

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**HIDROCEFALIA DE PRESION NORMAL  
IDIOPATICA. VOLUMETRIA DE LIQUIDO  
CEFALORRAQUIDEO Y SU CORRELACION  
CON EL TEST DE INFUSION LUMBAR**

**Pablo Sousa Casasnovas**

**2015**

**Tesis Doctoral**





**VNIVERSIDAD  
D SALAMANCA**

**Profesor Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, Director del  
Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca,**

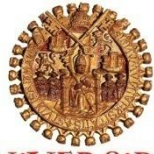
**CERTIFICA QUE:**

El trabajo realizado por D. Pablo Sousa Casanovas titulado “Hidrocefalia de presión normal idiopática. Volumetría de líquido cefalorraquídeo y su correlación con el test de infusión lumbar” reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para poder optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca

Y para que así conste, firmo la presente certificación en Salamanca a 6 de julio de 2015.

Fdo. Dr. Francisco Santiago Lozano Sánchez





**VNIVERSIDAD  
D SALAMANCA**

**María José Sánchez Ledesma, Profesora Contratada Doctor del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.**

**Jesús María Gonçalves Estella, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.**

**Alvaro Otero Rodríguez, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.**

**CERTIFICAN QUE:**

El trabajo doctoral realizado bajo nuestra dirección por Don Pablo Sousa Casanovas titulado “Hidrocefalia de presión normal idiopática. Volumetría de líquido cefalorraquídeo y su correlación con el test de infusión lumbar” reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para poder optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca

Y para que así conste, se firma la presente certificación en Salamanca a 6 de julio de 2015.

María José

Jesús María

Alvaro

Sánchez Ledesma

Gonçalves Estella

Otero Rodríguez



# ***AGRADECIMIENTOS***

Bajo mi punto de vista este es el capítulo más difícil de escribir, ya que es imposible no dejarse en el tintero a alguna de las numerosas personas que, en mayor o menor medida, han dejado su impronta en esta tesis doctoral.

En primer lugar tengo que reconocer la inestimable ayuda de mis directores de tesis, los profesores María José Sánchez Ledesma, Jesús María Gonçalves Estella y Alvaro Otero Rodríguez, que me han apoyado y guiado durante todo el recorrido. La profesora Sánchez Ledesma es una de las principales responsables, con su insistencia y ánimo durante años, de que me haya decidido a dar este paso. El profesor Gonçalves Estella es, además de uno de mis directores, mi Jefe de Servicio y siempre me ha dado todo tipo de facilidades para lograr mi objetivo. Al profesor Otero Rodríguez le tengo que agradecer su atención continua y su paciencia inagotable escuchando y resolviendo mis dudas sobre el tema objeto de la tesis.

Quiero acordarme también de dos personas pertenecientes al Servicio de Neurocirugía de la Fundación Jiménez Díaz, los Drs. Albisua y Ayerbe, con los que di mis primeros pasos, siempre arropado, en la neurocirugía asistencial e investigadora.

No puedo olvidarme de los otros miembros del Servicio de Neurocirugía del Complejo Asistencial de Salamanca, especialmente los Drs. Pascual, Ruíz, Miranda, Jaramillo, Roa, Gleeson y Onzain, compañeros y amigos. Al Dr. Maillo, mi antiguo Jefe de Servicio, maestro y amigo, le debo un reconocimiento especial. Agradezco también a los Drs. Framiñán y Villanueva, del Servicio de Radiología su ayuda con la obtención de algunas pruebas de imagen.

Finalmente las personas que más han colaborado en la realización de esta tesis, mi mujer y mis hijos, renunciando a una atención y un tiempo que les pertenecía y mis padres, que me han dado la oportunidad de llegar hasta aquí. Gracias Dra. Martínez, además, por tus acertados consejos y por el trabajo de maquetación de tablas.

Mi más sincero agradecimiento a todos.



**A Gema**

**A Pedro y Alfonso**

**A mis padres**

“La verdadera ciencia enseña, por encima de todo, a dudar y a ser ignorante.”

*Miguel de Unamuno (1864-1936)*



# *ÍNDICE GENERAL*



<b>ÍNDICE GENERAL .....</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>17</b>
1.1. CONCEPTO DE LA HIDROCEFALIA DE PRESION NORMAL .....	19
1.2. EPIDEMIOLOGIA .....	20
1.3. FISIOPATOLOGIA .....	21
1.3.1. ALTERACION EN LA DINAMICA DEL LCR .....	22
1.3.2. PROCESOS ISQUEMICOS .....	26
1.3.3. TEORIAS MIXTAS .....	27
1.4. DIAGNOSTICO .....	28
1.4.1. GUIAS CLINICAS.....	28
1.4.2. SINTOMAS Y SIGNOS CLINICOS .....	32
1.4.2.1. ALTERACION DE LA MARCHA.....	33
1.4.2.2. ALTERACION COGNITIVA (DEMENCIA) .....	34
1.4.2.3. AFECTACION URINARIA .....	34
1.4.2.4. OTROS SINTOMAS .....	35
1.4.3. ESCALAS DE VALORACION .....	36
1.4.4. PRUEBAS DE IMAGEN .....	44
1.4.4.1. TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA Y RESONANCIA MAGNETICA .....	44
EVALUACION DE TAMAÑO Y MORFOLOGIA VENTRICULAR.....	45
ALTERACIONES ESTRUCTURALES EN LA HPNi .....	48
CAMBIOS EN LA SUSTANCIA BLANCA .....	55
SIGNO DEL VACIO DE FLUJO EN RM. MEDICION DE FLUJO MEDIANTE RM...58	
ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA.....	59
IMAGEN RM POR TENSOR DE DIFUSION .....	59
1.4.4.2. MEDICION DEL FLUJO SANGUINEO CEREBRAL .....	60
1.4.4.3. CISTERNOGRAFIA ISOTOPICA .....	62
1.4.5. PRUEBAS INVASIVAS .....	62
1.4.5.1. PUNCION LUMBAR EVACUADORA .....	62
1.4.5.2. DRENAJE LUMBAR EXTERNO .....	64

1.4.5.3.	TEST DE INFUSION LUMBAR .....	64
1.4.5.4.	MONITORIZACION CONTINUA DE PRESION INTRACRANEAL .....	71
<b>1.5.</b>	<b>TRATAMIENTO DE LA HIDROCEFALIA DE PRESION NORMAL IDIOPATICA ..</b>	<b>72</b>
1.5.1.	RESULTADOS DE LA DERIVACION DE LCR .....	74
1.5.2.	ALTERNATIVAS A LA DERIVACION DE LCR: PAPEL DE LA VENTRICULOSTOMIA ENDOSCOPICA .....	76
<b>2.</b>	<b>HIPOTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS .....</b>	<b>77</b>
2.1.	HIPOTESIS DE TRABAJO .....	79
2.2.	OBJETIVOS .....	80
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y METODO .....</b>	<b>81</b>
3.1.	RECOGIDA DE DATOS .....	83
3.1.1.	DESCRIPCION DE LA BASE .....	86
3.1.2.	DESCRIPCION DEL PROTOCOLO DE ANALISIS DE VOLUMEN DE LOS COMPARTIMENTOS INTRACRANEALES Y DE OTRAS VARIABLES RADIOLOGICAS ..	87
3.1.2.1.	SELECCIÓN DE LAS REGIONES DE INTERES PARA EL ANALISIS VOLUMETRICO .....	87
3.1.2.2.	APLICACIONES INFORMATICAS EMPLEADAS .....	90
3.1.3.	DESCRIPCION DEL METODO PARA EL TEST DE INFUSION LUMBAR .....	96
3.1.4.	DESCRIPCION DE LA MONITORIZACION DE PIC .....	101
3.1.5.	DESCRIPCION DE LA TECNICA QUIRURGICA .....	102
3.2.	ANALISIS ESTADISTICO .....	103
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>107</b>
4.1.	RESULTADOS GENERALES DE LA MUESTRA .....	109
4.1.1.	TAMAÑO MUESTRAL, SEXO Y EDAD. ....	109
4.1.2.	MANIFESTACIONES CLINICAS .....	109
4.1.3.	HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN .....	110

4.1.4.	RESULTADOS DEL TEST DE INFUSION LUMBAR.....	110
4.1.5.	RESULTADOS DEL ANALISIS VOLUMETRICO DE LCR.....	111
4.1.5.1.	VOLUMEN INTRACRANEAL DE INTERÉS.....	111
4.1.5.2.	VOLUMEN SIN NORMALIZAR DE LOS COMPARTIMENTOS INTRACRANEALES.....	111
4.1.5.3.	VALOR NORMALIZADO DE LOS COMPARTIMENTOS INTRACRANEALES.....	112
4.1.5.4.	RAZONES O COCIENTES DE LOS COMPARTIMENTOS INTRACRANEALES.....	112
4.1.6.	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO .....	113
<b>4.2.</b>	<b>ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y EL TEST DE INFUSION .....</b>	<b>114</b>
4.2.1.	CORRELACION ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LA ROUT. ANALISIS DE REGRESION. ....	114
4.2.2.	RELACION DE VARIABLES VOLUMETRICAS CON EL RESULTADO DEL TEST DE INFUSION. BUSQUEDA DE PUNTOS DECORTE MEDIANTE CURVAS ROC.....	120
<b>4.3.</b>	<b>ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LOS HALLAZGOS RADIOLOGICOS.....</b>	<b>126</b>
4.3.1.	ANGULO CALLOSO Y TAMAÑO DE LAS ASTAS TEMPORALES. ....	126
4.3.2.	SIGNO DEL SURCO CINGULAR Y SIGNO DEL VACIO DE FLUJO ACUEDUCTAL.....	127
<b>4.4.</b>	<b>ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA. ....</b>	<b>128</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>131</b>
<b>5.1.</b>	<b>ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y EL TEST DE INFUSION .....</b>	<b>134</b>
5.1.1.	CORRELACION ENTRE LAS VARIABLES VOLUMETRICAS Y LA ROUT .....	134
5.1.2.	RELACION DE VARIABLES VOLUMETRICAS CON EL RESULTADO DEL TEST DE INFUSION. BUSQUEDA DE PUNTOS DECORTE MEDIANTE CURVAS ROC.....	139

<b>5.2. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LOS HALLAZGOS RADIOLOGICOS.....</b>	<b>142</b>
5.2.1. ANGULO CALLOSO Y TAMAÑO DE LAS ASTAS TEMPORALES. ....	142
5.2.2. SURCO CINGULAR Y SIGNO DEL VACIO DE FLUJO ACUEDUCTAL.....	144
<b>5.3. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA. ....</b>	<b>145</b>
<b>5.4. CONSIDERACIONES CRITICAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. ....</b>	<b>148</b>
<b>5.5. EXPECTATIVAS Y POSIBILIDADES DE DESARROLLO EN EL FUTURO. ....</b>	<b>149</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>151</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>155</b>
<b>INDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>197</b>
<b>INDICE DE TABLAS .....</b>	<b>203</b>
<b>INDICE DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>207</b>



# ***1. INTRODUCCIÓN***



## 1.1. CONCEPTO DE LA HIDROCEFALIA DE PRESION NORMAL

La adopción del término Hidrocefalia de Presión Normal (HPN) se remonta a 1965, cuando Hakim, Adams y colaboradores describieron una triada clínica de alteraciones de la deambulación, deterioro cognitivo e incontinencia urinaria, coexistentes con dilatación de los ventrículos cerebrales y una presión normal del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la punción lumbar.<sup>(1;2)</sup> En los tres casos descritos inicialmente por Hakim, los síntomas se redujeron tras extraer LCR mediante punción lumbar y todos mejoraron sustancialmente con la implantación de una derivación ventrículo-atrial.<sup>(2)</sup>

Posteriormente se descubrió que la HPN podía ser subdividida en función de su etiología. Una primera forma está aparentemente asociada a trastornos intracraneales previos, tales como meningitis o traumatismos cráneo-encefálicos (TCE). Este tipo se denomina HPN secundaria.<sup>(3;4)</sup>

La otra variante de HPN, sin embargo, carece de un factor desencadenante identificable y su causa sigue siendo desconocida, por lo que se denomina HPN idiopática (HPNi). Los pacientes que padecen HPNi son generalmente de mayor edad que aquellos que sufren la variante secundaria.<sup>(5)</sup> Los pacientes con la forma idiopática suponen entre uno y dos tercios del total de casos de HPN.<sup>(3)</sup>

Con el paso del tiempo, se descubrió también que el concepto de “presión normal” era, hasta cierto punto, exagerado y aparecieron otras denominaciones como Síndrome de Hidrocefalia del Adulto, Hidrocefalia Crónica del Adulto o Hidrocefalia Detenida.<sup>(6-8)</sup> A pesar de todo, ninguna de tales denominaciones ha conseguido sustituir a la denominación inicial, especialmente en la bibliografía de habla inglesa.

Como definición pragmática, la hidrocefalia supone una distensión activa de los ventrículos cerebrales (lo cual excluye a la hipertensión

intracraneal benigna o pseudotumor cerebri, así como a la hidrocefalia de volumen normal), debida a un paso inadecuado del LCR desde su lugar de producción hasta su punto de absorción y entrada en la circulación sistémica.<sup>(9)</sup>

Para la clasificación como HPN son necesarios otros dos requisitos relativos a la comunicación entre los espacios que contienen LCR y, en segundo lugar, a la presión de dicho LCR: debe existir un camino abierto a lo largo del sistema ventricular hasta el espacio subaracnoideo (lo que excluye el bloqueo de los agujeros de Monro, la estenosis del acueducto de Silvio, la obstrucción de la salida del cuarto ventrículo y el cuarto ventrículo aislado) y la presión intracraneal debe estar en un rango normal (excluyendo así los papilomas de plexos coroideos y la mayoría de causas de hidrocefalia secundaria).

Finalmente, de cara a la clasificación específica como HPN idiopática se requiere una ausencia de causa identificable (lo que excluye las hidrocefalias secundarias).

Como se expondrá más adelante, esta definición constituye la base para los criterios diagnósticos de la HPNi contenidos en diversas guías encaminadas al abordaje de esta entidad.<sup>(10;11)</sup>

## 1.2. EPIDEMIOLOGIA

La HPNi es fundamentalmente una enfermedad de la población anciana. Se piensa que hasta el 5% de las demencias podrían estar causadas por una HPNi.<sup>(12;13)</sup> La incidencia se incrementa con la edad y, aunque es más diagnosticada entre los 70 y los 79 años,<sup>(14)</sup> hasta un 5,9% de los mayores de 80 años muestra hallazgos clínicos y radiológicos compatibles.<sup>(15)</sup> No se han detectado diferencias entre ambos sexos en cuanto a variables epidemiológicas.<sup>(16;17)</sup> Aunque la HPNi tiene carácter esporádico, recientemente se ha descrito una predisposición genética<sup>(18)</sup> e incluso una variante familiar con patrón autonómico dominante.<sup>(19)</sup>

En un estudio realizado en Noruega<sup>(17)</sup> se estimó la prevalencia de casos probables de HPNi en 21,9 casos/100000 habitantes y la incidencia anual en 5,5 casos/100000 habitantes. Este estudio, así como otros de ámbito hospitalario,<sup>(20)</sup> probablemente infraestimen la prevalencia, al estar dirigido únicamente a casos derivados con sospecha de HPNi.

De este modo, los estudios aleatorios basados en comunidad refieren cifras mucho más elevadas de prevalencia, oscilando entre el 0,2% de una población sueca de 70-79 años<sup>(15)</sup> y el 1,4% y 2,9% en mayores de 65 años en dos estudios realizados en Japón.<sup>(21;22)</sup>

Uno de los estudios más recientes realizados en comunidad,<sup>(23)</sup> refleja una incidencia anual de 1.2 casos por 100000 habitantes en una población de 271 individuos mayores de 70 años seguidos durante diez años.

Asimismo, en Suecia, al evaluar la frecuencia de cirugías para derivación de LCR en la población adulta entre 1996 y 1998, se encontró que la causa más frecuente era la HPNi con un 47%,<sup>(20)</sup> con una incidencia anual de 1,598 casos por 100000 habitantes. En otro país con alto porcentaje de población mayor de 65 años, como es Alemania, se ha calculado la incidencia anual de la HPNi en 1.8/100000.<sup>(24)</sup>

El hecho de existir una gran discrepancia entre la prevalencia estimada y la cantidad de cirugías efectuadas podría indicar una alta tasa de casos no detectados en la sociedad.<sup>(15;25)</sup>

### **1.3. FISIOPATOLOGIA**

Actualmente todavía no se conocen con certeza los factores causales y los cambios que dan lugar a la HPNi. Los principales mecanismos que se barajan a día de hoy son dos:<sup>(26)</sup> Por un lado la alteración de las propiedades hidrodinámicas del sistema de LCR y, por otro, una afectación, posiblemente de tipo isquémico, del parénquima cerebral.

