barrier leakage of blood proteins in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Brain Res. 2020 Jan 15;1727:146547.

18. Marneros AG, Olsen BR. Physiological role of collagen XVIII and endostatin. FASEB J. 2005 May;19(7):716–28.

19. Utriainen A, Sormunen R, Kettunen M, Carvalhaes LS, Sajanti E, Eklund L, et al. Structurally altered basement membranes and hydrocephalus in a type XVIII collagen deficient mouse line. Hum Mol Genet. 2004 Sep 15;13(18):2089–99.

20. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Carmona-Calero EM, Abreu-Gonzalez P, Lecuona M, Brage L, et al. Cerebrospinal fluid levels of tumor necrosis factor alpha and aquaporin 1 in patients with mild cognitive impairment and idiopathic normal pressure hydrocephalus. Clin Neurol Neurosurg. 2016 Jul;146:76–81.

21. Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson HA, Nagelhus EA, Eide PK. Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Glia. 2019 Jan;67(1):91–100.

22. Eide PK, Hansson HA. Astrogliosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018 Aug;44(5):474–90.

23. De Laurentis C, Cristaldi P, Arighi A, Cavandoli C, Trezza A, Sganzerla EP, et al. Role of aquaporins in hydrocephalus: what do we know and where do we stand? A systematic review. J Neurol. 2021 Nov;268(11):4078–94.

24. Saldarriaga-Cantillo A, Yepes-Gaviria V, Rivas JC. Normal pressure hydrocephalus: Diagnostic delay. Biomedica. 2020 Dec 2;40(4):656–63.

25. Martín-Láez R, Vázquez-Barquero A. [Long-term prognosis of idiopathic chronic adult hydrocephalus: I. The University Hospital Marqués de Valdecilla diagnostic and therapeutic protocol]. Neurocirugia (Astur). 2017;28(3):141–56.

26. Graff-Radford NR, Jones DT. Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (Minneap Minn). 2019 Feb;25(1):165–86.

27. Kim MJ, Seo SW, Lee KM, Kim ST, Lee JI, Nam DH, et al. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Sep;32(8):1496–503.

28. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. Dtsch Arztebl Int. 2012 Jan;109(1–2):15–25.

29. Damasceno BP. Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. Dement Neuropsychol. 2015;9(4):350–5.

30. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N, Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res. 2010 Oct 31;7:18.

31. Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo). 2021 Feb 15;61(2):63–97.

32. Hussey F, Schanzer B, Katzman R. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. II. Clinical studies. Neurology. 1970 Jul;20(7):665–80.

33. Otero Rodríguez Á, Arandia Guzmán DÁ, García Martín A, Torres Carretero L, Garrido Ruiz A, Sousa Casasnovas P, et al. Prognostic value of the pulse pressure amplitudes, time to reach the plateau and the slope obtained in the lumbar infusion test

for the study of idiophatic normal pressure hydrocephalus. Neurocirugia (Astur : Engl Ed). 2022;33(3):120–9.

34. Otero-Rodriguez A, Arandia-Guzman DA, Pascual-Argente D, Ruiz-Martin L, de Oca JCRM, Garcia-Martin A, et al. Slope until reaching the plateau: a new predictor of valve response obtained by lumbar infusion test for idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien). 2023 Sep;165(9):2533–9.

35. Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2015 Dec 8;85(23):2063–71.

36. Tipton PW, Elder BD, Cogswell PM, Graff-Radford N. Normal pressure hydrocephalus, or Hakim syndrome: review and update. Neurol Neurochir Pol. 2024;58(1):8–20.

37. Mahr CV, Dengl M, Nestler U, Reiss-Zimmermann M, Eichner G, Preuß M, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: diagnostic and predictive value of clinical testing, lumbar drainage, and CSF dynamics. J Neurosurg. 2016 Sep;125(3):591–7.

38. Feletti A, d'Avella D, Wikkelsø C, Klinge P, Hellström P, Tans J, et al. Ventriculoperitoneal Shunt Complications in the European Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Multicenter Study. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2019 Jul 1;17(1):97–102.

39. Malek AM, Beneduce BM, Heilman CB. Endovascular Shunting for Communicating Hydrocephalus Using a Biologically Inspired Transdural Cerebrospinal Fluid Valved eShunt® Implant. Neurosurg Clin N Am. 2024 Jul;35(3):379–87.

40. Sohail A, Bajwa MH, Virani QUA, Tariq A, Hussain N, Shamim SM. Is endoscopic third ventriculostomy a viable treatment option for normal pressure hydrocephalus? A systematic review. Surg Neurol Int. 2024;15:154.

41. Sorteberg A, Eide PK, Fremming AD. A prospective study on the clinical effect of surgical treatment of normal pressure hydrocephalus: the value of hydrodynamic evaluation. Br J Neurosurg. 2004 Apr;18(2):149–57.