Desgraciadamente, no está claro hasta qué punto alguno de los dos puede ser causa o consecuencia del otro.<sup>(27)</sup>

La alteración hidrodinámica está apoyada por elevaciones modestas y transitorias de la presión intracraneal (PIC), el aumento de la resistencia de salida del LCR (Rout) y la presencia de ondas B anormales.<sup>(28-33)</sup>

A su vez, el concepto de daño tisular está refrendado por hallazgos compatibles con una reducción del flujo sanguíneo cortical y subcortical y del metabolismo,<sup>(34;35)</sup> así como por la presencia de lesiones en la sustancia blanca periventricular.<sup>(36-38)</sup> Adicionalmente, sabemos que existe una afectación de la autorregulación cerebral,<sup>(39)</sup> una relación con la enfermedad vascular cerebral<sup>(37;38)</sup> y con fenómenos de isquemia.<sup>(37;40)</sup> Por último, cabe señalar que se ha identificado a la hipertensión arterial como un posible factor de riesgo.<sup>(38)</sup>

Además de las dos principales, se han propuesto otras teorías, como la compresión vascular directa ejercida por los ventrículos dilatados,<sup>(5;41)</sup> el aumento de la presión del líquido intersticial,<sup>(42;43)</sup> la denominada Teoría Metabólica en la que el estancamiento del LCR provocaría una falta de eliminación de moléculas tóxicas,<sup>(36;44;45)</sup> una hipótesis de causa espinal<sup>(46)</sup> y, por último, un origen congénito o infantil.<sup>(47;48)</sup>

### 1.3.1. ALTERACION EN LA DINAMICA DEL LCR

La interacción entre volumen y flujo del LCR y la PIC se denomina globalmente “dinámica del LCR”.<sup>(49)</sup> Actualmente existen dos líneas fundamentales de pensamiento respecto a la alteración de la dinámica del LCR.<sup>(50)</sup> La idea clásica es que existe un aumento en la resistencia a la salida de LCR del compartimento craneal,<sup>(29;51;52)</sup> mientras que otra hipótesis defiende un exceso en la pulsatilidad del LCR.<sup>(31;53)</sup>

Dentro del concepto clásico, las primeras explicaciones sobre la fisiopatología de la HPNi, basadas en el concepto de presa hidráulica y aumento de Rout, se remontan al momento de su descripción como entidad

clínica, realizada por Hakim y Adams.<sup>(1;2)</sup> En aquel momento estaba vigente la idea de flujo equivalente (*bulk flow*), según la cual el LCR se produce en los plexos coroideos y se reabsorbe en la misma proporción en las granulaciones de Pacchioni. La noción de que el LCR se produce a nivel intraventricular y se reabsorbe en el espacio extraventricular, proviene a su vez de los experimentos de Dandy, quien realizó obstrucciones del acueducto de perros mediante fibras de algodón y observó la subsiguiente dilatación ventricular.<sup>(54)</sup> El hallazgo del acúmulo de radioisótopos en la convexidad cerebral, en la zona de las granulaciones, por coetáneos de Hakim y Adams proporcionó apoyo al concepto de *bulk flow*.<sup>(55)</sup>

La idea de la presa hidráulica de Hakim asume que existe una alteración en la reabsorción del LCR en las granulaciones aracnoideas, cuya primera consecuencia sería un aumento en la resistencia al drenaje del fluido (Rout)<sup>(51)</sup> con un aumento inicial de la PIC.<sup>(1;2)</sup> De forma compensatoria, siguiendo la ley de Laplace, aparecería una dilatación ventricular y, posiblemente, un incremento en la absorción periventricular de LCR.<sup>(56)</sup> De esta manera se alcanzaría un nuevo punto de equilibrio con una PIC en rango normal y ventriculomegalia.

A pesar de lo intuitiva que resulta esta explicación, existe dificultad para explicar por qué la fase de elevación transitoria de PIC no genera síntomas y estos aparecen cuando ya se ha alcanzado un nuevo estado con presión normal.

Por otro lado, ya en la época de la descripción del cuadro clínico de la HPNi comenzaba a cobrar importancia el carácter dinámico, no estático, de la presión intracraneal, a raíz de experimentos en animales en los que se provocaba hidrocefalia comunicante y sólo se conseguía una dilatación en aquel ventrículo lateral en el que no se lesionaba el plexo coroideo o la arteria coroidea.<sup>(57;58)</sup> Al medir las presiones intraventriculares se encontró que la presión media era similar, pero la amplitud de pulso del LCR era mucho mayor en el ventrículo que conservaba su estructura vascular intacta,

precisamente aquel que se dilataba. Tales hallazgos dieron pie a una reflexión sobre los mecanismos que podrían originar la HPNi.

En esa línea, estudios más recientes basados en tecnología moderna, como la resonancia de flujo, comienzan a sugerir que la pulsatilidad del LCR podría jugar un papel fundamental en el desarrollo de la HPNi. Es la llamada Teoría Hidrodinámica.<sup>(31;32)</sup>

La base de esta teoría es el efecto Windkessel.<sup>(59)</sup> En individuos sanos, las paredes del árbol arterial son elásticas y son capaces de amortiguar el exceso de presión que conlleva la sístole, mediante un aumento transitorio de su sección, es decir, de su volumen. Ello permite que el paso de sangre al lecho capilar cerebral se produzca suavemente, de manera laminar. Para compensar el aumento de volumen arterial, se produce un colapso sistólico de las venas puente y una salida de LCR a través del foramen magno. En este punto debemos recordar que, dado que el cráneo es una cavidad rígida, según la doctrina de Monro-Kellie cualquier aumento en el volumen del parénquima, sangre o LCR debe ser compensado con un descenso equivalente de los otros volúmenes.<sup>(60)</sup> En individuos sanos, estos movimientos de volumen de un compartimento a otro se mantienen en límites muy bajos. De hecho el volumen de LCR que mueve la sístole a través del acueducto es de solo 0,03 mL.<sup>(31)</sup>

A la capacidad de compensación de volumen sin aumentar la presión de un sistema, se le denomina distensibilidad (traducción aproximada del término inglés “compliance”) y se define como cambio de volumen entre cambio de presión ( $dV/dP$ ).<sup>(61)</sup>

En paredes arteriales rígidas por arteriosclerosis no se produciría esta amortiguación sistólica, con la consiguiente transmisión de un pulso hiperdinámico al lecho capilar y al parénquima cerebral, que a su vez comprimiría los ventrículos y generaría un flujo hiperdinámico acueductal y un empuje hidráulico (*water-hammer*) sobre las paredes ventriculares,



dañándolas crónicamente y modificando sus propiedades visco-elásticas con la consiguiente dilatación de dichas cavidades.<sup>(31;32)</sup>

Para este efecto sobre las paredes ventriculares es necesario que el impacto del pulso hiperdinámico se “encaje” de forma distinta en el espacio subaracnoideo y en el ventrículo. En el espacio subaracnoideo las venas corticales pueden colapsarse y amortiguar dicho pulso. Sin embargo, en el parénquima periventricular no existe esa posibilidad, por lo que aparece un gradiente de presión desde dicha zona hacia la corteza que permite la dilatación ventricular.<sup>(62;63)</sup>

La existencia de este gradiente, aunque avalada por estudios de resonancia magnética y modelos matemáticos,<sup>(64;65)</sup> no ha podido ser constatada hasta el momento en mediciones de PIC en pacientes diagnosticados de HPNi.<sup>(66;67)</sup>

Esta teoría ha sido puesta al día mediante la Teoría del Vector Pulsátil.<sup>(68)</sup> En ella se considera que la circulación del LCR no está generada por cambios en la PIC ni en la presión ventricular, sino por el pulso fisiológico sanguíneo arterial y venoso. En la HPNi la mayor pulsatilidad arterial no se ve acompañada de cambios en la dinámica del LCR, ya que el volumen acueductal se mantiene aunque hay mayor velocidad de paso. El menor flujo cerebral de estos pacientes, por otro lado, podría conllevar un menor recambio de agua libre ventricular y periventricular, con una cierta sobrecarga o congestión acuosa. El choque del pulso hiperdinámico arterial y de la oleada de fluido intersticial contra un ventrículo congestionado por agua libre, daría lugar a su vez a un nuevo pulso centrífugo desde los ventrículos que resultaría en una dilatación progresiva y, al contrarrestar la oleada de fluido intersticial, en una tendencia al acúmulo de líquido periventricular. La PIC neta no aumentaría siempre y cuando no se sobrepasase la capacidad de amortiguación del sistema venoso.

Por último hay que mencionar el papel etiológico que algunos autores atribuyen a la circulación venosa. Una mayor rigidez en las venas corticales podría disminuir la distensibilidad cerebral y, por otra parte, excesos de presión detectados en el seno longitudinal superior de pacientes con HPNi, podrían dificultar la salida del LCR al elevar la Rout.<sup>(69)</sup>

De manera similar, dado que aproximadamente un 32% de la distensibilidad craneoespinal depende del compartimento espinal,<sup>(70)</sup> una reducción en la capacidad del mismo, como por ejemplo en estenosis de canal raquídeo a nivel cervical o lumbar, teóricamente podría actuar como agente favorecedor de la HPNi.<sup>(46)</sup>

En resumen, dentro de los aspectos dinámicos del LCR, dos son los considerados actualmente como principales: la resistencia a la salida del LCR o Rout y la amplitud del pulso de LCR o AMP, a su vez dependiente de la distensibilidad craneoespinal (compliance).<sup>(49)</sup>

### 1.3.2. PROCESOS ISQUEMICOS

En el contexto de la HPNi se han observado tanto hipoperfusiones como pérdida de la autorregulación.<sup>(35;71;72)</sup> Estudios pre-shunt indican que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) medio es menor en pacientes con HPNi que en controles normales.<sup>(72;73)</sup> En varios de los estudios mencionados se ha observado un descenso difuso del FSC, mientras que en otros se han observado alteraciones focales sin un patrón definido. Sin embargo, parece existir un gradiente de perfusión de la sustancia blanca, empeorando desde la zona subcortical hacia la región periventricular.<sup>(35)</sup> Tras la cirugía se ha objetivado una mejoría o restauración del FSC, especialmente en pacientes con respuesta clínica favorable.<sup>(35;74)</sup>

La autorregulación se ve alterada, de manera que aparece una relación muy lineal entre la presión de perfusión cerebral (PPC) y el FSC, en los pacientes con HPNi.<sup>(35)</sup> La reactividad vascular cerebral tras la administración de acetazolamida se reduce, especialmente en pacientes con triada clínica clásica, con recuperaciones significativas tras la cirugía.<sup>(75)</sup>

La teoría más clásica es la de la isquemia de la sustancia blanca profunda, debida a un cierre progresivo y crónico de las arteriolas terminales, lo que generaría un menor drenaje venoso y, por tanto, una menor reabsorción del LCR a través de la vía transparenquimatosa/transvenosa.<sup>(76-78)</sup>

Existe una hipótesis más reciente,<sup>(79)</sup> también basada en la hipoperfusión y la pérdida de autorregulación, posiblemente asociados a una mayor resistencia vascular por esclerosis. Como resultado la relación entre la PPC y el FSC se volvería lineal. Secuencialmente, la perfusión cerebral se volvería subóptima y el volumen de sangre intracraneal descendería. Ello daría lugar a una tendencia crónica a baja PIC, compensada, según la teoría de Monro-Kellie, por un aumento del LCR intracraneal y el consiguiente aumento ventricular.

Dado que el LCR parece tener un papel importante en la eliminación de moléculas tóxicas intersticiales (entre ellas el amiloide beta y la proteína tau), mediante vías paravasculares (sistema glimfático), este aumento compensador podría generar un cierto estancamiento del fluido y un exceso de tales sustancias a nivel extracelular.<sup>(80)</sup> Dicho exceso, sumado a una mala perfusión cerebral podría ser responsable del deterioro de la función cerebral observado en pacientes con HPNi. El efecto beneficioso de a cirugía derivativa se explicaría por un desplazamiento de la curva de FSC y PPC al reducir la PIC y por un mejor aclaración de las sustancia contenidas en el LCR.

### 1.3.3. TEORIAS MIXTAS

Se ha propuesto por algunos autores un origen congénito o en la infancia precoz. En niños con una dificultad para la reabsorción del LCR en las granulaciones aracnoideas, se produciría una hidrocefalia externa benigna, compensada mediante un cierto grado de macrocefalia y/o leve dilatación ventricular, así como por una vía alternativa de drenaje a través del espacio extracelular cerebral.<sup>(47)</sup> Este estado de equilibrio se rompería

al llegar a la edad anciana, debido a la aparición de fenómenos de isquemia de sustancia blanca profunda. La degeneración de la oligodendroglía por este motivo daría lugar a una pérdida de los lípidos axonales, lo que expondría mielina descubierta. El LCR en el espacio extracelular, que previamente se deslizaba sobre dichos lípidos, ahora se vería atraído por la proteína desnuda, aumentando la resistencia al vaciado ventricular por la vía extracelular, con la consiguiente dilatación e inicio de la HPNi.<sup>(47;48)</sup>

## 1.4. DIAGNOSTICO

### 1.4.1. GUIAS CLINICAS

En 2005 se publicaron las primeras guías sobre la HPNi, conocidas como Guías Americanas de la HPNi (Am-HPNi),<sup>(16;81)</sup> con una enorme influencia en el diagnóstico y tratamiento de la entidad. En 2008 fue publicado un documento similar en Japón, las Guías Japonesas,<sup>(10)</sup> cuya segunda edición corresponde a 2011 (2012 para la versión traducida al inglés).<sup>(82)</sup>

Según las Am-HPNi, se puede realizar una clasificación del caso clínico en “probable”, “posible” e “improbable” HPNi. En la versión japonesa se añade la categoría de “confirmada” si hay mejoría tras la cirugía de derivación de LCR.

En las Am-HPNi se examina el valor pronóstico de las pruebas complementarias y se llega a la conclusión de que pueden elevar el valor predictivo a más del 90%.<sup>(81)</sup> Según el Estudio Europeo Multicéntrico de la HPNi se puede alcanzar una mejoría en la escala de la HPNi solamente con los síntomas clínicos y las pruebas de neuroimagen.<sup>(83)</sup> En las siguientes tablas se exponen los criterios empleados en tales guías:

Tabla 1. Guías Americanas I

<b>Probable HPNi</b>	
<b>I. Historia</b>	<b>II. Neuroimagen</b>
<p>Debería ser corroborada por un acompañante informado e incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio insidioso.</li> <li>• Inicio a partir de los 40 años de edad.</li> <li>• Duración mínima de 3 a 6 meses.</li> <li>• Ausencia de antecedentes conocidos de hidrocefalia secundaria (trauma craneal, hemorragia cerebral, meningitis, etc.).</li> <li>• Carácter progresivo.</li> <li>• Ausencia de otras patologías médicas, neurológicas o psiquiátricas que puedan justificar los síntomas.</li> </ul>	<p>Un estudio cerebral de tomografía computarizada (TC) o de resonancia magnética (RM), realizado tras el inicio del cuadro, debe mostrar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación ventricular no justificable totalmente por atrofia o aumento congénito (índice de Evans mayor de 0,3 u otra medida comparable).</li> <li>• Ausencia de obstrucción macroscópica a la circulación de LCR.</li> <li>• Al menos unos de los siguientes hallazgos:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dilatación de astas temporales no totalmente justificada por atrofia hipocampal.</li> <li>2) Angulo calloso de 40 grados o más.</li> <li>3) Alteración en el contenido de agua cerebral, incluyendo cambios de señal periventricular en TC y RM no atribuibles a isquemia o desmielinización.</li> <li>4) Vacío de señal de flujo en acueducto o IV ventrículo en RM</li> </ol> </li> </ul>
<b>III. Hallazgos clínicos</b>	
<p>Alteración de la marcha junto a afectación cognitiva y/o síntomas urinarios.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>Con respecto a marcha/equilibrio</b> al menos dos de los siguientes deberían estar presentes y no estar justificados por otras condiciones:           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Disminución de la altura del paso.</li> <li>b. Disminución de la longitud del paso.</li> <li>c. Disminución de la cadencia o velocidad.</li> <li>d. Aumento del balanceo del tronco al caminar.</li> <li>e. Aumento de la base de sustentación.</li> <li>f. Talones hacia fuera al caminar.</li> <li>g. Retropulsión (espontánea o provocada).</li> <li>h. Giros en bloque (tres o más pasos para girar 180 grados).</li> <li>i. Alteración del equilibrio al caminar, evidenciada por dos o más correcciones en 8 pasos de marcha en tándem.</li> </ol> </li> <li>2) <b>Con respecto a la esfera cognitiva</b>, se debe documentar afectación en una escala cognitiva instrumental o existir evidencia exploratoria de, al menos, dos de los siguientes:           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Bradipsiquia (latencia de respuesta aumentada).</li> <li>b. Disminución en la velocidad de movimientos finos.</li> <li>c. Disminución en la exactitud de los mismos.</li> <li>d. Dificultad al dividir o al mantener la atención en la</li> </ol> </li> </ol>	

<p>prueba de marcha en tándem.</p> <p>e. Afectación de memoria, especialmente reciente memorización, abstracción o introspección.</p> <p>f. Cambios de personalidad o comportamiento</p> <p>3) <b>Para documentar síntomas en la esfera urinaria</b>, cualquiera de los siguientes debería estar presente:</p> <p>a. Incontinencia episódica o persistente sin causa urológica que la justifique.</p> <p>b. Incontinencia urinaria persistente.</p> <p>c. Incontinencia urinaria y fecal.</p> <p>O bien dos de los siguientes:</p> <p>a. Urgencia urinaria.</p> <p>b. Frecuencia urinaria superior a seis episodios de micción en doce horas, con ingesta hídrica normal.</p> <p>c. Nicturia definida como más de dos micciones por la noche.</p>
<p><b>IV. Estudios fisiológicos</b></p>
<p>Presión de apertura del LCR por punción lumbar entre 5 y 18 mm Hg (70-240 mm H<sub>2</sub>O). Presiones significativamente superiores o inferiores no son compatibles con la clasificación de “probable”.</p>

Tabla 2. Guías Americanas II

Posible HPNi	
I. Historia	II. Neuroimagen
<p>1) Instauración del cuadro subaguda o indeterminada.</p> <p>2) Inicio a cualquier edad tras la infancia.</p> <p>3) Duración indeterminada o de menos de tres meses.</p> <p>4) Puede existir el antecedente de trauma craneal leve, hemorragia cerebral antigua o meningitis en la infancia, que al examinador no le parezcan causas probables.</p> <p>5) Coexistencia con enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas que al examinador no le parezcan causas probables.</p> <p>6) Carácter no progresivo o no claramente progresivo.</p>	<p>Ventriculomegalia compatible con hidrocefalia pero asociada con uno de los siguientes:</p> <p>1) Evidencia de atrofia cerebral lo suficientemente importante como para justificar la dilatación.</p> <p>2) Lesiones estructurales que puedan afectar al tamaño ventricular.</p>
	III. Hallazgos clínicos
	<p>Síntomas de:</p> <p>1) Incontinencia y/o deterioro cognitivo en ausencia de alteración de la marcha/equilibrio.</p> <p>2) Alteración de la marcha o demencia aisladas.</p>
IV. Estudios fisiológicos	
<p>Presión de apertura del LCR lumbar no disponible o fuera del rango requerido para “HPNi probable”.</p>	

Tabla 3. Guías Americanas III

<b>HPNi Improbable</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• No evidencia de ventriculomegalia.</li><li>• Signos de PIC elevada como papiledema.</li><li>• Ningún componente de los síntomas de la triada.</li><li>• Síntomas explicables por otras causas (por ejemplo estenosis espinal).</li></ul>

Respecto a las guías japonesas, se define “posible HPNi” en un paciente de más de 60 años, con dilatación ventricular, historia y síntomas compatibles.<sup>(82)</sup>

En estudios poblacionales, donde no es posible los estudios de LCR, se introduce el término “posible HPNi con apoyo de RM”: se refiere a aquel paciente con los criterios anteriores y, además, hallazgos en RM compatibles con colapso de surcos en convexidad alta (hidrocefalia con aumento desproporcionado del espacio subaracnoideo). Por motivos de practicidad, se empleará su acrónimo inglés DESH, procedente de *disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus*.

Para la clasificación como “HPNi probable”, al paciente que reúna criterios de “posible”, se debe añadir una presión de apertura del LCR lumbar inferior a 20 cm de H<sub>2</sub>O y, además, uno de los siguientes tres criterios diagnósticos:

- a. Hallazgos de DESH en neuroimagen.
- b. Mejoría sintomática tras punción lumbar evacuadora (PLE) o “tap test”.
- c. Mejoría sintomática tras drenaje lumbar externo (DLE).

Las principales diferencias entre ambas guías se refieren a los tres criterios mencionados arriba por las guías japonesas. Los hallazgos de DESH en pruebas de imagen ni siquiera son mencionados en las Am-HPNi. A su vez, la mejoría tras PLE o DLE, son considerados como pruebas pronósticas para la selección de candidatos a derivación por las Am-HPNi, no como apoyo al diagnóstico.

Por último, en las guías japonesas un paciente de 40-60 años, con presión de apertura de LCR de 20-24,5 cm de H<sub>2</sub>O, no puede ser diagnosticado como HPNi, en contraste con las Am-HPNi.

#### 1.4.2. SINTOMAS Y SIGNOS CLINICOS

De cara a la categorización como “HPNi probable”, un paciente debe tener alteración de la marcha, combinada con deterioro cognitivo y/o afectación urinaria.<sup>(11)</sup>

Casi todos los pacientes muestran síntomas en mayor o menor medida en las tres esferas, como se ha comprobado en el estudio multicéntrico europeo.<sup>(83)</sup> Un paciente puede tener una marcada afectación de la marcha y, sin embargo, mostrar síntomas leves de disfunción cognitiva, lo cual es favorable de cara a la respuesta a la derivación de LCR.<sup>(16;84)</sup> Se han observado también casos a la inversa, es decir, con un gran deterioro cognitivo y una leve alteración de la marcha, con una amplia variabilidad en la distribución de los síntomas entre ambos extremos.<sup>(85;86)</sup>

El inicio y desarrollo de la HPNi es característicamente insidioso,<sup>(82)</sup> a diferencia de otros procesos más agudos como la enfermedad cerebrovascular. A pesar de este tipo de progresión, existen muchas otras patologías en la población anciana que pueden simular, o más frecuentemente coexistir con la HPNi.<sup>(87)</sup>



### 1.4.2.1. ALTERACION DE LA MARCHA

Los tres patrones típicos de la HPNi son la marcha a con pasos cortos, arrastrando los pies (marcha magnética) y con amplia base de sustentación.<sup>(88-90)</sup>

Los pacientes con HPNi caminan más lentamente y de forma inestable, especialmente en los giros.<sup>(89;91)</sup> Se aumenta el ángulo de los talones y la longitud de los pasos es inconstante.<sup>(16)</sup> Puede existir congelación de la marcha, especialmente al girar en pasillos estrechos.<sup>(88;89)</sup> Existe poco efecto de pistas externas, tales como ayudas verbales o marcas visuales, a diferencia de la enfermedad de Parkinson.<sup>(92)</sup> Durante los tests y antes de la punción lumbar evacuadora (PLE), no hay fenómeno de aprendizaje.<sup>(88)</sup>

Tras la PLE la marcha mejora en función de una mayor longitud del paso y un menor número de pasos por giro.<sup>(93)</sup> Dicha mejoría es menor que con la derivación.<sup>(16;91)</sup> Sin embargo no se observa mejoría en la elevación del pie ni en la inestabilidad.<sup>(89)</sup>

De una manera sintética, en el trastorno de la marcha de la HPNi pueden identificarse dos componentes fundamentales, el desequilibrio, atribuible a disfunción frontal<sup>(94)</sup> y vestibular central<sup>(95)</sup> y la hipocinesia, posiblemente derivada de una alteración en los ganglios basales<sup>(96;97)</sup>. El desequilibrio parece tener un comienzo más precoz y responder peor al shunt, especialmente si se asocia a otros signos frontales.<sup>(98)</sup>

Aunque los mecanismos exactos no se conocen, se ha implicado también al haz cortico-espinal,<sup>(99;100)</sup> que podría estar comprimido o deformado por la dilatación ventricular,<sup>(101)</sup> así como al área motora suplementaria,<sup>(102)</sup> sugiriendo una supresión potencialmente reversible de las conexiones bidireccionales entre región frontal periventricular y medial y ganglios basales-tálamo. El posible papel del mesencéfalo,<sup>(103;104)</sup> no ha podido ser justificado al examinar su volumen antes y después de la cirugía derivativa.<sup>(105)</sup>

#### 1.4.2.2. ALTERACION COGNITIVA (DEMENCIA)

Es habitual que los pacientes con HPNi muestren deterioro de la velocidad psicomotora, la atención y la memorización.<sup>(106;107)</sup> La memoria está frecuentemente alterada en casos leves de HPNi, sin embargo la memoria de reconocimiento está relativamente preservada en comparación con la evocación.<sup>(97)</sup> la fluencia verbal también está disminuida. En casos severos la pérdida cognitiva es mucho más global.<sup>(108)</sup> En contraste con la enfermedad de Alzheimer, en la HPNi existe una desproporción entre la mayor afectación de la atención, la velocidad psicomotora, la fluencia y la función ejecutiva, y la menor afectación de memoria y orientación.<sup>(92;109)</sup> También pueden observarse torpeza y dificultad para escribir.<sup>(110)</sup>

Las dificultades de la velocidad psicomotora y la memoria verbal son las que más parecen responder a la derivación, mientras que las afectaciones globales de los casos severos tienden a no responder a la cirugía.<sup>(111)</sup>

La causa de la disfunción cognitiva no está clara. Para algunos autores se trata de una demencia frontal subcortical, causada por compresión de vías subcorticales frontales.<sup>(112)</sup>

De manera alternativa, otros autores han sugerido una relación con el acúmulo de proteínas patógenas como tau o beta-amiloide,<sup>(78;113)</sup> lo que podría explicar la elevada prevalencia de cambios neuropatológicos tipo Alzheimer en pacientes con HPNi.<sup>(114;115)</sup> Estos cambios neurodegenerativos podrían centrarse en zonas corticales más posteriores, dado el predominio de afectación visuo-espacial detectado en estudios recientes y la aparente falta de relación entre la marcha y la función cognitiva.<sup>(116)</sup>

#### 1.4.2.3. AFECTACION URINARIA

Hacia el inicio de la enfermedad, lo más habitual es que el paciente refiera un aumento en la frecuencia urinaria, así como una mayor urgencia miccional. Esta última puede estar acentuada por la propia alteración de la

marcha, que les dificulta llegar a tiempo al baño. En etapas avanzadas, puede observarse incontinencia total urinaria y/o fecal.<sup>(11)</sup>

Menos frecuentemente, puede existir una dificultad en el vaciado vesical: un 14% de los pacientes con HPNi tienen residuos postmicción superiores a 100 mL.<sup>(117)</sup>

La base fisiopatológica parece ser una vejiga neurógena, con hiperactividad del detrusor en más del 95% de los pacientes.<sup>(118)</sup> El origen central podría localizarse en el lóbulo frontal derecho, implicado en la inhibición del reflejo miccional, ya que se ha detectado un hipoperfusión de dicha zona en pacientes con HPNi.<sup>(119)</sup>

#### **1.4.2.4. OTROS SINTOMAS**

Aunque la cefalea es más característica de hidrocefalias de alta presión, también suele estar presente (descrita como sensación de presión) en la HPNi. De hecho, algunos autores le otorgan tanta importancia como a la incontinencia urinaria o a la marcha.<sup>(120)</sup>

Además de los problemas para la deambulación, pueden verse problemas motores hipoquinéticos en miembros superiores,<sup>(121)</sup> que se hacen evidentes al agarrar y elevar algún objeto y suelen mejorar tras el shunt.<sup>(121;122)</sup>

Otros signos neurológicos frecuentes descritos son la rigidez paratónica y los reflejos glabellar y palmo-mentoniano.<sup>(123;124)</sup>

La aparición de síndromes psiquiátricos en el seno de la HPNi no es infrecuente, alcanzando el 71% en algunas series, en forma de cambios de personalidad, ansiedad, depresión o síndromes psicóticos.<sup>(125)</sup>

Se ha descrito un aumento en la cantidad de horas de sueño, que aparentemente se reduce tras la cirugía derivativa.<sup>(126)</sup>

Los pacientes con HPNi tienen una mayor frecuencia de macrocrania, lo que podría apoyar la idea de un inicio congénito o en la infancia temprana.<sup>(127)</sup>

Por último, hay que destacar que hasta un 90% de los pacientes con HPNi sufren otras enfermedades, como diabetes mellitus, patología cardiovascular, enfermedad de Parkinson o Alzheimer.<sup>(128)</sup> A veces es difícil diferenciar cuál es la comorbilidad y cuál la enfermedad primaria. Esta frecuente coexistencia también plantea la cuestión de posibles mecanismos patogénicos comunes neurodegenerativos. La importancia de las enfermedades concomitantes ha llevado al desarrollo por algunos autores de “índices de comorbilidad”, dado que parece existir un claro impacto sobre la respuesta a la cirugía.<sup>(129)</sup>

#### 1.4.3. ESCALAS DE VALORACION

No existe un estándar para la clasificación de gravedad de la HPNi, ni para la evaluación de los efectos del tratamiento. Numerosas escalas se han desarrollado y se seguirán desarrollando; a veces aparecen en una o varias publicaciones antes de ser revisadas o abandonadas.

En esta sección se recogen las más conocidas por si se requiere su consulta. El empleo de diferentes herramientas para evaluar la severidad y las diversas maneras de definir variaciones a veces hace difícil, si no imposible, comparar estudios, tanto en lo referente a las muestras, como a los resultados. Es realmente necesario llegar a un consenso sobre cómo expresar cuantitativamente la severidad de la HPNi y la magnitud de la respuesta al tratamiento.

Tabla 4. Escala de Stein y Langfitt

<b>Stein y Langfitt, 1974<sup>(130)</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Grado 0:</b> Sin déficit neurológico, capaz de trabajar.</li><li>• <b>Grado 1:</b> Déficit mínimo, capaz de funcionar de manera independiente en el hogar.</li><li>• <b>Grado 2:</b> Alguna supervisión requerida en casa.</li><li>• <b>Grado 3:</b> Tutela necesaria a pesar de una considerable función independiente.</li><li>• <b>Grado 4:</b> Sin capacidad práctica para la función independiente.</li></ul>

Tabla 5. Escala modificada de Rankin

<b>Escala de Rankin modificada, 1988<sup>(131)</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>0:</b> No hay síntomas.</li><li>• <b>1:</b> No discapacidad significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.</li><li>• <b>2:</b> Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas las actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin asistencia.</li><li>• <b>4:</b> Discapacidad severa-moderada; incapaz de caminar sin ayuda y no puede atender sus necesidades corporales sin asistencia.</li><li>• <b>5:</b> Discapacidad severa; postrado en la cama e incontinente, atención de enfermería constante.</li><li>• <b>6:</b> Muerte.</li></ul>

Tabla 6. Escala de Black

<b>Escala post-tratamiento de Black, 1980<sup>(132)</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Excelente:</b> reanuda la actividad de antes de la enfermedad sin déficit.</li> <li>• <b>Buena:</b> reanuda la actividad de antes de la enfermedad con déficit, mejoría en dos o más escalones.</li> <li>• <b>Aceptable:</b> mejoría, pero no volvió al trabajo anterior, mejoría en un escalón.</li> <li>• <b>Transitoria:</b> mejoría importante temporal.</li> <li>• <b>Pobre:</b> ningún cambio o empeoramiento.</li> <li>• <b>Muerte:</b> murieron dentro de las 6 semanas de la cirugía, o como resultado de la cirugía.</li> </ul>

Tabla 7. Escala de Sahuquillo

<b>Escala NPH de Sahuquillo, 1991<sup>(133)</sup></b>	
<b>Marcha</b>	<b>Funciones superiores</b>
<b>5.</b> Normal. <b>4.</b> Anormal pero estable. <b>3.</b> Marcha inestable, caídas frecuentes. <b>2.</b> Necesita ayuda para la deambulación. <b>1.</b> Imposibilidad para la deambulación.	<b>5.</b> Problemas de memoria evidenciados únicamente a través de tests cognitivos. <b>4.</b> Problemas de memoria evidenciados por el paciente y/o la familia. <b>3.</b> Problemas de memoria severos junto con alteraciones del comportamiento. <b>2.</b> Demencia severa. <b>1.</b> Estado vegetativo o de mínima conciencia.
<b>Incontinencia de esfínteres</b>	
<b>5.</b> Sin problemas objetivos ni subjetivos. <b>4.</b> Urgencia miccional. <b>3.</b> Incontinencia urinaria ocasional. <b>2.</b> Incontinencia urinaria continua. <b>1.</b> Incontinencia urinaria y fecal.	
<b>Puntuación total:</b> suma de las tres esferas (3-15 puntos).	

Tabla 8. Escala de Kiefer

Escala de Kiefer, 1994 <sup>(134)</sup>	
<b>Trastornos cognitivos</b>	<b>Incontinencia</b>
0. No alteración. 1. Problemas de concentración y memoria. 3. Apatía, desorientación parcial y los de grado 1. 5. Problemas de habilidad y desorientación completa.	0. Ausente 3. Episódica o nocturna. 4. Permanente. 6. Urinaria y fecal.
	<b>Vértigo</b>
	0. Ausente. 1. Solo bajo estrés. 3. Intermitente. 4. Permanente.
<b>Trastornos de la marcha</b>	<b>Cefalea</b>
0. No alteración o solo detectable en tests especiales (ojos cerrados). 2. Aumento de base y ataxia pero seguro sin ayuda. 4. Dificultad al caminar que requiere ayuda. 6. Marcha imposible.	0. Ausente. 1. Intermitente o permanente moderado. 4. Permanente y muy intensa.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Puntuación de la Escala Kiefer (KSS):</b> suma de las puntuaciones de todos los síntomas (0-25).</li> <li>• <b>Tasa de recuperación:</b> <math>(KSS \text{ preoperatorio} - KSS \text{ postoperatorio}) \times 10 / \text{preoperatoria KSS}</math> (máximo 10).</li> </ul>	

Tabla 9. Escala de Krauss

Escala de Krauss, 1996 <sup>(135)</sup>
<b>Marcha</b>
0. Normal. 1. Inseguro o alterada marcha tándem. 2. Muy inestable. 3. Imposible sin ayuda.
<b>Incontinencia</b>
0. Normal. 1. Esporádica o urgencia. 2. Frecuente. 3. Total o control vesical mínimo.