42. Andrén K, Tullberg M. Adult Hydrocephalus: Natural History, Clinical Outcomes, Quality of Life, and Health Economics. Neurosurg Clin N Am. 2025 Apr;36(2):171–81.

43. Tinelli M, Guldemond N, Kehler U. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: the cost-effectiveness of delivering timely and adequate treatment in Germany. Eur J Neurol. 2021 Feb;28(2):681–90.

44. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. Stroke. 2001 Jun;32(6):1318–22.

45. Akerborg Ö, Lang A, Wimo A, Sköldunger A, Fratiglioni L, Gaudig M, et al. Cost of Dementia and Its Correlation With Dependence. J Aging Health. 2016 Dec;28(8):1448–64.

46. Chidiac C, Sundström N, Tullberg M, Arvidsson L, Olivecrona M. Waiting time for surgery influences the outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus - a population-based study. Acta Neurochir (Wien). 2022 Feb;164(2):469–78.

47. Andrén K, Wikkelsø C, Hellström P, Tullberg M, Jaraj D. Early shunt surgery improves survival in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Eur J Neurol. 2021 Apr;28(4):1153–9.

48. Kajimoto Y, Kameda M, Kambara A, Kuroda K, Tsuji S, Nikaido Y, et al. Impact of Early Intervention for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Long-Term Prognosis in Prodromal Phase. Front Neurol. 2022;13:866352.

49. Chibbaro S, Di Rocco F, Makiese O, Mirone G, Marsella M, Lukaszewicz AC, et al. Neurosurgery and elderly: analysis through the years. Neurosurg Rev. 2010 Apr;34(2):229–34.

50. Bligh ER, Sinha P, Smith D, Al-Tamimi YZ. Thirty-Day Mortality and Survival in Elderly Patients Undergoing Neurosurgery. World Neurosurg. 2020 Jan;133:e646–52.

51. Gavrila Laic RA, Bogaert L, Vander Sloten J, Depreitere B. Functional outcome, dependency and well-being after traumatic brain injury in the elderly population: A systematic review and meta-analysis. Brain Spine. 2021;1:100849.

52. Rawanduzy C, McIntyre MK, Afridi A, Honig J, Halabi M, Hehir J, et al. The Effect of Frailty and Patient Comorbidities on Outcomes After Acute Subdural Hemorrhage: A Preliminary Analysis. World Neurosurg. 2020 Nov;143:e285–93.

53. Grossman R, Mukherjee D, Chang DC, Bennett R, Brem H, Olivi A, et al. Preoperative charlson comorbidity score predicts postoperative outcomes among older intracranial meningioma patients. World Neurosurg. 2011 Feb;75(2):279–85.

54. Pearce RKB, Gontsarova A, Richardson D, Methley AM, Watt HC, Tsang K, et al. Shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Aug 6;8(8):CD014923.

55. Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. Dement Neuropsychol. 2019;13(2):133–43.

56. Kelbert J, Nosova K, Kern A, Russell R, Pico A, Mamaril-Davis J, et al. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Shunt Complications per Valve Type: A Meta-Analysis of Proportions. World Neurosurg. 2025 Feb;194:123450.

57. Klinge PM, Ma KL, Leary OP, Sastry RA, Sayied S, Venegas O, et al. Charlson comorbidity index applied to shunted idiopathic normal pressure hydrocephalus. Sci Rep. 2023 Mar 29;13(1):5111.

58. Wach J, Güresir A, Güresir E, Vychopen M. Survival After Shunt Therapy in Normal-Pressure Hydrocephalus: A Meta-Analysis of 1614 Patients. Neurol Int. 2024 Nov 11;16(6):1438–50.

59. Shimada T, Sakurai A, Niiyama S, Kawamura K, Nakajima M, Okuzumi A, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus concomitant with progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord. 2025 Mar;132:107273.

60. Pomeraniec IJ, Bond AE, Lopes MB, Jane JA. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. J Neurosurg. 2016 Feb;124(2):382–8.

61. Giannini G, Jusue-Torres I, Mantovani P, Mazza L, Pirina A, Valsecchi N, et al. INPH and parkinsonism: A positive shunt response with a negative tap test. Front Neurol. 2023;14:1150258.

62. Ohara M, Hattori T, Chen Q, Shimano K, Hirata K, Matsui M, et al. Is there a spinal tap responder in progressive supranuclear palsy? The first prospective study. J Neurol. 2024 Jul;271(7):4473–84.

63. Park HY, Kim M, Suh CH, Lee DH, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance and interobserver agreement of the callosal angle and Evans' index in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2021 Jul;31(7):5300–11.

64. Pyrgelis ES, Paraskevas GP, Constantinides VC, Boufidou F, Velonakis G, Stefanis L, et al. Callosal Angle Sub-Score of the Radscale in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Is Associated with Positive Tap Test Response. J Clin Med. 2022 May 20;11(10):2898.

65. Thavarajasingam SG, El-Khatib M, Vemulapalli K, Iradukunda HAS, K SV, Borchert R, et al. Radiological predictors of shunt response in the diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. Acta Neurochir (Wien). 2023 Feb;165(2):369–419.

66. Whitley H, Skalický P, Zazay A, Bubeníková A, Bradáč O. Volumes and velocities: Meta-analysis of PC-MRI studies in normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien). 2024 Nov 19;166(1):463.

67. Agerskov S, Wallin M, Hellström P, Ziegelitz D, Wikkelsö C, Tullberg M. Absence of Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus, a Sharp Callosal Angle, or Other Morphologic MRI Markers Should Not Be Used to Exclude Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus from Shunt Surgery. AJNR Am J Neuroradiol. 2019 Jan;40(1):74–9.

68. Poca MA, Mataró M, Del Mar Matarín M, Arikan F, Junqué C, Sahuquillo J. Is the placement of shunts in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus worth the risk? Results of a study based on continuous monitoring of intracranial pressure. J Neurosurg. 2004 May;100(5):855–66.

69. Rohatgi S, Dua A, Diociasi A, Buch K, Avesta A, Ford J, et al. Correlating Evans Index, Callosal Angle, and Lateral Ventricle Volume With Gait Response Outcomes in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Diagnosis. J Comput Assist Tomogr. 2024 Oct 1;48(5):814–8.

70. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM. Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Dec;35(12):2311–8.

71. Laticevschi T, Lingenberg A, Armand S, Griffa A, Assal F, Allali G. Can the radiological scale "iNPH Radscale" predict tap test response in idiopathic normal pressure hydrocephalus? J Neurol Sci. 2021 Jan 15;420:117239.

72. Palm WM, Walchenbach R, Bruinsma B, Admiraal-Behloul F, Middelkoop H a. M, Launer LJ, et al. Intracranial compartment volumes in normal pressure hydrocephalus: volumetric assessment versus outcome. AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Jan;27(1):76–9.

73. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. Ann Neurol. 2017 Oct;82(4):503–13.

74. Neikter J, Agerskov S, Hellström P, Tullberg M, Starck G, Ziegelitz D, et al. Ventricular Volume Is More Strongly Associated with Clinical Improvement Than the Evans Index after Shunting in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 Jul;41(7):1187–92.

75. Wu Q, Chen J, Yang X, Zhang X, He W, Xia J. Associations of ventriculomegaly and white matter hyperintensities with glymphatic dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Eur Radiol. 2025 Jan 21; Online ahead of print.

76. Shinoda N, Hirai O, Hori S, Mikami K, Bando T, Shimo D, et al. Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research. J Neurosurg. 2017 Dec;127(6):1436–42.

77. Jóhannsdóttir AM, Pedersen CB, Munthe S, Poulsen FR, Jóhannsson B. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Validation of the DESH score as a prognostic tool for shunt surgery response. Clin Neurol Neurosurg. 2024 Jun;241:108295.

78. Carlsen JF, Backlund ADL, Mardal CA, Taudorf S, Holst AV, Munch TN, et al. Can Shunt Response in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Be Predicted from Preoperative Brain Imaging? A Retrospective Study of the Diagnostic Use of the Normal Pressure Hydrocephalus Radscale in 119 Patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2022 Feb;43(2):223–9.

79. Piccinin CC, Anis S, Yu JRT, Salles PA, Chaparro-Solano HM, Kundrick A, et al. Genetic Risk Factors in Normal Pressure Hydrocephalus: What We Know and What Is Next. Mov Disord. 2025 Apr 23; Online ahead of print.

80. Mehta NH, Maury EA, Buller Z, Duy PQ, Fortes C, Alper SL, et al. Genetics and molecular pathophysiology of normal pressure hydrocephalus. J Neurosurg. 2025 Feb 1;142(2):346–52.

81. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):385–9.

82. Räsänen J, Heikkinen S, Mäklin K, Lipponen A, Kuulasmaa T, Mehtonen J, et al. Risk Variants Associated With Normal Pressure Hydrocephalus: Genome-Wide Association Study in the FinnGen Cohort. Neurology. 2024 Sep 10;103(5):e209694.

83. Li X, Kong H, Wu W, Xiao M, Sun X, Hu G. Aquaporin-4 maintains ependymal integrity in adult mice. Neuroscience. 2009 Aug 4;162(1):67–77.

84. Tourdias T, Dragonu I, Fushimi Y, Deloire MSA, Boiziau C, Brochet B, et al. Aquaporin 4 correlates with apparent diffusion coefficient and hydrocephalus severity in the rat brain: a combined MRI-histological study. Neuroimage. 2009 Aug 15;47(2):659–66.