<b>Alteración cognitiva</b>
<p>0. Normal.  1. Alteraciones mínimas de atención o memoria.  2. Desorientación total o importante.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grados de mejoría para cada síntoma:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. No o muy pobre.</li> <li>1. Aceptable o bueno.</li> <li>2. Excelente.</li> </ul> </li> <li>• <b>Índice total de mejoría (0-1):</b> los grados de mejoría sumados / grados de mejoría máximos.</li> </ul>

Tabla 10. Índice de Kiefer

<b>Índice de Kiefer, 2002<sup>(136)</sup></b>	
<b>Trastornos cognitivos</b>	<b>Incontinencia</b>
<p>0. No alteración.  1. Problemas de concentración y memoria.  3. Apatía, desorientación parcial y los de grado 1.  5. Problemas de habilidad y desorientación completa.</p>	<p>0. Ausente.  1. Urgencia.  3. Episódica o nocturna.  4. Permanente.  6. Urinaria y fecal.</p>
<b>Trastornos de la marcha</b>	<b>Vértigo</b>
<p>0. No alteración o solo detectable en test especiales (ojos cerrados).  2. Aumento de base y ataxia pero seguro sin ayuda.  4. Dificultad al caminar que requiere bastones.  5. Solo unos pasos con ayuda de una persona.  6. Marcha imposible.</p>	<p>0. Ausente.  1. Intermitente.  2. Permanente.</p>
	<b>Cefalea</b>
	<p>0. Ausente.  1. Intermitente o permanente moderado.  4. Permanente y muy intensa.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Índice Kiefer (KI):</b> suma de las puntuaciones de síntomas (0-24).</li> <li>• <b>Índice de Recuperación:</b> <math>(KI \text{ preoperatorio} - KI \text{ postoperatorio}) \times 10 / KI \text{ preoperatoria}</math> (max: 10).</li> </ul>	



Tabla 11. Escala NPH de Japón

<b>Escala de calificación para NPH, establecido por el Comité de Investigación sobre hidrocefalia, del Ministerio de Salud y Bienestar de Japón, 1996<sup>(137)</sup></b>
<b>Trastorno de la marcha</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Normal.</li> <li>1. Inestable, pero independiente.</li> <li>2. Caminando con un bastón.</li> <li>3. Camina con 2 muletas o un andador.</li> <li>4. Imposible caminar.</li> </ol>
<b>Demencia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Dentro de rango normal.</li> <li>1. Sin demencia aparente pero apático.</li> <li>2. Socialmente dependiente, pero independiente en su casa.</li> <li>3. Parcialmente dependiente en casa.</li> <li>4. Totalmente dependiente.</li> </ol>
<b>Incontinencia urinaria</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente.</li> <li>1. Ausente pero con polaquiuria o urgencia urinaria.</li> <li>2. A veces sólo por la noche.</li> <li>3. A veces incluso durante el día.</li> <li>4. Frecuente.</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Puntuación en la escala de calificación para NPH = suma de las puntuaciones de síntomas (0-12).</i></li> <li>• <i>Mejoría: cambio de 1 punto o más.</i></li> </ul>

Tabla 12. Escala de Países Bajos

<b>Escala Dutch o de Países Bajos, 1997<sup>(138)</sup></b>					
<i>Escala NPH: Escala de la marcha + Escala de demencia (6-80)</i>					
<b>Puntuación de la marcha (PM)</b>		<b>Número de pasos (NP) en 10 m</b>	<b>Puntos</b>	<b>Tiempo (T) en recorrer 10 m</b>	<b>Puntos</b>
<b>Marcha independiente</b>	0-16 puntos	<13	1	<10	1
Alteración tándem	2	13-15	2	10-11	2
Alteración giro	2	16-18	3	12-13	3
Desequilibrio tronco	2	19-21	4	14-15	4
Aumento de base	2	22-25	5	16-18	5
Pasos cortos	2	26-29	6	19-21	6
Altura paso reducida	2	30-33	7	22-24	7
Bloqueo al iniciar la marcha	2	34-38	8	25-27	8
Tendencia a caer	2	39-43	9	28-30	9
<b>Marcha con ayuda</b>	18	>43	10	>30	10
<b>Marcha no posible</b>	20				
<i>Escala de la marcha: PM+NP+T (2-40)</i>					
<b>Word Test, diez palabras a recordar tras 5 min (WT)</b>	<b>Digit Span o memoria numérica adelante y atrás (DS)</b>	<b>Conexión de números o Trailmaking A (TM)</b>	<b>Fingertapping o pulsación rápida 10 segundos (FT)</b>	<b>Puntos</b>	
>8	>11	<45	>45	1	
8	11	<61	>40	2	
7	10	<76	>36	3	
6	9	<91	>32	4	
5	8	<106	>28	5	
4	7	<121	>24	6	
3	6	<151	>20	7	
2	5	<181	>16	8	
1	4	<211	>12	9	
0	3	>210	<13	10	
<i>Escala de demencia: WT+DS+TM+FT (4-40)</i>					

Tabla 13. Escala NPH de Owler

Escala NPH de Owler, 2004 <sup>(72)</sup>		
Marcha	Condiciones de vida	Síntomas urinarios
<b>0.</b> Normal. <b>1.</b> Insegura. <b>2.</b> Bastón. <b>3.</b> Apoyo bimanual. <b>4.</b> Con asistencia. <b>5.</b> Silla de ruedas.	<b>0.</b> Independiente. <b>1.</b> En casa con asistencia. <b>2.</b> En residencia. <b>3.</b> Con cuidados de enfermería. <b>4.</b> Hospitalizado.	<b>0.</b> Ausentes. <b>1.</b> Presentes.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Puntuación NPH:</b> suma de las puntuaciones de las tres esferas (0-10).</li> </ul>		

Tabla 14. Escala NPH de Eide

Escala NPH, Eide 2006 <sup>(139)</sup>	
<b>Trastorno de la marcha</b>	
<b>5.</b> Andar normal.  <b>4.</b> Marcha anormal, pero posible sin apoyo. Giros con desequilibrio y pasos cortos.	<b>3.</b> Se necesita un bastón. Marcha independiente posible, pero es inestable o el paciente cae. <b>2.</b> Deambulación posible con ayuda. <b>1.</b> El paciente está postrado en cama o no es capaz de deambular.
<b>Incontinencia urinaria</b>	<b>Demencia</b>
<b>5.</b> No incontinencia subjetiva u objetiva. <b>4.</b> Urgencia urinaria. Incontinencia rara. <b>3.</b> Incontinencia urinaria ocasional. <b>2.</b> Incontinencia urinaria continua. <b>1.</b> Incontinencia urinaria y fecal.	<b>5.</b> Normal. <b>4.</b> Problemas de memoria referidos por paciente o familia. <b>3.</b> Problemas de memoria importantes con más o menos graves trastornos de conducta. <b>2.</b> Demencia severa. <b>1.</b> Estado vegetativo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Puntuación NPH Grading Scale:</b> suma de las puntuaciones de síntomas (3-15).</li> <li>• <b>Categorías de Mejoría:</b> 5 o más puntos, mejoría muy significativa; 3-4 mejoría significativa; 1-2 leve mejoría; -4-0 no respondedores.</li> </ul>	

Tabla 15. Escala iNPHGS

<b>INPH Grading Scale (iNPHGS), Kubo, 2007<sup>(140)</sup></b>	
<b>Trastorno de la marcha</b>	<b>Alteración urinaria</b>
<b>0.</b> Normal. <b>1.</b> Quejas de mareos de la deriva y disbasia pero sin alteración de la marcha objetiva. <b>2.</b> Inestable pero independiente. <b>3.</b> Camina con algún apoyo. <b>4.</b> Marcha imposible.	<b>0.</b> Normal. <b>1.</b> Polaquiuria o urgencia urinaria. <b>2.</b> Incontinencia urinaria ocasional (1-3 o más veces por semana, pero menos de una vez al día). <b>3.</b> Incontinencia urinaria continua (1 o más veces al día). <b>4.</b> Función de la vejiga muy o completamente deficiente.
<b>Deterioro cognitivo</b>	
<b>0.</b> Normal <b>1.</b> Quejas de amnesia o falta de atención, pero no afectación objetiva de memoria o atención <b>2.</b> Existencia de amnesia o falta de atención, pero no desorientación de tiempo y lugar <b>3.</b> Existencia de desorientación de tiempo y lugar, pero conversación posible <b>4.</b> Desorientación para el contexto o conversación imposible	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Sin puntuación total, las subescalas se mantienen separadas; Demencia (0-4), marcha (0-4), urinaria (0-4).</i></li> <li>• <i>Mejoría: cambio de 1 punto o más en un dominio.</i></li> </ul>	

#### 1.4.4. PRUEBAS DE IMAGEN

##### 1.4.4.1. TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA Y RESONANCIA MAGNETICA

Normalmente la primera prueba que se realiza al paciente con HPNi es la tomografía computarizada craneal (TC). Normalmente se realiza en pacientes que han desarrollado síntomas característicos, pero a veces la ventriculomegalia constituye un hallazgo inesperado en el contexto del estudio de otra patología (por ejemplo un trauma craneal). La TC es útil para valorar cambios estructurales groseros, tales como la talla y forma de los ventrículos, así como el grado de atrofia o la compresión de los surcos corticales. También es de interés tras la cirugía para valorar la posición del

catéter ventricular o posibles complicaciones como las colecciones subdurales.

La TC puede ayudar a diferenciar entre HPNi y trastornos de demencia como la enfermedad de Alzheimer, donde la ventriculomegalia es secundaria a pérdida de parénquima y se acompaña de atrofia cortical, en contraste con la HPNi donde los surcos son frecuentemente estrechos <sup>(141)</sup>

Normalmente el siguiente paso tras la TC es la realización de una resonancia magnética cerebral (RM), de cara a intentar diferenciar el cuadro de otras enfermedades neurológicas, así como a descartar causas obstructivas de hidrocefalia (por ejemplo, una estenosis de acueducto). La RM proporciona una mejor diferenciación de tejidos y más información morfológica y funcional sobre el sistema ventricular. Por tanto, se puede obtener una mayor precisión sobre las alteraciones de sustancia blanca y sobre el flujo de LCR. <sup>(142;143)</sup>

Adicionalmente, con el estudio de RM se pueden incluir secuencias avanzadas, como la Imagen por Tensor de Difusión (DTI), Fase-Contraste para cuantificar medidas de flujo o secuencias de Perfusión.

#### EVALUACION DE TAMAÑO Y MORFOLOGIA VENTRICULAR

El indicador más sencillo y empleado para evaluar la dilatación ventricular es el índice de Evans. <sup>(144)</sup> Dicho índice se obtiene dividiendo la anchura máxima de las astas frontales entre la máxima anchura interna craneal en el mismo corte axial. En general, un cociente mayor de 0,3 es indicativo de ventriculomegalia y es requerido para que un caso sea considerado como “posible HPNi”, tanto en las guías americanas como japonesas. <sup>(11;82)</sup> El índice de Evans está sujeto a variación en función del corte en el que se mida, existiendo una mejor correlación con los valores volumétricos (considerados el “gold standard”) en un plano situado a 16 mm sobre la línea entre las comisuras anterior y posterior (línea AC-PC). <sup>(145)</sup> Más allá de su utilidad inicial en el diagnóstico, carece de valor pronóstico. <sup>(28;146)</sup> Se ha sugerido que el crecimiento ventricular en la HPNi

es más longitudinal que transversal, lo que podría dar lugar a índices inferiores a 0,3 en presencia de ventriculomegalia, por lo que algunos autores recomiendan dar más peso a otros parámetros de imagen o valorar de manera diferente la talla ventricular en dichos casos.<sup>(147)</sup>

Se han propuesto otros índices, si bien ninguno de ellos ha conseguido desbancar al de Evans: índice fronto-occipital,<sup>(148)</sup> índice bifrontal,<sup>(149)</sup> índice bicaudado,<sup>(150)</sup> razón tercer ventrículo/cisura de Silvio,<sup>(149)</sup> etc. De todos ellos, la mejor correlación con el volumen ventricular parece tenerla el índice fronto-occipital, aunque dicha correlación sólo ha sido evaluada en casos de hidrocefalia pediátrica.<sup>(151)</sup>

La medida más exacta de la talla ventricular se obtiene mediante las técnicas de volumetría, aunque hasta el momento su uso no está muy difundido debido a que son laboriosas y requieren tiempo.<sup>(145)</sup> Sin embargo se están desarrollando formas automáticas y semi-automáticas para resolver dicho inconveniente.<sup>(152-157)</sup>

En el rango de edad típico de la HPNi, en torno a los 70 años, el tamaño ventricular en individuos sanos ronda los 35 cm<sup>3</sup>, aunque existe cierta variabilidad, como se puede ver en la siguiente tabla:

Tabla 16. Volumen ventricular en sanos

Autor	N	VV	VVR	Edad
Matsumae <sup>(158)</sup>	22	33+-10	2,4%+-0,6	61-81
Schott <sup>(159)</sup>	29	32+-22		69+-7
Nestor <sup>(160)</sup>	152	38+-19		76+-5
Ambarki <sup>(161)</sup>	46	37+-18	2,47+-1,2	61-82

N: tamaño muestral.  
 VV: volumen ventricular en cm<sup>3</sup>. VVR: volumen ventricular relativo (volumen ventricular/volumen intracraneal total).

En uno de los estudios más recientes, se ha propuesto que un volumen ventricular mayor de 77 cm<sup>3</sup>, o un volumen ventricular relativo mayor de 4,96% es definitorio de hidrocefalia en ancianos de raza blanca.<sup>(161)</sup>

Los volúmenes ventriculares obtenidos de series de pacientes con HPNi superan habitualmente dicha cifra y oscilan en torno a los 100 cm<sup>3</sup>:

Tabla 17. Volumen ventricular en HPNi

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>VV</b>	<b>VVR</b>	<b>Edad</b>
<b>Kitagaki</b> <sup>(162)</sup>	11	143+-34	9,3+-2,1	78+-5
<b>Palm</b> <sup>(163)</sup>	26	156+-46		75 (54-87)
<b>Tsunoda</b> <sup>(164)</sup>	16	76+-19		67 (47-84)
<b>Hiraoka</b> <sup>(165)</sup>	21	124+-4		76+-4
<b>Ishii</b> <sup>(157)</sup>	15	75,2+-19,7	4,97%+-1,22	78+-6

**N:** tamaño muestral.  
**VV:** volumen ventricular en cm<sup>3</sup>.  
**VVR:** volumen ventricular relativo (volumen ventricular/volumen intracraneal total).

El aumento de tamaño de las astas temporales y la dilatación del III ventrículo son frecuentes y parecen ser más habituales en pacientes que responden a la cirugía.<sup>(166;167)</sup> Aunque algunos autores refieren que la anchura del III ventrículo es mayor en la HPNi que en la enfermedad de Alzheimer, para otros se trata de un hallazgo que también puede verse bajo situaciones de atrofia cerebral.<sup>(168;169)</sup>

Como se expondrá más adelante, las técnicas de volumetría no solo permiten evaluar el tamaño ventricular, sino que también son útiles para detectar alteraciones de estructuras sólidas y en la distribución del LCR en los diferentes compartimentos intracraneales.

### ALTERACIONES ESTRUCTURALES EN LA HPNi

Las principales anomalías identificables en RM convencional se refieren al cuerpo calloso y a la desproporción en el aumento de algunos compartimentos de LCR respecto a otros.

#### *CAMBIOS EN EL CUERPO CALLOSO*

El cuerpo calloso suele describirse como adelgazado, aplastado en su porción dorsal y abombado en sentido craneal. Aunque tales cambios no son específicos y pueden verse también en otras formas de hidrocefalia o, incluso en demencias de otro origen,<sup>(170-173)</sup> la distensión del cuerpo calloso parece asociarse a una mayor probabilidad de respuesta a la cirugía.<sup>(174)</sup>

El adelgazamiento del cuerpo calloso ha sido cuantificado mediante el estudio de su área en cortes sagitales mediales. Las regiones más afectadas y relacionadas con el cuadro clínico fueron la rodilla y el cuerpo rostral. Paradójicamente, hubo un peor resultado quirúrgico cuando en la RM postoperatoria se objetivaba un aumento de área.<sup>(175)</sup> Hay que mencionar, sin embargo, que la atrofia de cuerpo calloso también se puede encontrar en cuadros de leucoaraiosis sin hidrocefalia, donde puede ser responsable de alteraciones de la marcha y cognitivas.<sup>(176;177)</sup>

La elevación del cuerpo calloso puede dar lugar a una indentación contra el borde libre de la hoz visible en cortes sagitales,<sup>(173)</sup> que podría dar lugar a daños en la memoria por lesión del componente supracaloso del sistema límbico. La indentación del cuerpo calloso se observa más frecuentemente en pacientes que responden a la derivación de LCR y en aquellos con ondas B en el registro continuo de presión intracraneal.<sup>(178)</sup>

Uno de los marcadores morfológicos que han despertado interés reciente es el ángulo del cuerpo calloso (AC). No se trata de un concepto nuevo, ya que en la década de los 70 se empezó a calcular sobre estudios de neumoencefalografía. En aquel momento se sugirió que un ángulo de 120° podría discernir entre pacientes con HPNi y pacientes con atrofia.<sup>(179)</sup> Revisiones posteriores aclararon que, si bien era excepcional que los casos