85. Fang Y, Dai S, Jin C, Si X, Gu L, Song Z, et al. Aquaporin-4 Polymorphisms Are Associated With Cognitive Performance in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2021;13:740491.

86. Chandra A, Farrell C, Wilson H, Dervenoulas G, De Natale ER, Politis M, et al. Aquaporin-4 polymorphisms predict amyloid burden and clinical outcome in the Alzheimer's disease spectrum. Neurobiol Aging. 2021 Jan;97:1–9.

87. 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):1199–206.

88. Kleffner I, Bungeroth M, Schiffbauer H, Schäbitz WR, Ringelstein EB, Kuhlenbäumer G. The role of aquaporin-4 polymorphisms in the development of brain edema after middle cerebral artery occlusion. Stroke. 2008 Apr;39(4):1333–5.

89. Dardiotis E, Siokas V, Marogianni C, Aloizou AM, Sokratous M, Paterakis K, et al. AQP4 tag SNPs in patients with intracerebral hemorrhage in Greek and Polish population. Neurosci Lett. 2019 Mar 23;696:156–61.

90. Wei Q, Yanyu C, Rui L, Caixia L, Youming L, Jianhua H, et al. Human aquaporin 4 gene polymorphisms in Chinese patients with neuromyelitis optica. J Neuroimmunol. 2014 Sep 15;274(1–2):192–6.

91. 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.

92. Burfeind KG, Murchison CF, Westaway SK, Simon MJ, Erten-Lyons D, Kaye JA, et al. The effects of noncoding aquaporin-4 single-nucleotide polymorphisms on cognition and functional progression of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y). 2017 Sep;3(3):348–59.

93. Chen H, Xue LX, Cao HL, Chen SW, Guo Y, Gao WW, et al. Endostatin/collagen XVIII is increased in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. Biomed Res Int. 2013;2013:402375.

94. Deininger MH, Meyermann R, Schluesener HJ. Endostatin/collagen XVIII accumulates in patients with traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2006 Jul;23(7):1103–10.

95. Mueller CA, Conrad S, Schluesener HJ, Pietsch T, Schwab JM. Spinal cord injury-induced expression of the antiangiogenic endostatin/collagen XVIII in areas of vascular remodelling. J Neurosurg Spine. 2007 Aug;7(2):205–14.

96. Khoshneviszadeh M, Henneicke S, Pirici D, Senthilnathan A, Morton L, Arndt P, et al. Microvascular damage, neuroinflammation and extracellular matrix remodeling in Col18a1 knockout mice as a model for early cerebral small vessel disease. Matrix Biol. 2024 Apr;128:39–64.

97. Dos Santos RGM, Pepicelli FCA, Batista NC, de Carvalho CV, Bortolini MAT, Castro RA. Collagen XVIII and LOXL-4 polymorphisms in women with and without advanced pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2018 Jun;29(6):893–8.

98. Guo Z, Zhang T, Wu J, Wang H, Liu X, Tian L. Genetic polymorphisms in COL18A1 influence the development of osteosarcoma. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(9):11531–6.

99. Nascimento H, Rodrigues Coy CS, Navarro Góes JR, Ferreira Costa F, Passos Lima CS. A polymorphism in the angiogenesis inhibitor, endostatin, in sporadic colorectal adenocarcinoma. Int J Colorectal Dis. 2004 Sep;19(5):499–501.

100. Wu X, Wu J, Xin Z, Wang H, Zhu X, Pan L, et al. A 3' UTR SNP in COL18A1 is associated with susceptibility to HBV related hepatocellular carcinoma in Chinese: three independent case-control studies. PLoS One. 2012;7(3):e33855.

101. Qiu Q, Huang J, Shu X, Fan H, Zhou Y, Xiao C. Polymorphisms and Pharmacogenomics for the Clinical Efficacy of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Sci Rep. 2017 Mar 7;7:44015.

102. S ahuquillo J, Poca MA. To Shunt or Not to Shunt Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus? A Reappraisal of an Old Question. J Clin Med. 2020 Dec 21;9(12):4120.

103. Saper CB. The Emperor has no clothes. Ann Neurol. 2016 Feb;79(2):165–6.

ANEXOS

ANEXO 1: VARIABLES CLÍNICAS

PACIENTE	EDAD	SEXO	HTA	DISLIPEMIA	ICTUS	ALT MARCHA	DET COGNITIVO	INCONTINENCIA	TRIADA H-A	Rout	TEST DE INFUSIÓN	DVP	ESCALA NPH PRE	ESCALA NPH POSTQX
1	82	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	NO	8,75	NEGATIVO	NO	14 (4+5+5)	
2	72	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	16,25	POSITIVO	SÍ	9 (3+4+2)	10 (4+4+2)
3	78	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	19,38	POSITIVO	SÍ	11 (3+4+4)	13 (4+4+5)
4	68	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ		POSITIVO	SÍ	11 (4+4+3)	13 (5+5+3)
5	82	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	21,25	POSITIVO	SÍ	11 (4+4+3)	11 (4+4+3)
6	80	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	17,5	POSITIVO	SÍ	9 (3+3+3)	10 (4+3+3)
7	73	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	21,87	POSITIVO	SÍ	10 (3+4+3)	14 (5+4+5)
8	75	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	18,13	POSITIVO	SÍ	13 (4+4+5)	13 (4+4+5)
9	70	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	14,38	POSITIVO	SÍ	12 (3+4+5)	13 (4+4+5)
10	86	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	19	POSITIVO	SÍ	10 (3+5+2)	10 (3+5+2)
11	73	HOMBRE	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	16,3	POSITIVO	SÍ	9 (2+4+3)	10 (3+4+3)
12	80	HOMBRE	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	18	POSITIVO	SÍ	12 (4+4+4)	13 (5+4+4)
13	65	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	10,6	NEGATIVO	NO	14 (5+4+5)	
14	80	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	11,6	NEGATIVO	NO	11 (4+4+3)	
15	72	HOMBRE	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	9,38	NEGATIVO	NO	9 (2+4+3)	
16	70	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	14,37	POSITIVO	SÍ	11 (2+4+5)	13 (4+4+5)
17	88	HOMBRE	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	9,38	NEGATIVO	NO	10 (2+3+5)	
18	79	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	6,25	NEGATIVO	NO	12 (3+4+5)	
19	77	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	8,75	NEGATIVO	NO	12 (4+4+4)	
20	76	HOMBRE	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	26	POSITIVO	SI	10 (3+4+3)	11 (4+4+3)
21	72	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	NO	14,38	POSITIVO	NO	14 (4+5+5)	
22	76	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	25	POSITIVO	SÍ	10 (3+4+3)	11 (4+4+3)
23	79	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	13,75	POSITIVO	SÍ	10 (3+4+3)	11 (4+4+3)
24	79	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	7,5	NEGATIVO	NO	11 (3+5+3)	
25	76	HOMBRE	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	10,6	NEGATIVO	NO	12 (4+5+3)	
26	78	HOMBRE	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10	NEGATIVO	NO	10 (3+4+3)	
27	77	MUJER	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	15,63	POSITIVO	SÍ	13 (3+5+5)	14 (4+5+5)
28	79	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	16,88	POSITIVO	SÍ	10 (3+4+3)	11 (4+4+3)
29	78	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ		POSITIVO	NO	9 (3+3+3)	
30	64	HOMBRE	NO	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	11,25	NEGATIVO	NO	12 (5+4+3)	
31	69	HOMBRE	NO	SI	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	9,4	NEGATIVO	NO	12 (3+4+5)	
32	73	MUJER	SI	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	22,03	POSITIVO	SÍ	11 (3+5+3)	15 (5+5+5)
33	76	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	18,75	POSITIVO	SÍ	10 (3+4+3)	12 (5+4+3)
34	73	HOMBRE	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	15	POSITIVO	SÍ	12 (3+5+4)	12 (3+5+4)
35	79	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10,63	NEGATIVO	SÍ	10 (3+4+3)	12 (4+4+4)
36	78	HOMBRE	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	8,12	NEGATIVO	NO	14 (5+4+5)	