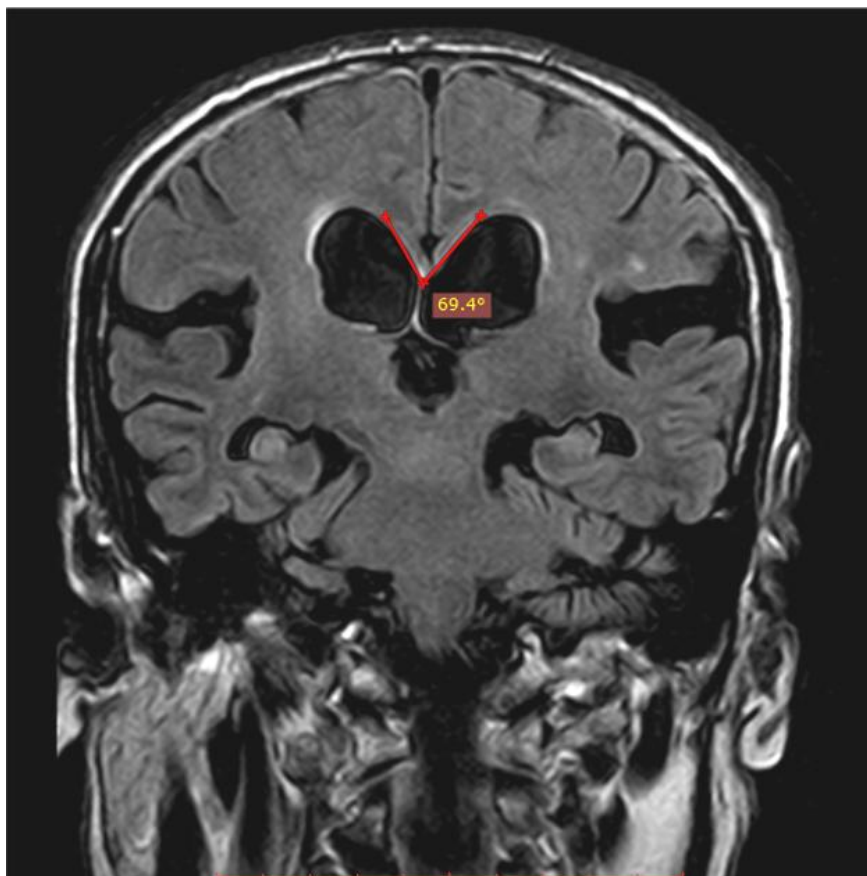


de atrofia mostrasen ángulos inferiores a  $120^\circ$ , algunos casos de HPNi podían estar por encima de dicho valor.<sup>(180)</sup> La explicación que se propuso para un ACC más agudo fue que, ante la dilatación ventricular, la elevación del cuerpo calloso se veía limitada por la hoz, al contrario que los ventrículos laterales que podían seguir expandiéndose.<sup>(179)</sup>

Hasta el 2005, año en que se publicaron las guías Am-HPNi, no se volvió a emplear el AC. Curiosamente, se sugería un ángulo calloso superior a  $40^\circ$ , discordante con las publicaciones anteriores. Desgraciadamente, no se proporcionaba ninguna referencia bibliográfica.<sup>(11)</sup>

En 2008 se describe la medición del AC en estudios de RM. Empleando el ángulo tomado a nivel de la comisura posterior, valores inferiores a  $90^\circ$  permitieron diferenciar entre HPNi y atrofia secundaria a enfermedad de Alzheimer, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 88%. Hay que tener en cuenta que todos los casos de HPNi eran confirmados y que solo un 26% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tenían un índice de Evans superior a 0,3, por lo que este estudio no resulta útil de cara a la selección de pacientes candidatos a shunt ni evalúa el valor pronóstico del ángulo calloso.<sup>(146)</sup> (Figura 1)

En este sentido se ha publicado recientemente una serie de 108 casos en la que se analiza retrospectivamente el valor predictivo del AC: los pacientes respondedores mostraron un AC medio de  $59^\circ$  frente a los  $68^\circ$  de los no respondedores. La mejor potencia pronóstica se obtuvo con un punto de corte de  $63^\circ$ , con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 65%, lo cual resulta algo limitado de cara a predecir la respuesta al shunt.<sup>(181)</sup>



*Figura 1. Medida del ángulo calloso a nivel de la comisura posterior.*

*ALTERACION EN LA DISTRIBUCION DEL LCR INTRACRANEAL: EL CONCEPTO DE LA HIDROCEFALIA CON AUMENTO DESPROPORCIONADO DEL ESPACIO SUBARACNOIDEO*

El término “hidrocefalia con aumento desproporcionado del espacio subaracnoideo” hace referencia a la coexistencia de:<sup>(182)</sup>

- Ventriculomegalia.
- Aumento de espacios subaracnoideos inferiores y cisternas de Silvio.
- Disminución relativa de surcos en la convexidad alta parasagital y medial.

Por motivos de practicidad, se empleará su acrónimo inglés DESH, procedente de *disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus*.

Dicha desproporción, con escasa atrofia y estrechez de surcos en convexidad alta se conoce desde los tiempos de la TC, siendo empleada como herramienta pronóstica y criterio de selección para la cirugía en varias series.<sup>(132;141;183)</sup> En general, este hallazgo se valoraba de forma subjetiva, siendo el estudio holandés de 2000 el primero en cuantificar el compromiso de surcos de convexidad alta. En dicho estudio se empleaba como uno de los criterios de TC, el que la suma de los cuatro surcos más visibles en los dos cortes más altos, no superase 25 mm.<sup>(184)</sup>

Con la llegada de la RM se ha retomado el interés por esta característica distribución del LCR intracraneal en la HPNi. La desproporción entre los surcos de convexidad y la dilatación ventricular se puede identificar visualmente en los cortes coronales de la RM o bien mediante técnicas de volumetría y morfometría.

En 1998 se realiza el primer análisis volumétrico centrado en este aspecto, constatándose en los pacientes con HPNi una disminución del volumen de LCR de la convexidad suprasilviana, coexistente con un aumento del volumen de las cisuras de Silvio y de las cisternas basales, en comparación con los pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular incluidos en la serie.<sup>(162)</sup> Otro hallazgo importante es la comprobación de la alta variabilidad interobservador a la hora de analizar visualmente el estado de la convexidad suprasilviana y de las cisternas basales, lo que apoya la utilidad de técnicas de cuantificación como las volumétricas.<sup>(162)</sup>

En la primera edición de las guías japonesas se incluyó la presencia en cortes coronales de RM de dicha desproporción, como criterio para considerar un caso como posible HPNi.<sup>(10;185)</sup> En la segunda edición se ha elevado su importancia, constituyendo uno de los criterios para “probable

HPNi” al mismo nivel que la respuesta clínica a la punción lumbar evacuadora o al drenaje lumbar externo.<sup>(82)</sup>

En 2010 se publicó un estudio quirúrgico derivativo prospectivo (SINPHONI) sobre 100 pacientes con posible HPNi, seleccionados empleando el criterio de ventriculomegalia con surcos comprimidos en convexidad alta. Se obtuvo una mejoría en el 77% de los pacientes al año de seguimiento. Un 96% de los pacientes mostraban dilatación de la cisura de Silvio y un 26% la presencia de surcos aislados dilatados en convexidad. A partir de este estudio se adoptó la denominación “hidrocefalia con aumento desproporcionado del espacio subaracnoideo”.<sup>(182)</sup> (Figura 2)



*Figura 2. Hidrocefalia con desproporción del espacio subaracnoideo (DESH), nótese la dilatación de las cisuras de Silvio y la escasez de espacio subaracnoideo en regiones altas y mediales.*

Estudios posteriores basados en morfometría por voxel han reforzado el concepto de DESH, localizando la zona alta parasagital y medial como la más comprometida en cuanto a volumen de LCR, especialmente a nivel del precuneus.<sup>(153;154)</sup> Un cociente aumentado entre volumen silviano y volumen de LCR en convexidad alta medial resulta especialmente distintivo respecto a pacientes con enfermedad de Alzheimer, Parkinson o controles sanos.<sup>(152)</sup>

Los cambios de DESH muestran relación con un ángulo calloso más agudo,<sup>(157)</sup> estando ambos factores asociados a buena respuesta a la derivación de LCR.<sup>(167)</sup>

La presencia de DESH también guarda una buena relación con el resultado de la punción lumbar evacuadora<sup>(186;187)</sup>, sin embargo no se ha explorado su relación con el cálculo de la resistencia de salida del LCR mediante infusión lumbar. Este punto podría aclarar si la causa de esta desproporción en la distribución del LCR se debe a un bloqueo suprasilviano en la circulación-reabsorción como se ha propuesto.<sup>(162;187;188)</sup>

Tras la colocación de una derivación de LCR se ha observado reversión de los cambios DESH, aumentando el volumen subaracnoideo de la convexidad suprasilviana y disminuyendo el volumen ventricular y de las cisuras de Silvio y espacios infrasilvianos.<sup>(165)</sup>

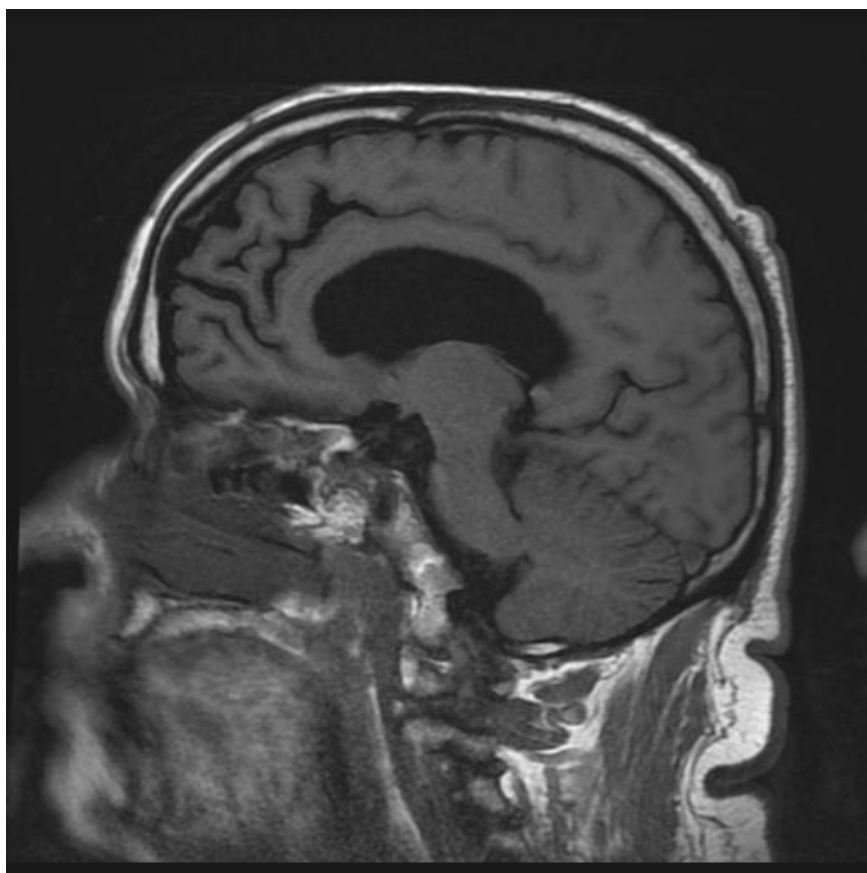
#### *OTRAS ALTERACIONES ESTRUCTURALES*

El “signo del surco cingular” fue descrito en una pequeña serie de 10 pacientes con HPNi en los que se observaba una compresión de la mitad posterior del surco cingular en cortes paramediales de RM. En dicha serie este signo mostró una sensibilidad del 100% para pacientes con HPNi y 0% para controles sanos y enfermos de Alzheimer.<sup>(189)</sup> (Figura 3)

La presencia de dilataciones focales de ciertos surcos no debe ser confundida con atrofia cerebral. Estos surcos parecen estar en comunicación con los ventrículos y se piensa que actúan como reservorios de LCR, denominándose “surcos de transporte”.<sup>(190)</sup> En la serie del estudio

SINPHONI, un 29% de los pacientes mostraban este tipo de surcos paradójicamente dilatados.<sup>(182)</sup> No es infrecuente su reducción o desaparición tras la cirugía derivativa.<sup>(162;190)</sup>

Recientemente se ha prestado atención, como posible marcador de HPNi, a la reducción del espacio perivascular en el centro semioval, en posible relación con la disfunción del drenado linfático perivascular de LCR.<sup>(191)</sup>



*Figura 3. Signo del surco cingular, obsérvese la compresión de la mitad posterior, respecto a la mitad anterior más dilatada.*

Está en discusión la posibilidad de cambios morfológicos del mesencéfalo. Algunos autores refieren una reducción en su diámetro y un posible papel en la afectación de la marcha, que serían reversibles tras la cirugía.<sup>(103;104)</sup> Sin embargo un estudio más reciente, basado en RM

tridimensional, no ha detectado cambios en el tamaño mesencefálico ni una correlación con la evaluación de la marcha.<sup>(105)</sup>

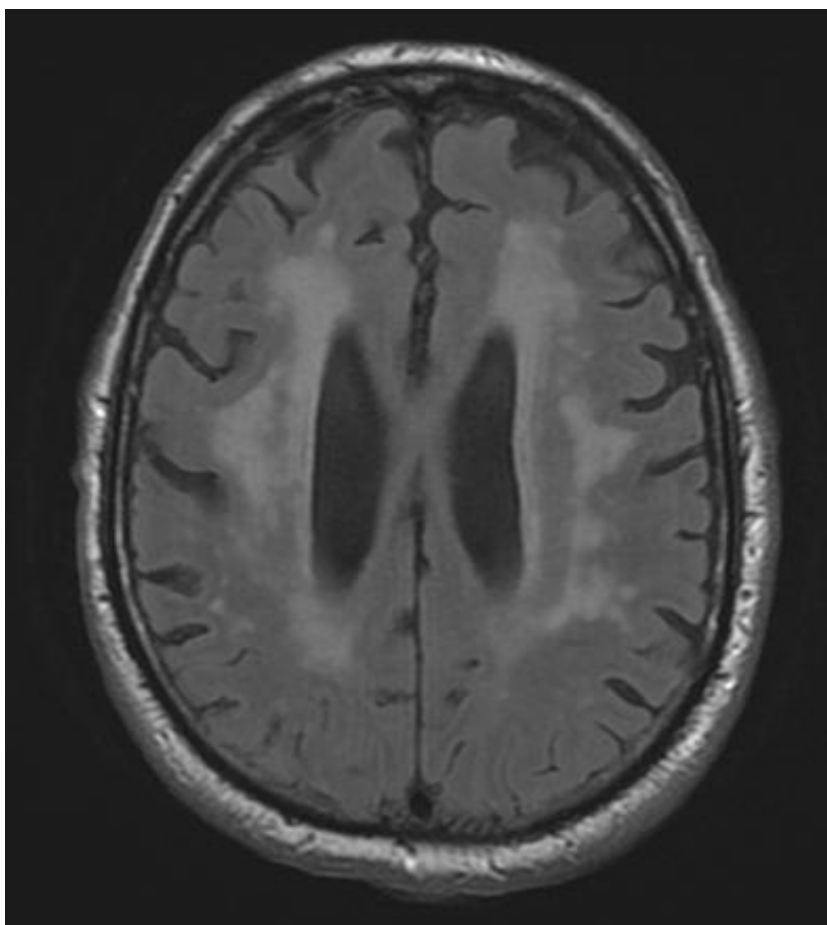
Otras características que se han descrito asociadas a la HPNi son la dilatación de la porción inferior del acueducto,<sup>(192)</sup> un menor volumen del bulbo olfatorio,<sup>(193)</sup> la presencia de silla turca vacía,<sup>(194)</sup> la existencia de protrusiones focales en el techo de los ventrículos laterales<sup>(167)</sup> y la reducción de volumen de tálamo<sup>(154)</sup> y caudado.<sup>(195)</sup>

### CAMBIOS EN LA SUSTANCIA BLANCA

La presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca en estudios de RM cerebral es frecuente, tanto en ancianos sanos como en situaciones patológicas. Dichos cambios de señal se pueden dividir en “hiperintensidades periventriculares” y en “hiperintensidades de sustancia blanca profunda”, siendo estas últimas aquellas localizadas en zonas más subcorticales. Habitualmente los cambios se traducen en una mayor señal en secuencias T2 y FLAIR, menor señal en secuencias T1 de RM y en una hipodensidad en la TC craneal. (Figura 4)

**Hiperintensidades de sustancia blanca profunda (HSBP):** El origen de tales cambios está en debate. Es común ver pequeñas HSBP en ancianos sanos. Si tienen la misma señal que el LCR en secuencias T1 y T2, se consideran espacios perivasculares de Virchow-Robin aumentados.<sup>(196)</sup> Algunos autores consideran que tales espacios no están relacionados con causas isquémicas y que tienen una baja tendencia a progresar, mientras que otros encuentran correlación con infartos de tipo lacunar.<sup>(197;198)</sup> La existencia de lesiones más extensas y confluentes, hiperintensas en T2 pero menos aparentes en T1, se interpreta con más unanimidad como un signo de enfermedad cerebral de pequeño vaso. Aunque no está totalmente demostrada la relación causa-efecto con la isquemia en las HSBP, las lesiones más extensas muestran asociación con factores de riesgo vascular (hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo y edad)<sup>(199)</sup> y tienen carácter progresivo.<sup>(200)</sup> Adicionalmente, estudios realizados postmortem han detectado un entorno molecular hipóxico en estas lesiones.<sup>(201)</sup>

Resulta interesante que el hallazgo de HSBP en pacientes ancianos no hidrocefálicos puede ir acompañado de síntomas similares a los de la HPNi, es decir trastornos de la marcha y del control postural, incontinencia urinaria y deterioro cognitivo.<sup>(202)</sup> En concreto, los cambios en la sustancia blanca frontal y periventricular muestran una asociación especialmente fuerte con los trastornos de marcha y equilibrio.<sup>(203)</sup>



*Figura 4. Ejemplo en nuestra serie de lesiones de sustancia blanca profunda y periventriculares.*