PACIENTE	EDAD	SEXO	HTA	DISLIPEMIA	ICTUS	ALT MARCHA	DET COGNITIVO	INCONTINENCIA	TRIADA H-A	Rout	TEST DE INFUSIÓN	DVP	ESCALA NPH PRE	ESCALA NPH POSTQX
37	73	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	18,75	POSITIVO	SÍ	11 (3+4+4)	13 (4+4+5)
38	86	MUJER	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	11,8	NEGATIVO	NO	5 (2+2+1)	
39	74	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	26,25	POSITIVO	SÍ	8 (3+3+2)	9 (4+3+2)
40	71	HOMBRE	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	19,38	POSITIVO	SÍ	11 (4+2+5)	12 (5+2+5)
41	73	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	8,13	NEGATIVO	NO	10 (3+4+3)	
42	79	HOMBRE	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	13	POSITIVO	NO	11 (4+4+3)	
43	71	HOMBRE	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	22,89	POSITIVO	SÍ	13 (3+5+5)	14 (4+5+5)
44	78	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	16,25	POSITIVO	SÍ	13 (3+5+5)	14 (4+5+5)
45	87	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	14	POSITIVO	SÍ	12 (4+4+4)	15 (5+5+5)
46	79	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	21,25	POSITIVO	SÍ	7 (2+3+2)	11 (4+3+4)
47	73	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ			NO	5 (1+3+1)	
48	89	HOMBRE	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	6,9	NEGATIVO	NO	14 (4+5+5)	
49	82	HOMBRE	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	13,75	POSITIVO	SÍ	11 (3+5+3)	12 (4+5+3)
50	75	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	15,63	POSITIVO	SÍ	11 (3+5+3)	13 (5+5+4)
51	65	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	20	POSITIVO	SÍ	11 (4+4+3)	11 (4+4+3)
52	80	HOMBRE	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	9,09	NEGATIVO	SÍ	6 (2+2+2)	9 (4+3+2)
53	73	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	20,63	POSITIVO	SÍ	8 (3+4+1)	9 (4+4+1)
54	82	MUJER	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	NO		POSITIVO	SÍ	15 (5+5+5)	15 (5+5+5)
55	60	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	23,21	POSITIVO	NO	14 (4+4+5)	
56	68	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	13,12	POSITIVO	NO	11 (3+4+4)	
57	72	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	NO		POSITIVO	SÍ	11 (3+5+3)	15 (5+5+5)
58	80	MUJER	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	9,38	NEGATIVO	NO	10 (3+4+3)	
59	60	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	23,21	POSITIVO	NO	14 (4+4+5)	
60	76	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	8,75	NEGATIVO	NO	10 (2+5+3)	
61	72	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	17,5	POSITIVO	SÍ	10 (3+4+3)	14 (5+4+5)
62	81	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	8,1	NEGATIVO	NO	10 (3+5+2)	
63	77	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	9,4	NEGATIVO	NO	7 (2+3+2)	
64	77	MUJER	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	NO	10	NEGATIVO	NO	14 (5+4+5)	
65	77	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	16,25	POSITIVO	SÍ	8 (4+3+1)	9 (5+3+1)
66	72	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	NO	NO	NO	6,87	NEGATIVO	NO	14 (4+5+5)	
67	77	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	15,6	POSITIVO	SÍ	13 (3+5+5)	14 (4+5+5)
68	75	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	8,13	NEGATIVO	NO	14 (4+5+5)	
69	79	HOMBRE	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	6,9	NEGATIVO	NO	9 (4+3+2)	
70	87	MUJER	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO		POSITIVO	NO	11 (3+5+3)	
71	71	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO			NO	9 (1+5+3)	
72	78	HOMBRE	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	13,1	POSITIVO	NO	10 (4+3+3)	
73	81	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	7,5	NEGATIVO	NO	11 (3+3+5)	
74	81	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	15	POSITIVO	SÍ	10 (3+4+3)	13 (4+4+4)

PACIENTE	EDAD	SEXO	HTA	DISLIPEMIA	ICTUS	ALT MARCHA	DET COGNITIVO	INCONTINENCIA	TRIADA H-A	Rout	TEST DE INFUSIÓN	DVP	ESCALA NPH PRE	ESCALA NPH POSTQX
75	81	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	18,75	POSITIVO	SÍ	12 (4+5+3)	13 (5+5+3)
76	77	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	2,5	NEGATIVO	NO	12 (3+4+5)	
77	71	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	16,25	POSITIVO	SÍ	11 (3+5+3)	11 (3+5+3)
78	75	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	13,75	POSITIVO	SÍ	13 (4+4+5)	14 (5+4+5)
79	80	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	15	POSITIVO	NO	10 (3+4+3)	
80	79	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ		POSITIVO	SÍ	11 (3+4+4)	11 (3+4+4)
81	79	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO		POSITIVO	SÍ	13 (3+5+5)	15 (5+5+5)
82	82	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	16,25	POSITIVO	SÍ	11 (4+5+2)	15 (5+5+5)
83	72	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	9,3	NEGATIVO	NO	12 (4+5+3)	
84	73	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	18,65	POSITIVO	NO	12 (3+4+5)	
85	82	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	12,5	POSITIVO	NO	13 (4+4+5)	
86	78	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	6,25	NEGATIVO	NO	7 (3+3+1)	
87	79	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	8,13	NEGATIVO	NO	13 (4+4+5)	
88	84	MUJER	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	13,75	POSITIVO	SÍ	12 (3+4+5)	14 (4+5+5)
89	80	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	4,38	NEGATIVO	NO	13 (4+4+5)	
90	73	HOMBRE	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO		POSITIVO	SÍ	11 (3+5+3)	13 (5+5+3)
91	79	MUJER	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ		POSITIVO	NO	11 (4+4+3)	
92	88	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ			NO	8 (3+3+2)	
93	66	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	16,25	POSITIVO	SÍ	8 (3+3+2)	13 (5+5+3)
94	80	HOMBRE	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	NO	14,38	POSITIVO	SÍ	14 (4+5+5)	15 (5+5+5)
95	76	HOMBRE	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	14,3	POSITIVO	SÍ	11 (4+4+3)	14 (5+4+5)
96	71	MUJER	NO	NO	NO	NO	SÍ	NO	NO	9,37	NEGATIVO	NO	12 (5+2+5)	
97	78	MUJER	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	6,8	NEGATIVO	NO	10 (3+4+3)	
98	83	MUJER	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10,62	NEGATIVO	NO	9 (3+4+2)	
99	75	HOMBRE	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10	NEGATIVO	NO	11 (3+4+4)	