**Hiperintensidades periventriculares (HPV):** Aquellos cambios suaves adyacentes a los ventrículos laterales continuos con las paredes de los mismos se denominan HPV. En ancianos sanos, se considera un hallazgo normal la delineación fina a lo largo de los ventrículos con señal hiperintensa, con pequeños casquetes en las astas frontales.<sup>(142)</sup>



Inicialmente se pensaba que estos cambios de señal finos podrían deberse a artefactos por volumen parcial o por pulsaciones del LCR, pero un estudio reciente indica una fuerte correlación entre la intensidad de tales cambios y el volumen total de cambios en la sustancia blanca, por lo que deberían ser considerados alteraciones “reales” de la sustancia blanca.<sup>(204;205)</sup> De la misma forma que ocurría con las HSBP, los cambios de HPV también se intensifican con la presencia de factores de riesgo vascular.<sup>(206)</sup> Entre las causas de las HPV en el anciano se han propuesto la isquemia crónica, desmielinización, gliosis subependimaria y la trasudación de LCR a través de los ventrículos.<sup>(207)</sup>

En la HPNi, las HPV ya se apreciaban en estudios TC, habitualmente alrededor de las astas frontales, aunque también extendiéndose desde los cuerpos de los ventrículos laterales. Las HPV han sido evidenciadas en todos los tipos de hidrocefalia, tanto comunicantes como no comunicantes.<sup>(208;209)</sup> Modelos animales de hidrocefalia obstructiva y arreabsortiva apoyan la hipótesis de que la HPV en la hidrocefalia sea un edema provocado por el paso de LCR a través de una disrupción del epéndimo.<sup>(210)</sup> En la misma línea, existen estudios de RM centrados en medir el coeficiente de difusión aparente (ADC) y los tiempos de relajación de secuencias T1 y T2, que también apoyan un mayor contenido de agua en la zona donde se detectan las HPV.<sup>(43;211)</sup> Las HPV pueden reducirse o desaparecer tras la implantación de una derivación de LCR, un fenómeno frecuentemente asociado a respuesta positiva a dicho procedimiento.<sup>(208;212)</sup>

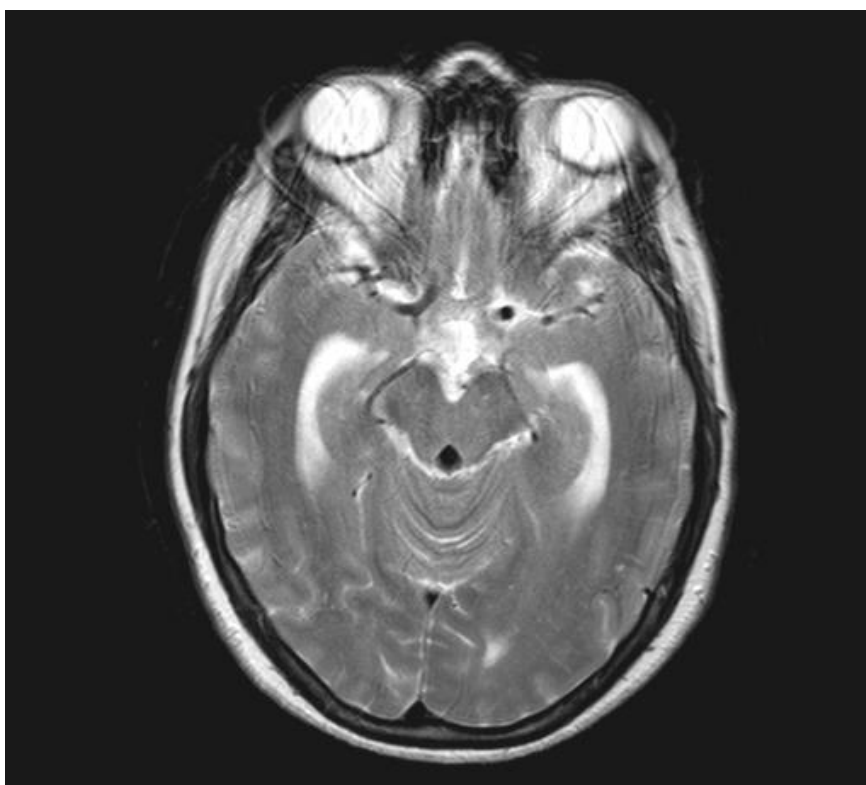
Tanto las HSBP como las HPV son más frecuentes en la HPNi que en individuos sanos,<sup>(40)</sup> al igual que la presencia de factores de riesgo vascular.<sup>(213;214)</sup> La presencia de cambios de señal en la HPNi se asocia a síntomas más severos<sup>(135;212)</sup> y, en estudios antiguos, parecían empeorar la respuesta a la cirugía.<sup>(215)</sup> Sin embargo, existen series más recientes en las que se obtienen buenas respuestas en pacientes con HSBP severas.<sup>(167;212;216)</sup>

De hecho, en un estudio bien controlado, se produjo mejoría en pacientes con HPNi, HSBP severas, Rout normal y ausencia de respuesta a

la punción lumbar evacuadora. Es decir, unos pacientes que también podrían haber sido diagnosticados como demencia vascular subcortical.<sup>(216)</sup> Las etapas tardías de este tipo de demencia pueden ser difíciles de diferenciar de la HPNi, ya que tanto los hallazgos de imagen, como los síntomas y los cambios neuropatológicos pueden ser similares.<sup>(36;217)</sup> Ambas entidades incluso pueden coexistir en un mismo paciente.<sup>(216)</sup>

#### SIGNO DEL VACIO DE FLUJO EN RM. MEDICION DE FLUJO MEDIANTE RM

La presencia de vacío de señal acueductal se ha propuesto como orientativa de HPNi y posible predictiva de respuesta a la cirugía.<sup>(143)</sup> Dicho signo consiste en la ausencia de señal en el acueducto hacia el tercer y cuarto ventrículos adyacentes, de manera que se observa un acueducto “negro” en secuencias T2. (Figura 5)



*Figura 5. Signo del vacío de flujo en el acueducto de Silvio. Obsérvese la baja señal en dicha estructura.*

Sin embargo, en la mayoría de los estudios su frecuencia de aparición no parece ser diferente en los sujetos sanos o en casos de atrofia, considerándose que su valor diagnóstico y predictivo de la respuesta a la cirugía es bajo o no significativo.<sup>(167;170;218)</sup>

Respecto a la medición de flujo mediante RM con contraste de fase, se ha publicado que su sensibilidad para la HPNi es alta,<sup>(219;220)</sup> pero todavía no se ha establecido su valor diagnóstico. Se ha prestado especial atención a la medición de la velocidad máxima del LCR,<sup>(221)</sup> como del volumen-latido en el acueducto.<sup>(222)</sup> Sin embargo, no está clara su capacidad de predecir la respuesta a la derivación de LCR,<sup>(223-226)</sup> así como la de excluir otras comorbilidades como la demencia vascular o la enfermedad de Alzheimer.<sup>(227)</sup> Además de las dudas sobre su verdadero valor, no existe una estandarización en los métodos de medición. Se ha observado también una reducción en la distensibilidad intracraneal, en la circulación venosa y en los senos rectos y sagitales, pero tampoco se ha establecido su valor diagnóstico.<sup>(77;148)</sup>

#### ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA.

El papel de esta técnica no ha sido establecido todavía. Se ha descrito un pico de ácido láctico en la zona periventricular, a diferencia de individuos sanos o pacientes con enfermedad de Alzheimer.<sup>(228)</sup> El cociente N-acetil-aspartato/creatina parece estar reducido respecto a individuos sanos y modificarse tras la derivación.<sup>(229)</sup> La recuperación de dicho cociente se ha relacionado con respuesta positiva a la cirugía,<sup>(229)</sup> aunque otras series no han podido confirmar este aspecto.<sup>(230)</sup>

#### IMAGEN RM POR TENSOR DE DIFUSION

La RM mediante tensor de difusión o DTI proporciona información cuantitativa sobre la magnitud y direccionalidad de la difusión de agua en 3D. Los principales parámetros de difusividad son la difusividad media (mean diffusivity, MD) y la anisotropía fraccional (fractional anisotropy, FA). La difusión es anisotrópica en la dirección de aquellos tractos de sustancia blanca, a lo largo de los cuales se mueve el agua. La dirección de

la máxima difusividad nos indica la orientación del tracto de sustancia blanca.

La elevación de la FA indica compresión de sustancia blanca, como en la ventriculomegalia.<sup>(99;231)</sup> El descenso en la FA se relaciona con degeneración neuronal, edema, gliosis, desmielinización y, en general, alteraciones citoestructurales de la sustancia blanca.<sup>(232)</sup>

La MD, una medida cuantitativa del movimiento medio del agua, se incrementa con la pérdida axonal, dendrítica y neuronal, reflejando un aumento del agua extracelular local.<sup>(232)</sup>

Se ha sugerido que incrementos iniciales reversibles en la FA por compresión, podrían dar paso en casos crónicos a descensos de la misma y ascensos de la MD al aparecer lesiones estructurales establecidas.<sup>(233)</sup>

En los pacientes con HPNi se ha objetivado una elevación de la FA en el haz corticoespinal<sup>(100;234)</sup> y en el brazo posterior de la cápsula interna, siendo este último un signo con alto poder diferenciador respecto a la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer.<sup>(233;235)</sup> El ascenso de la FA en el haz corticoespinal y un descenso tras 3 días de drenaje lumbar se han asociado a una alta probabilidad de respuesta al shunt.<sup>(100)</sup>

Simultáneamente, puede observarse descenso de la FA con ascenso de la MD en el cuerpo calloso, fórnix, fórceps minor, radiaciones talámicas anteriores y zonas periventriculares anteriores.<sup>(99;234;236-238)</sup> El descenso en la FA de las radiaciones talámicas anteriores es mucho mayor en la HPNi que en la enfermedad de Parkinson, siendo útil para diferenciar ambas entidades en estadios iniciales, donde dicha distinción puede no ser sencilla.<sup>(237)</sup>

#### **1.4.4.2. MEDICION DEL FLUJO SANGUINEO CEREBRAL**

Las medidas de flujo sanguíneo cerebral en la HPNi han sido realizadas mediante tomografía computada de emisión de fotón único

(single photon emission computed tomography SPECT), empleando marcadores isotópicos como el  $I^{123}$  y el  $Tc^{99}$ , mediante tomografía por emisión de positrones (positron emission tomography, PET) basada en gas  $O^{15}$  o en  $O^{15}$ -H<sub>2</sub>O y, por último, mediante tomografía computada de Xenon no radiactivo.<sup>(239-242)</sup>

En muchos estudios se ha descrito un predominio de hipoperfusión frontal, aunque también se han hallado patrones de hipoperfusión posterior, difusa y centrada en cuerpo calloso y cisuras de Silvio.<sup>(34;239;243;244)</sup> Este último patrón se asocia a dilatación de dichas cisuras y de los ventrículos laterales.<sup>(239)</sup>

La perfusión cortical a nivel de la convexidad alta y medial ha aparecido relativamente incrementada debido a la mayor proporción de sustancia gris respecto al LCR en dichas zonas, resultando de utilidad al diferenciar de otras demencias como la de Alzheimer.<sup>(239;243)</sup>

Respecto a la correlación entre los cambios del FSC y las manifestaciones clínicas, la incontinencia urinaria se ha asociado con hipoperfusión frontal medial y lateral en algún estudio aislado.<sup>(239)</sup> Son abundantes, por el contrario, las descripciones de aumento del FSC junto a una mejoría sintomática tras la implantación de una derivación,<sup>(34;240;245)</sup> si bien hay que mencionar que no siempre se ha objetivado dicha asociación.<sup>(246)</sup>

De cara a la predicción de la respuesta al shunt, se ha propuesto que los pacientes respondedores tienen patrones de hipoperfusión frontal basal y en la circunvolución del cíngulo,<sup>(247)</sup> alteraciones en la reactividad vascular cerebral,<sup>(248)</sup> y una ausencia de incremento en el FSC tras la punción lumbar evacuadora.<sup>(34)</sup> En cualquier caso, el papel predictivo de las medidas de FSC todavía no está establecido, especialmente teniendo en cuenta que no está claro el papel de la autorregulación vascular en la patogénesis de la HPNi.<sup>(240;249)</sup>

#### 1.4.4.3. CISTERNOGRAFIA ISOTOPICA

Los hallazgos típicos de esta prueba, actualmente en desuso, eran el reflujo de isótopo hacia los ventrículos laterales y una ausencia del mismo en la convexidad parasagital.<sup>(250)</sup> Al valorar su utilidad como complemento a las manifestaciones clínicas y la TC, no se encontró que mejorase la exactitud diagnóstica.<sup>(251)</sup> Adicionalmente, hasta un 55% de pacientes con cisternografía normal mejoraron con la derivación de LCR.<sup>(132)</sup> Esta prueba también se mostró inferior al drenaje lumbar externo o la punción lumbar evacuadora a la hora de predecir respuesta a la cirugía.<sup>(252)</sup> Actualmente no se recomienda su empleo ni en las Guías Americanas ni en las Guías Japonesas.<sup>(82;253)</sup>

#### 1.4.5. PRUEBAS INVASIVAS

En las Guías Americanas, se considera que simplemente con los signos y síntomas se puede obtener un 46-63% de respuestas favorables a la cirugía derivativa.<sup>(11)</sup> Para mejorar la selección de candidatos quirúrgicos se han desarrollado varias pruebas complementarias invasivas. Sin embargo, hay que destacar que en el reciente Estudio Multicéntrico Europeo de la HPNi, se observó mejoría en un 84% de los pacientes seleccionados únicamente mediante criterios clínicos y de RM, por lo que el valor real de estas pruebas, ampliamente empleadas, a día de hoy está en debate.<sup>(83)</sup>

##### 1.4.5.1. PUNCION LUMBAR EVACUADORA

Los primeros pacientes mencionados por Hakim y Adams en la década de 1965 habían experimentado mejoría con la extracción de LCR mediante una punción lumbar.<sup>(1;2)</sup> A partir de entonces se empezó a emplear dicha técnica como herramienta para seleccionar candidatos a la derivación de LCR.<sup>(254)</sup> Habitualmente se extraen entre 30 y 50 mL de LCR y se realiza una evaluación clínica antes y después de la misma, de cara a detectar una posible mejoría. La prueba es positiva si aparece dicha mejoría. En la mayoría de estudios antiguos la especificidad de la PLE ha oscilado entre el 33 y 100%, con una sensibilidad más baja, entre el 26 y el 65%.<sup>(6;255)</sup> En

series más recientes, basadas en las Guías Japonesas se obtuvo una sensibilidad de un 71-73% y una especificidad del 65-100%.<sup>(140;256)</sup> El Estudio Multicéntrico Europeo confirmó las recomendaciones previas de no excluir pacientes en función del resultado de la PLE. El valor predictivo positivo (VPP) en dicho estudio resultó ser del 88%, mejorando por muy poco la mejoría obtenida (84%) mediante selección basada únicamente en criterios clínicos y de imagen. El valor predictivo negativo (VPN) fue únicamente del 18%.<sup>(257)</sup>

El método para identificar una prueba como positiva varía según el centro, pero habitualmente se basa en el examen de la marcha y, a veces, también de la capacidad cognitiva, tanto antes como tras la PLE. Los síntomas motores que más mejoran tras el procedimiento son la velocidad de la marcha, el número de pasos en los giros y las pruebas de equilibrio.<sup>(89;258)</sup> El incremento en la velocidad de la marcha suele rondar el 10-20%, aunque se han empleado puntos de corte entre el 5 y el 25% en las diferentes series.<sup>(6;256;259)</sup> Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen fluctuaciones normales en dicho parámetro, superiores al 5%, hasta en un 62% de los pacientes en su vida diaria.<sup>(260)</sup>

La evaluación de la marcha habitualmente se realiza en las primeras 8 horas tras la PLE, pero se ha descrito la aparición de mejorías diferidas varios días o semanas.<sup>(140;261)</sup> A pesar de algún estudio que rechaza la existencia de respuesta en la esfera cognitiva,<sup>(262)</sup> otros autores defienden que la respuesta puede ser detectable, si bien con carácter retrasado en el tiempo respecto a la mejoría de la marcha.<sup>(140;256)</sup>

La mejoría tras la PLE de los pacientes con HPNi, contrasta con la nula o deletérea respuesta observada en otras demencias sometidas al mismo procedimiento.<sup>(255)</sup>

No está claro el porqué de la mejoría transitoria tras la PLE. Los 30-50 mL de LCR se reponen en individuos sanos en menos de dos horas, por lo que debe existir un mecanismo más complejo que los cambios de presión,

para explicar la duración de la mejoría más allá de esa ventana temporal.<sup>(263)</sup>

Hay que destacar que existen importantes variaciones entre los diferentes estudios y centros respecto a los métodos de evaluación y umbrales para considerar una PLE como positiva. Tampoco está claro cuándo es el momento idóneo para realizar la evaluación tras la PLE, oscilando entre 30 minutos y varias horas según los centros. Por último, tampoco está estandarizada la manera de evaluar la respuesta final a la cirugía derivativa. Aún con tales limitaciones, el procedimiento está muy difundido gracias a su simplicidad y alta especificidad. Sin embargo, debe considerarse decisivo sólo si es positivo y no se recomienda que sea excluyente en caso negativo.

#### **1.4.5.2. DRENAJE LUMBAR EXTERNO**

La prueba de drenaje lumbar externo se realiza colocando un catéter en el espacio subaracnoideo lumbar y manteniendo un drenaje continuo de LCR, entre 100 y 300 mL al día durante 3-5 días.<sup>(264-268)</sup> La principal ventaja respecto a la PLE es la mayor sensibilidad (50-100%).<sup>(253)</sup> Al igual que aquella, también posee un alto VPP (80-96%).<sup>(268)</sup> La mayoría de series muestran un VPN más limitado, estimándose que hasta un 20% de los pacientes sin respuesta al DLE podrían mejorar.<sup>(253;266;269)</sup> Los principales inconvenientes de esta prueba son el riesgo de sobredrenaje, de meningitis bacteriana o de irritación radicular, así como la necesidad de ingreso hospitalario durante varios días.<sup>(264-268)</sup> El DLE se puede emplear como técnica única a la hora de seleccionar pacientes o bien como segunda línea en aquellos casos en los que la PLE ha resultado negativa.<sup>(70;82)</sup>

#### **1.4.5.3. TEST DE INFUSION LUMBAR**

Este test se basa en el modelo matemático de compensación presión-volumen propuesto por Marmarou en 1973 y revisado posteriormente por varios autores.<sup>(270-272)</sup> En condiciones normales, se asume que la producción del LCR ( $I_p$ ) es compensada por la capacidad de reabsorción ( $I_r$ ) y la



capacidad de almacenamiento ( $I_a$ ) del mismo en el compartimento cráneo-espinal.

$$I_p = I_a + I_r$$

La reabsorción, a su vez, es proporcional al gradiente entre la presión del LCR (PIC) y la presión del seno sagital superior (PSS), considerada esta última como constante.

$$I_r = \text{PIC} - \text{PSS} / R_{\text{out}}$$

De esta ecuación se extrae el coeficiente R, también conocido como  $R_{\text{out}}$  o  $R_{\text{csf}}$ , que define la resistencia a la reabsorción o al flujo de salida del LCR (outflow resistance) y se expresa en mmHg/mL/min

$$R_{\text{out}} = \text{PIC} - \text{PSS} / I_r$$

En condiciones normales, no existe acumulación de LCR en el compartimento meníngeo, siendo la producción y la reabsorción equivalentes, es decir  $I_p = I_r$ , siendo el almacenamiento nulo ( $I_a = 0$ ). En esta situación no existen cambios en la PIC. En el caso de una hidrocefalia, parte del LCR producido no se reabsorbe, por lo que empieza a existir un acúmulo del mismo en el compartimento meníngeo. El aumento de volumen dará lugar a un mayor o menor aumento de PIC en función de la distensibilidad (C de “compliance”) de dicho compartimento:

$$C = dP/dV$$

La prueba se realiza en quirófano, con el paciente en decúbito lateral y en reposo, con una aguja de punción lumbar (19G) conectada a una llave de tres vías. A esta se conecta una bomba de infusión con suero salino o Ringer Lactato: la infusión a ritmo constante permitirá la medida de  $R_{\text{out}}$  (resistencia al flujo de salida). También se conecta a la llave de tres vías un transductor de presión, colocado a la altura de la aguja para la correcta medición de la presión intratecal. Alternativamente, se puede conectar a la llave una bomba de infusión, programada para bolos, de cara a la medición

de C (distensibilidad). De esta manera, como vemos, la prueba permite la medición de la PIC, de Rout y de C.

El primer parámetro a analizar es la presión basal preinfusión (Pb), correspondiente a la presión intratecal estabilizada tras la punción lumbar. Se asimila habitualmente a la PIC.

El índice presión-volumen (PVI) se define como el volumen necesario para aumentar la PIC en un factor 10 y se corresponde con la pendiente de la curva presión-volumen. En el adulto sano ronda los 25-30 mL. En situaciones patológicas, el PVI es menor, es decir, un mismo volumen genera mayores aumentos de PIC. En la práctica se realiza mediante la infusión en bolos rápidos de suero salino. La presión aumenta rápidamente durante el bolo, desde la Pb hasta un máximo o presión pico (Ppico), descendiendo posteriormente más lentamente hasta una nueva presión de equilibrio ligeramente mayor que la basal (figura). El cálculo del PVI se realiza según la fórmula:

$$PVI = dV / \text{Log}(P_{\text{pico}}/P_b)$$

dV = volumen del bolo infundido.

Se puede extrapolar de esta ecuación la distensibilidad o compliance C, definida como dP/dV como:<sup>(273)</sup>

$$C = (\text{Log } e)PVI/P = 0,4343PVI/P$$

Para un nivel dado de PIC la distensibilidad depende de PVI, por lo que, en la práctica es suficiente con calcular dicho índice.

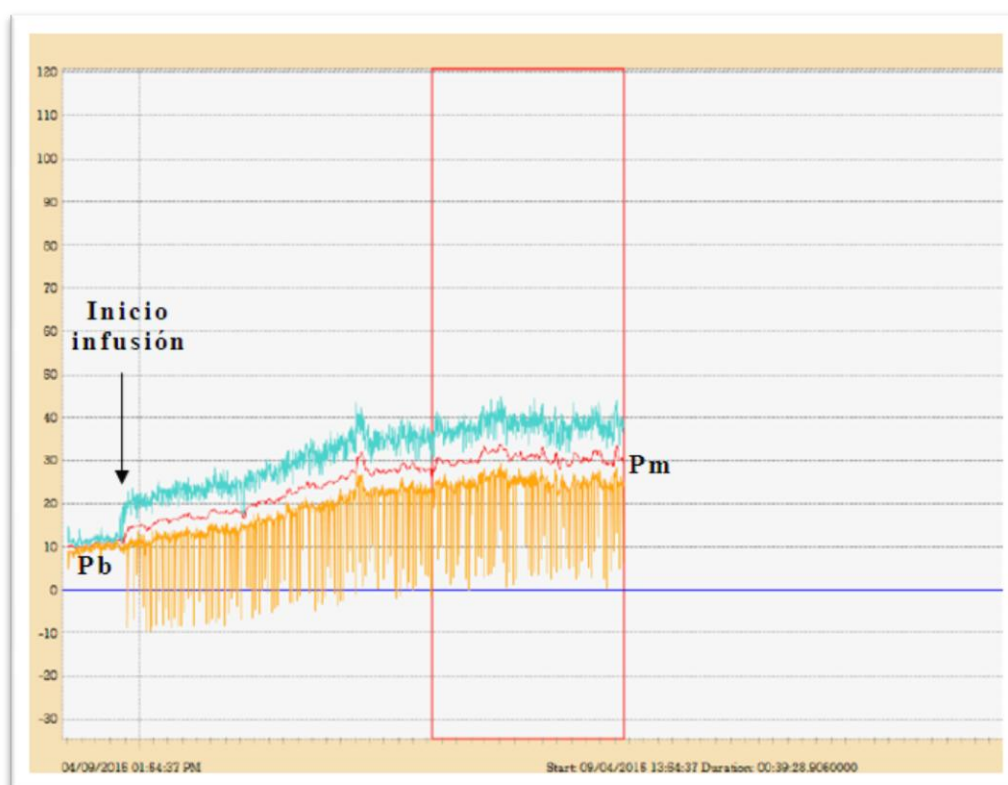
Para la obtención de la Rout se han desarrollado varios métodos, si bien el de referencia sigue siendo el de Katzman.<sup>(274)</sup> Como habíamos visto, la Rout se definía como  $Rout = PIC - PSS / Ir$ . En la práctica se emplea un modelo simplificado, en el cual la presión del seno sagital (PSS) se considera constante y se denomina P0. El método de Katzman se basa en una infusión constante, a un ritmo de 0,75-2 mL/min (típicamente 1,5

mL/min) de suero fisiológico en el espacio intratecal lumbar, observándose (Figura 6) un ascenso rápido de presión, seguido de otro más lento, hasta alcanzar una fase de estabilización o meseta, con una presión de equilibrio  $P_m$  (m por meseta) aumentada respecto a la presión basal  $P_b$ . Si se prolonga el registro, pueden aparecer ondas lentas de presión denominadas ondas B.<sup>(275)</sup> En la práctica Rout se calcula según la siguiente ecuación:<sup>(273)</sup>

$$R_{out} = P_m - P_b / \text{ritmo de infusión}$$

Expresando el ritmo de infusión en mL/min

Se debe tener en cuenta el diámetro de la aguja y la longitud del catéter empleados, a fin de no sobreestimar el valor de la Rout.



*Figura 6. Registro obtenido durante un test de infusión lumbar a ritmo constante de 1,6 mL/min. En rojo la presión intracraneal media, en azul la sistólica y en amarillo la diastólica. Las espigas inferiores en esta última son un artefacto de la bomba de infusión.  $P_b$ =presión basal,  $P_m$ =presión meseta.*

La principal alternativa a este método de Katzman es el mencionado de infusión en bolos.<sup>(273;276)</sup> Se basa en la infusión rápida de un volumen conocido de suero salino, habitualmente 4 mL, a una velocidad de 1mL/s. La Rout se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Rout} = t.Pb/PVI \log(Pt/Ppico \cdot Ppico - P0/Pt - P0)$$

La ventaja de esta técnica es que permite el cálculo simultáneo de la distensibilidad, como ya se ha mencionado. Sin embargo, su precisión parece ser menor por la influencia de factores vasogénicos, por el hecho de tener en cuenta la fase de descenso que lleva un fenómeno de histéresis asociado (desplazamiento hacia arriba de la curva presión-volumen tras la sobrecarga de volumen) y por la asunción de valores constantes de Rout y C.<sup>(276-278)</sup>

Además de los métodos de ritmo constante de Katzman y de bolos, se han desarrollado otros. El método de perfusión lumbo-ventricular es probablemente el más exacto, si bien es también el más invasivo. Se basa en la comparación entre la infusión lumbar y el ritmo de drenaje ventricular en diferentes posiciones del catéter ventricular. Actualmente en desuso, ha servido como herramienta de calibración de otros tests y para comprobar la tesis de que la Rout es independiente de la PIC.<sup>(279)</sup>

El método de presión constante se basa en buscar de forma controlada, consecutivos niveles de PIC estable, mediante un ajuste computarizado sobre la marcha del ritmo de infusión de la bomba. Correlacionando cada nivel de PIC con el flujo requerido, se obtiene una relación lineal cuya pendiente es la conductancia (Gout), propiedad inversa de la Rout (Gout= 1/Rout).<sup>(280)</sup> Al igual que el método de ritmo constante, el método de presión constante ha demostrado buena correlación con el método de perfusión lumbo-ventricular, por lo que ambos métodos se consideran adecuados.<sup>(281;282)</sup> Métodos de empleo menos difundidos son el de infusión a múltiples ritmos y el de presión-dependiente, aunque también se consideran válidos en la práctica clínica.<sup>(283;284)</sup>

En el momento actual, los parámetros derivados del estudio dinámico del LCR que más se emplean son Rout, la amplitud de pulso de la PIC, la intensidad de ondas vasogénicas y la correlación entre la amplitud de pulso y los cambios de PIC (RAP). De todos ellos, el más difundido a nivel clínico es la Rout.<sup>(285)</sup>

La Rout se ha utilizado de tres formas: como elemento diagnóstico, como predictor de respuesta a la derivación y como evaluación del funcionamiento del shunt. Desde el punto de vista diagnóstico, en la HPNi la Rout está elevada respecto a individuos sanos, pacientes con enfermedad de Alzheimer y pacientes con demencia vascular.<sup>(6;26)</sup> Algunos autores han empleado la Rout como criterio diagnóstico, pero actualmente ni las guías americanas ni las japonesas la incluyen de esa forma.<sup>(6;28;29)</sup>

Respecto al papel de la Rout como predictor de respuesta a la cirugía derivativa existe gran controversia. Existen estudios que apoyan su utilidad,<sup>(16;29;260)</sup> frente a otros en los que se duda de la misma en el proceso de selección.<sup>(6;257)</sup> En las guías japonesas y americanas, se estima que el VPP de la Rout oscila entre el 75 y el 92%, con una sensibilidad del 58-100% y una especificidad del 44-92%.<sup>(82;253)</sup> En el reciente estudio multicéntrico europeo se obtuvieron valores similares, con alto VPP (84-100%) y un VPN (13-18%). En dicho estudio, se concluye que el test no mejora la detección de pacientes que van a responder, respecto a la simple selección mediante criterios clínicos y de imagen. Además, se recomienda no excluir a pacientes con Rout normal, dado el bajo VPN de la prueba.<sup>(257)</sup>

Existen varios problemas conocidos relativos a la Rout. En primer lugar, los valores obtenidos son consistentemente menores para el método de bolos y esta infraestimación aumenta con bajos ritmos de infusión y cuanto mayor es la Rout.<sup>(286;287)</sup> Así, los valores recomendados de Rout para indicar la derivación son de 4 mmHg/mL/min para el método de bolos y de 12-18 mmHg para el de infusión constante.<sup>(16;29)</sup> En segundo lugar, el valor de la Rout en individuos sanos abarca un intervalo cuyos límites superiores se solapan con los valores elegidos a la hora de considerar el test como

positivo. En el estudio más reciente centrado en mayores de 60 años sanos, aunque la media de Rout fue de 8,6 mmHg/mL/min, el percentil 90 fue de 17,4 mmHg/mL/min, un límite alto mayor de lo que se creía.<sup>(52)</sup> En tercer lugar, la Rout parece tener una tendencia a reducirse a partir de los 2,5 años de evolución de la enfermedad.<sup>(288)</sup> Por último, no existe un claro consenso sobre el valor de corte idóneo. Para umbrales de Rout de 18 mmHg/mL/min, se gana en especificidad (87-88%) pero se reduce la sensibilidad (31-46%). De este modo un resultado positivo apoya fuertemente la cirugía y un resultado negativo no la excluye, sino que sugiere la necesidad de más pruebas complementarias.<sup>(29;257;289)</sup> Sin embargo el punto de corte más empleado y recomendado en un reciente meta-análisis es 12 mmHg/mL/min, con una alta precisión (72-95%), alta sensibilidad (80-26%) y moderada especificidad (46-79%).<sup>(290;291)</sup>

El otro aspecto derivado de los estudios dinámicos del LCR al que se le está prestando atención en los últimos tiempos es la pulsatilidad. Las características pulsátiles del LCR pueden estudiarse mediante el sistema empleado en el test de infusión lumbar, o bien mediante la implantación de un dispositivo intracraneal, bien sea un sensor intraparenquimatoso convencional o un catéter ventricular. La forma más habitual de presentar la pulsatilidad y su medida primaria, la amplitud de pulso o AMP (diferencia entre el máximo sistólico y el mínimo diastólico de PIC) es en relación con el tiempo.<sup>(292)</sup> De forma alternativa, los datos se pueden analizar en función de la frecuencia, determinando el espectro de frecuencias mediante una pequeña ventana temporal y determinando la amplitud de ondas pulsátiles aisladas a partir del primer armónico.<sup>(293)</sup>

Desde el punto de vista clínico, lo más común es determinar la amplitud de pulso media (AMP (mean)) durante los diez primeros minutos del test de infusión lumbar.<sup>(49;290)</sup> La AMP basal pre-infusión medida a nivel lumbar tiene buena correlación con la medida a nivel intracraneal, aunque existe cierta atenuación del pulso (diferencias en torno a 1 mmHg), por lo que se ha propuesto considerar como límite una amplitud basal media

de 2 mmHg a nivel lumbar y de 4 mmHg a nivel craneal.<sup>(290;294)</sup> La AMP (mean) durante la infusión puede ser un excelente predictor de la respuesta a la derivación, con valores iguales o superiores a 4 mmHg se ha obtenido una sensibilidad de 88%, especificidad de 60%, VPP 89 % y VPN 60 %, valores no muy distantes de los obtenidos en la misma serie mediante monitorización nocturna intracraneal.<sup>(290)</sup>

Menos conocido es el significado e interpretación de la Elastancia, propiedad inversa de la distensibilidad (compliance) y que describe la rigidez del sistema cráneo-espinal, principalmente determinada por su capacidad de acomodar un volumen extra, generalmente desplazando sangre venosa.<sup>(295)</sup> Valores pequeños indican que se puede almacenar más volumen bajo las mismas condiciones de presión. Utilizando la pulsatilidad se puede, mediante regresión lineal, valorar la relación entre la amplitud de pulso y la PIC, obteniéndose una pendiente equivalente a la Elastancia.<sup>(296)</sup> Valores de dicho coeficiente superiores a 0,3 pueden suponer un indicador fiable para decidir la derivación.<sup>(295;297)</sup>

#### **1.4.5.4. MONITORIZACION CONTINUA DE PRESION INTRACRANEAL**

Normalmente la medición de la PIC se realiza de forma continua durante 24-48 h. Puede emplearse para ello el espacio subaracnoideo lumbar,<sup>(298)</sup> un sensor intraparenquimatoso,<sup>(299)</sup> un catéter intraventricular<sup>(300)</sup> o un dispositivo epidural.<sup>(301)</sup> Los parámetros que se analizan habitualmente son la PIC media basal, la frecuencia de ondas B de Lundberg y las características pulsátiles del LCR.