ANEXO 2: RESPUESTA A DVP, VARIABLES RADIOLÓGICAS Y GENÉTICAS

PACIENTE	MEJORÍA TRAS DVP	MEJORÍA TRAS DVP >1PTO	EVANS	DIÁMETRO III VENTRÍCULO	VOLUMEN III VENTRÍCULO	COLAPSO SURCOS	LEUCOARAIOSIS	rs7499	rs2183589	rs3763043
1			0,37	12,89		AUSENTE	POCA	A	C	CT
2	SÍ	NO	0,37	10,74		AUSENTE	IMPORTANTE	G	C	CT
3	SÍ	SÍ	0,39	10,21		PRESENTE	IMPORTANTE	G	C	T
4	SÍ	SÍ	0,4	11,24		PRESENTE	IMPORTANTE	AG	C	CT
5	NO	NO	0,39	13,82		AUSENTE	IMPORTANTE	AG	T	CT
6	SÍ	NO	0,34	13,6		AUSENTE	IMPORTANTE	AG	C	CT
7	SÍ	SÍ	0,37	12,71		PRESENTE	IMPORTANTE	AG	C	
8	NO	NO	0,48	19,49		PRESENTE	POCA	AG	C	T
9	SÍ	NO	0,3	13,16		AUSENTE	IMPORTANTE	A	C	C
10	NO	NO	0,35	13,13		AUSENTE	IMPORTANTE	AG	C	C
11	SÍ	NO	0,33	11,25	3,1	PRESENTE	POCA	A		
12	SÍ	NO	0,4	16,12	5,6	AUSENTE	POCA	G		
13			0,4	13,7	4,9	AUSENTE	POCA	G		
14			0,34	11,18	3,8	PRESENTE	POCA			
15			0,37	12,7	4,7	PRESENTE	POCA	G	C	C
16	SÍ	SÍ	0,31	12,2	3,5	AUSENTE	IMPORTANTE		C	C
17			0,35	7,05	3,4	AUSENTE	IMPORTANTE		C	C
18			0,37	12,44	2,7	AUSENTE	IMPORTANTE	A	T	
19			0,34	12,84	3,9	PRESENTE	IMPORTANTE	A	T	
20	SÍ	NO	0,38	16,18	4,2	PRESENTE	POCA	A	CT	
21			0,35	10,75		AUSENTE	POCA	AG	C	CT
22	SÍ	NO	0,36	10,71	3,5	PRESENTE	POCA	G	C	C
23	SÍ	NO	0,37	14,6		PRESENTE	IMPORTANTE	G	C	
24			0,42	17,95		AUSENTE	POCA	AG	C	C
25			0,38	9,38	2,4	PRESENTE	POCA	AG	C	T
26			0,34	8,9	2	AUSENTE	IMPORTANTE	AG	C	
27	SÍ	NO	0,3	10,33	3,1	PRESENTE	IMPORTANTE			CT
28	SÍ	NO	0,34	8,09		PRESENTE	IMPORTANTE	G	C	CT
29			0,36	8,9		PRESENTE	POCA	A	C	CT
30			0,48	13,93	4,9	PRESENTE	POCA	G	C	C
31			0,32	8,92	3,7	AUSENTE	POCA	AG	CT	C
32	SÍ	SÍ	0,38	9,4		PRESENTE	POCA	G	C	T
33	SÍ	SÍ	0,33	13,73		PRESENTE	POCA	G	C	C
34	NO	NO	0,45	11,73	4,9	PRESENTE	POCA	G	CT	C
35	SÍ	SÍ	0,36	10,78	3,4	PRESENTE	IMPORTANTE	AG	C	
36			0,45	16,61		PRESENTE	IMPORTANTE	AG	C	CT

PACIENTE	MEJORÍA TRAS DVP	MEJORÍA TRAS DVP >1PTO	EVANS	DIÁMETRO III VENTRÍCULO	VOLUMEN III VENTRÍCULO	COLAPSO SURCOS	LEUCOARAIOSIS	rs7499	rs2183589	rs3763043
37	SÍ	SÍ	0,31	11,27	2,2	PRESENTE	IMPORTANTE	G	C	CT
38			0,39	8,79		AUSENTE	POCA	AG	C	
39	SÍ	NO	0,38	10,61		PRESENTE	POCA	G	C	CT
40	SÍ	NO	0,4	11,33		PRESENTE	POCA	AG	C	CT
41			0,33	8,02	2,5	AUSENTE	POCA	G	C	C
42			0,4	12,51		PRESENTE	POCA	G	CT	T
43	SÍ	NO	0,38	16,97	5,5	AUSENTE	IMPORTANTE	AG	C	C
44	SÍ	NO	0,39	13,29	3,6	PRESENTE	POCA	AG	C	CT
45	SÍ	SÍ	0,36	10,75	2,5	PRESENTE	POCA	G	C	CT
46	SÍ	SÍ	0,4	12,06	3,1	AUSENTE	POCA	A	C	T
47			0,37	6,2		AUSENTE	POCA	AG		CT
48			0,4	15,03	3,4	AUSENTE	POCA	AG		
49	SÍ	NO	0,45	13,28	4,2	PRESENTE	POCA	AG		CT
50	SÍ	SÍ	0,36	9,35		AUSENTE	POCA	G	C	C
51	NO	NO	0,35	7,8	1,5	AUSENTE	POCA	G	CT	CT
52	SÍ	SÍ	0,38	9,07		AUSENTE	IMPORTANTE	A	C	T
53	SÍ	NO	0,4	13,29	3,6	PRESENTE	IMPORTANTE	AG	C	C
54	NO	NO	0,4	11,72		AUSENTE	POCA	A	C	CT
55			0,35	10,75		AUSENTE	POCA	A	C	CT
56			0,35	11,04		AUSENTE	POCA	AG	C	C
57	SÍ	SÍ	0,39	9,02		PRESENTE	POCA	AG	C	CT
58			0,33	8,3		AUSENTE	POCA	AG	CT	T
59			0,35	10,75		AUSENTE	POCA	A	C	T
60			0,38	12,7		PRESENTE	POCA	AG	C	C
61	SÍ	SÍ	0,4	12,7		PRESENTE	POCA	AG	C	
62			0,38	12,3		AUSENTE	POCA	G	C	C
63			0,34	12,9		AUSENTE	POCA	A	C	C
64			0,37	6,5		AUSENTE	POCA	A	C	T
65	SÍ	NO	0,36	13,5		PRESENTE	POCA	G	CT	C
66			0,36	14,8		AUSENTE	POCA	A	C	C
67	SÍ	NO	0,31	7,1		PRESENTE	IMPORTANTE	AG	C	C
68			0,38	9,2		AUSENTE	POCA	G	C	CT
69			0,4	15,7		PRESENTE	POCA	AG	C	C
70			0,36	9,1		AUSENTE	POCA	G	C	C
71			0,39	15,1		AUSENTE	POCA	AG	C	CT
72			0,32	7,14		AUSENTE	POCA	A		CT
73			0,45	10,7		AUSENTE	POCA	AG		C
74	SÍ	SÍ	0,37	9,82		PRESENTE	POCA	AG		

PACIENTE	MEJORÍA TRAS DVP	MEJORÍA TRAS DVP >1PTO	EVANS	DIÁMETRO III VENTRÍCULO	VOLUMEN III VENTRÍCULO	COLAPSO SURCOS	LEUCOARAIOSIS	rs7499	rs2183589	rs3763043
75	SÍ	NO	0,36	11,1		PRESENTE	POCA	AG		
76			0,39	12,3		AUSENTE	POCA	A		
77	NO	NO	0,38	14		AUSENTE	POCA	A	C	C
78	SÍ	NO	0,41	10,2		PRESENTE	POCA	AG	CT	T
79			0,32	11,8		AUSENTE	IMPORTANTE	AG	C	
80	NO	NO	0,39	14,4		PRESENTE	IMPORTANTE	AG	C	CT
81	SÍ	SÍ	0,36	10,1		PRESENTE	POCA	G	C	C
82	SÍ	SÍ	0,47	14,3		AUSENTE	POCA	A	C	CT
83			0,44	14		AUSENTE	POCA	A	C	C
84			0,47	14,7		PRESENTE	POCA	G	C	CT
85			0,34	10,7		PRESENTE	IMPORTANTE	A	C	
86			0,37	10,1		AUSENTE	IMPORTANTE	AG	C	CT
87			0,36	7,2		AUSENTE	POCA	AG		CT
88	SÍ	SÍ	0,34	7,5		PRESENTE	POCA		C	
89			0,41	13,3		AUSENTE	IMPORTANTE		C	CT
90	SÍ	SÍ	0,36	7,5		AUSENTE	POCA	AG		
91			0,37	8,9		AUSENTE	IMPORTANTE	G	C	CT
92			0,32	10,9		AUSENTE	IMPORTANTE	G	CT	CT
93	SÍ	SÍ	0,37	12,1		PRESENTE	POCA	AG	C	C
94	SÍ	NO	0,35	10,7		PRESENTE	POCA			
95	SÍ	SÍ	0,39	19,1		AUSENTE	POCA			
96			0,36	10,2		PRESENTE	POCA			
97			0,46	11,16		PRESENTE	POCA			
98			0,32	8,3		AUSENTE	IMPORTANTE			
99			0,36	12,6		AUSENTE	POCA			