La PIC basal media en los pacientes con HPNi no es muy diferente de los individuos sanos mayores de 60 años, haciendo honor a su denominación original “de presión normal”. En una serie reciente de individuos sanos mayores de 60 años, la PIC media fue de 11,6 mm Hg, con un intervalo de referencia de 7,8-14,3 mm Hg.<sup>(52)</sup> En general, las series de pacientes con HPNi coinciden con estos valores, mostrando cifras entre 8-12 mm Hg, sin

diferencias significativas entre respondedores y no respondedores al shunt.<sup>(16;299;302)</sup> Existe cierta discordancia entre los límites máximos para las guías japonesas (15 mm Hg) y las americanas (18 mm Hg), si bien la primera cifra es la más difundida.<sup>(82;303)</sup>

En la década de 1960, Lundberg<sup>(304)</sup> describió tres tipos de ondas durante el registro de PIC. Las ondas A son ondas de ascenso y descenso rápido hasta 60-80 mm de Hg, durante 5-20 minutos, asociadas a hipertensión intracraneal aguda. Las ondas B tienen una menor amplitud (5-50 mm Hg) y aparecen en trenes de 0,5-2 por minuto, estando relacionadas con alteraciones vasomotoras o de dinámica del LCR. Por último, las ondas C, son ondas de baja amplitud, inferior a 20 mm Hg y carácter rápido, de 4 a 8 por minuto, sin clara connotación patológica.

La presencia de ondas B en más del 5-25% del tiempo de registro se propuso, en la década de los 90, como predictiva de respuesta a la derivación.<sup>(84;133;305)</sup> Sin embargo, las series más recientes han puesto en duda su relación con el resultado quirúrgico.<sup>(299;302;306)</sup>

Como ya se comentó en la sección dedicada al test de infusión lumbar, en los últimos años ha cobrado interés el análisis de aspectos dinámicos de la PIC, fundamentalmente la pulsatilidad. El aumento en la amplitud media de pulso, obtenida durante la monitorización continua de la PIC, ofrece un papel prometedor para estimar las posibilidades de mejorar con la cirugía.<sup>(292;307)</sup> Se ha sugerido como criterio de pulsatilidad anormal una AMP media de 4 mm Hg, combinada con una AMP media de 5 mm Hg al menos un 10% del tiempo de registro.<sup>(299)</sup>

### **1.5. TRATAMIENTO DE LA HIDROCEFALIA DE PRESION NORMAL IDIOPATICA**

En el momento actual el único tratamiento con eficacia ampliamente establecida es la derivación de LCR o “shunt”, pero debido a la ausencia de una evidencia Clase I, una revisión de Cochrane de 2001 establecía que “no



existe evidencia para indicar si la implantación de una derivación es efectiva en el tratamiento de la HPNi”.<sup>(308)</sup> Desde entonces un estudio controlado randomizado doble-ciego en pacientes con HPNi y afectación vascular severa ha demostrado que la cirugía es efectiva.<sup>(216)</sup> También se ha iniciado un estudio, cuyos resultados no han sido publicados, que tiene la intención de proporcionar la mencionada evidencia Clase I.<sup>(309)</sup>

El tratamiento estándar de la HPNi es la implantación de una derivación ventrículo-peritoneal (DVP). Alternativas menos comúnmente empleadas son la derivación ventrículo-atrial (DVA) y la derivación lumbo-peritoneal (DLP), esta última especialmente en Japón. No existe una comparación directa respecto a la eficacia de las tres formas de derivación, aunque parece ser similar.<sup>(82)</sup> La DVA ha caído en desuso debido a la gravedad de sus posibles complicaciones, tales como sepsis, endocarditis, perforación cardiaca o embolismo pulmonar.<sup>(310;311)</sup> Sin embargo, podría tener un papel en pacientes obesos al proporcionar una presión de salida constante.<sup>(312)</sup> Respecto al empleo de la DLP en pacientes con HPNi, las series son muy escasas y, aunque la eficacia parece acercarse a la de la DVP, existen dudas sobre la relativamente alta (12-27%) tasa de disfunción del sistema al cabo de 6-19 meses.<sup>(313;314)</sup>

Las guías actuales favorecen el uso de válvulas programables en el tratamiento de la HPNi.<sup>(11;82)</sup> La posibilidad de cambiar la presión de apertura valvular de manera no invasiva permite un ajuste fino del drenaje ventricular, lo que puede evitar reoperaciones.<sup>(315;316)</sup> Al contrario de los modelos más antiguos, las válvulas programables actuales no sufren alteraciones en su ajuste cuando se someten a campos magnéticos de hasta 3 T.<sup>(317)</sup> Queda por ver, sin embargo, su robustez a largo plazo, en comparación con las tradicionales válvulas de presión diferencial fija.

El mayor avance en las dos últimas décadas ha sido la introducción de las válvulas de control gravitatorio. Una presión de apertura baja cuando el paciente está tumbado se considera importante para la respuesta terapéutica en la HPNi.<sup>(29;318)</sup> Con carácter orientativo se recomienda una presión de

apertura de 5 cm H<sub>2</sub>O, ya que un 80% de los pacientes responden óptimamente entre 3 y 7 cm de H<sub>2</sub>O.<sup>(319;320)</sup> Como contrapartida, una presión baja de apertura conllevaría un alto riesgo de sobredrenaje en un paciente erguido si no se emplea un dispositivo gravitacional.<sup>(29;318;321)</sup> La presión de apertura de este tipo de válvula está controlada principalmente por la gravedad: la resistencia a la salida de LCR es menor cuando el paciente está en decúbito que cuando está erguido. Por lo tanto, al cambiar de posición, la resistencia de la válvula al flujo de LCR se modifica en tándem con el gradiente de presión hidrostática de dicho fluido. Como se demostró en el estudio randomizado SVASONA, las válvulas de control gravitatorio reducen en un 33% el riesgo de complicaciones por sobredrenaje a los seis meses, respecto a las válvulas programables de presión diferencial sin afectar la eficacia terapéutica.<sup>(322)</sup> Por tanto pueden ser especialmente útiles en pacientes que conserven movilidad. En cambio, en pacientes encamados, en los cuales no cambia el gradiente de presión hidrostática, la mejor opción probablemente sea una sencilla y robusta válvula de presión diferencial.<sup>(323)</sup>

### 1.5.1. RESULTADOS DE LA DERIVACION DE LCR

No existe un consenso definitivo de cómo y cuándo evaluar el efecto de la cirugía derivativa, lo que hace muy difícil la comparación entre diferentes estudios. Algunos investigadores han valorado la respuesta usando escalas funcionales.<sup>(130;132)</sup> Otros autores han aplicado un enfoque más preciso, midiendo el grado de cambio en marcha, estado cognitivo y control urinario.<sup>(135;138)</sup> Por último, existen estudios que han incluido mediciones exactas prospectivas de la marcha y de la situación cognitiva.<sup>(6;324)</sup> Recientemente, se ha publicado una escala calibrada que contiene cuatro dominios (marcha, cognición, equilibrio y control urinario), de cara a estandarizar la descripción de la severidad de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.<sup>(86)</sup>

Existe una revisión reciente de las series publicadas hasta 2010 exclusivas de pacientes con HPNi sometidos a derivación de LCR.<sup>(325)</sup>

Desde su descripción como entidad nosológica, se ha obtenido una respuesta positiva al shunt en una media del 71%, con una mortalidad media del 1%, una tasa de revisiones del 16% y una frecuencia combinada de complicaciones hemorrágicas intracraneales, convulsiones e infección del 10,4%.<sup>(325)</sup>

Las revisiones más antiguas sobre el resultado funcional tras la derivación de LCR mostraban tasas bajas de mejoría prolongada (en torno a un 30%) y elevadas cifras de complicaciones (cerca de un tercio de los pacientes).<sup>(326;327)</sup> En los estudios recogidos desde el 2006 hasta el 2010, se ha observado una mejoría en tales cifras, con respuesta al año en un 80% de los pacientes y mejoría mantenida a largo plazo (más de 3 años) en un 73%.<sup>(325)</sup> Asimismo, la tasa de mortalidad cayó hasta el 0,5% y la frecuencia de revisión quirúrgica al 13%. En el mismo período, la frecuencia de hemorragias subdurales, hemorragias intracraneales e infecciones fue de 4,5%, 0,2% y 3,5% respectivamente.<sup>(328)</sup>

Desde entonces, dos grandes series publicadas en 2012 han confirmado estas cifras. En el Estudio Multicéntrico Europeo con 142 pacientes, el 84% de los pacientes mostró mejoría al cabo de un año, con un 15% de pacientes necesitando cirugía por complicaciones diversas.<sup>(83)</sup> De forma similar, en una serie de nuestro país de 236 pacientes, Poca y colaboradores obtuvieron, a los 6 meses, una respuesta favorable en el 89% de los pacientes.<sup>(329)</sup>

Respecto a la duración de la respuesta al tratamiento, las series con seguimientos mínimos de 5 años indican mejorías persistentes en un 56-80% de los pacientes.<sup>(330-332)</sup> Hay que destacar que la esfera cognitiva suele ser la menos beneficiada por la cirugía, con respuestas en torno al 60%, que contrastan con el 80% habitualmente observado en la marcha y la esfera urinaria.<sup>(329;332)</sup> Asimismo, un 46% de los pacientes que responden, acaba desarrollando una demencia clínica a largo plazo (seguimiento medio de 5,3 años).<sup>(333)</sup>

La historia natural de la HPNi en pacientes no tratados es la progresión, con empeoramiento en la marcha, equilibrio y los síntomas cognitivos.<sup>(334)</sup> Este deterioro es sólo parcialmente reversible, por lo que la recomendación es realizar la cirugía lo antes posible.<sup>(334)</sup>

#### 1.5.2. ALTERNATIVAS A LA DERIVACION DE LCR: PAPEL DE LA VENTRICULOSTOMIA ENDOSCOPICA

La primera experiencia con la fenestración endoscópica del III ventrículo en casos de HPNi se remonta a 1999, con resultados más bien mediocres (tres de cuatro pacientes fueron finalmente sometidos a shunt).<sup>(335)</sup> El razonamiento para explicar un posible efecto de esta técnica en hidrocefalias comunicantes se basa en posibles modificaciones en la pulsatilidad intraventricular.<sup>(335;336)</sup> Desde entonces se recogieron experiencias más o menos discordantes, con respuestas clínicas muy variables, que oscilaban entre un 21 y un 69% de mejoría clínica en varias series retrospectivas.<sup>(337-339)</sup>

A partir de 2010 se iniciaron dos estudios prospectivos randomizados, encaminados a aclarar si la endoscopia puede ser comparable a la derivación. El primero de ellos comparó fenestración y coagulación endoscópica del plexo coroideo con la DVP, evaluando el efecto sobre la marcha.<sup>(340)</sup> Tuvo que ser detenido tras 21 pacientes por la falta de eficacia de la endoscopia., hasta el punto que todos los pacientes asignados a dicho tratamiento acabaron sometidos a derivación. En el segundo estudio se comparó la DVP con la fenestración endoscópica, incluyendo 42 pacientes en total, con resultados significativamente superiores a favor de la derivación (76,9% vs 50% a los 12 meses).<sup>(341)</sup> Adicionalmente, se ha comprobado que la técnica endoscópica conlleva un mayor riesgo de mortalidad (3,2% vs 0,5%) y complicaciones perioperatorias (17,9% vs 11,8%) en este tipo de pacientes.<sup>(342)</sup> En conclusión, la fenestración endoscópica no se considera actualmente el tratamiento de primera elección en la HPNi.

## ***2. HIPOTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS***



Aunque en la actualidad existen numerosos estudios sobre la hidrocefalia de presión normal idiopática, se trata de una patología que continúa planteando un importante desafío científico y asistencial por el incremento progresivo en su incidencia y por la necesidad de diferenciarla de otras patologías neurológicas también asociadas al envejecimiento de la población, como la demencia tipo Alzheimer, la demencia vascular o algunas entidades extrapiramidales.

Dado que se trata de una forma tratable de síndrome neurodegenerativo, la determinación de posibles factores etiológicos, diagnósticos y predictores de respuesta al tratamiento tiene un gran interés desde el punto de vista sociosanitario.

En este sentido, en los últimos años se ha prestado atención a la existencia de un compromiso en los espacios subaracnoideos de la convexidad cerebral alta y medial, asociada a una dilatación relativa de las cisuras silvianas. Este patrón morfológico, denominado “hidrocefalia con aumento desproporcionado del espacio subaracnoideo” y conocido como DESH, parece ser específico de la HPNi y asociarse a una respuesta positiva al tratamiento. Sin embargo no están claros los mecanismos por los que se produce esta desproporción, postulándose algún bloqueo suprasilviano en la circulación o reabsorción del LCR. Hasta el momento, no se ha demostrado dicha alteración, no existiendo actualmente publicaciones que relacionen la DESH con una resistencia elevada de salida del LCR o Rout.

## **2.1. HIPOTESIS DE TRABAJO**

La hipótesis de trabajo que se propone es que existe una correlación entre las proporciones de los espacios subaracnoideos intracraneales y el valor de la resistencia de salida del LCR obtenido mediante test de infusión lumbar.

## **2.2. OBJETIVOS**

A partir de las consideraciones anteriores, se establecen los siguientes objetivos:

1. Evaluar si existe una correlación entre los volúmenes de los compartimentos contenedores de LCR intracraneal, específicamente la convexidad alta y medial, las cisuras de Silvio y el sistema ventricular y el valor de la resistencia de salida del LCR (Rout).
2. Examinar la relación con otras variables radiológicas mencionadas en la literatura, como el ángulo calloso, la presencia de signo de vacío acueductal, el signo del surco cingular y el tamaño de las astas temporales.
3. Evaluar la correlación entre el análisis de dichos volúmenes y la respuesta al tratamiento quirúrgico mediante derivación de LCR.
4. Valorar la utilidad del análisis de los volúmenes de LCR como prueba no invasiva a incorporar en el protocolo de estudio de nuestro centro de pacientes con sospecha de HPNi.



### ***3. MATERIAL Y METODO***



### 3.1. RECOGIDA DE DATOS.

Se realizó un estudio retrospectivo de 45 pacientes, todos ellos sometidos a estudio diagnóstico por sospecha de hidrocefalia de presión normal idiopática durante 6 años, entre el 1 de Enero de 2008 y el 31 de Diciembre de 2014, en el Servicio de Neurocirugía del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, centro de referencia de las provincias de Ávila, Zamora y Salamanca. Para su inclusión en el estudio, se requería cumplir, al menos, criterios de “HPNi posible” según las Guías Americanas y haber sido sometidos a estudio RM cerebral y pruebas de dinámica de LCR (test de infusión lumbar a volumen constante).

La secuencia de trabajo con estos pacientes en nuestro centro es la siguiente:

1. Realización de historia clínica completa, incluyendo escala NPH de Sahuquillo y exploración neurológica convencional.<sup>(133)</sup>
2. Valoración de estudios de neuroimagen, TC y RM cerebral, pudiendo realizarse adicionalmente en algunos casos, estudio de RM de flujo.
3. Realización de test de infusión lumbar de Katzman (ritmo constante) según técnica descrita en secciones posteriores.
4. Según el resultado del test se puede plantear cirugía derivativa (test positivo Rout igual o mayor de 12 mmHg/ml/min), punción lumbar evacuadora (test negativo con Rout 10-12) o detener las medidas diagnósticas (test negativo con Rout inferior a 10).<sup>(290;291;343;344)</sup>
5. En casos en los que se realizase punción lumbar evacuadora por test dudoso, se puede plantear cirugía derivativa si existiese mejoría clínica tras 48-72 h o detener las medidas diagnósticas en caso contrario.
6. En casos seleccionados de difícil interpretación tras las pruebas anteriores se realiza una monitorización continua 24-48 h de PIC mediante sensor intraparenquimatoso intracraneal. Si existe un porcentaje superior al 20% de ondas B en registro nocturno, se ofrece la cirugía derivativa al paciente.<sup>(344)</sup>

7. Tras la intervención quirúrgica, se mantiene el ingreso hospitalario durante 72 h, realizando en ese intervalo temporal un TC craneal de control y una serie radiográfica del trayecto para descartar complicaciones.
8. Tras el alta hospitalaria se plantean revisiones en consulta al mes, tres, seis y doce meses, posteriormente anuales. En cada revisión se realiza una puntuación según la escala NPH de Sahuquillo. No existe actualmente un protocolo sobre la realización de pruebas de neuroimagen postoperatorias, estando sujeto a criterio del neurocirujano examinador.

Tabla 18. Escala NPH de Sahuquillo

<b>Escala NPH de Sahuquillo, 1991<sup>(133)</sup></b>	
<b>Marcha</b>	<b>Funciones superiores</b>
<b>5.</b> Normal. <b>4.</b> Anormal pero estable. <b>3.</b> Marcha inestable, caídas frecuentes. <b>2.</b> Necesita ayuda para la deambulación. <b>1.</b> Imposibilidad para la deambulación.	<b>5.</b> Problemas de memoria evidenciados únicamente a través de tests cognitivos. <b>4.</b> Problemas de memoria evidenciados por el paciente y/o la familia. <b>3.</b> Problemas de memoria severos junto con alteraciones del comportamiento. <b>2.</b> Demencia severa. <b>1.</b> Estado vegetativo o de mínima conciencia.
<b>Incontinencia de esfínteres</b>	
<b>5.</b> Sin problemas objetivos ni subjetivos. <b>4.</b> Urgencia miccional. <b>3.</b> Incontinencia urinaria ocasional. <b>2.</b> Incontinencia urinaria continua. <b>1.</b> Incontinencia urinaria y fecal.	
<b>Puntuación total: suma de las tres esferas (3-15 puntos).</b>	

El algoritmo para la decisión terapéutica sobre estos pacientes se expone en la página siguiente (Figura 7):

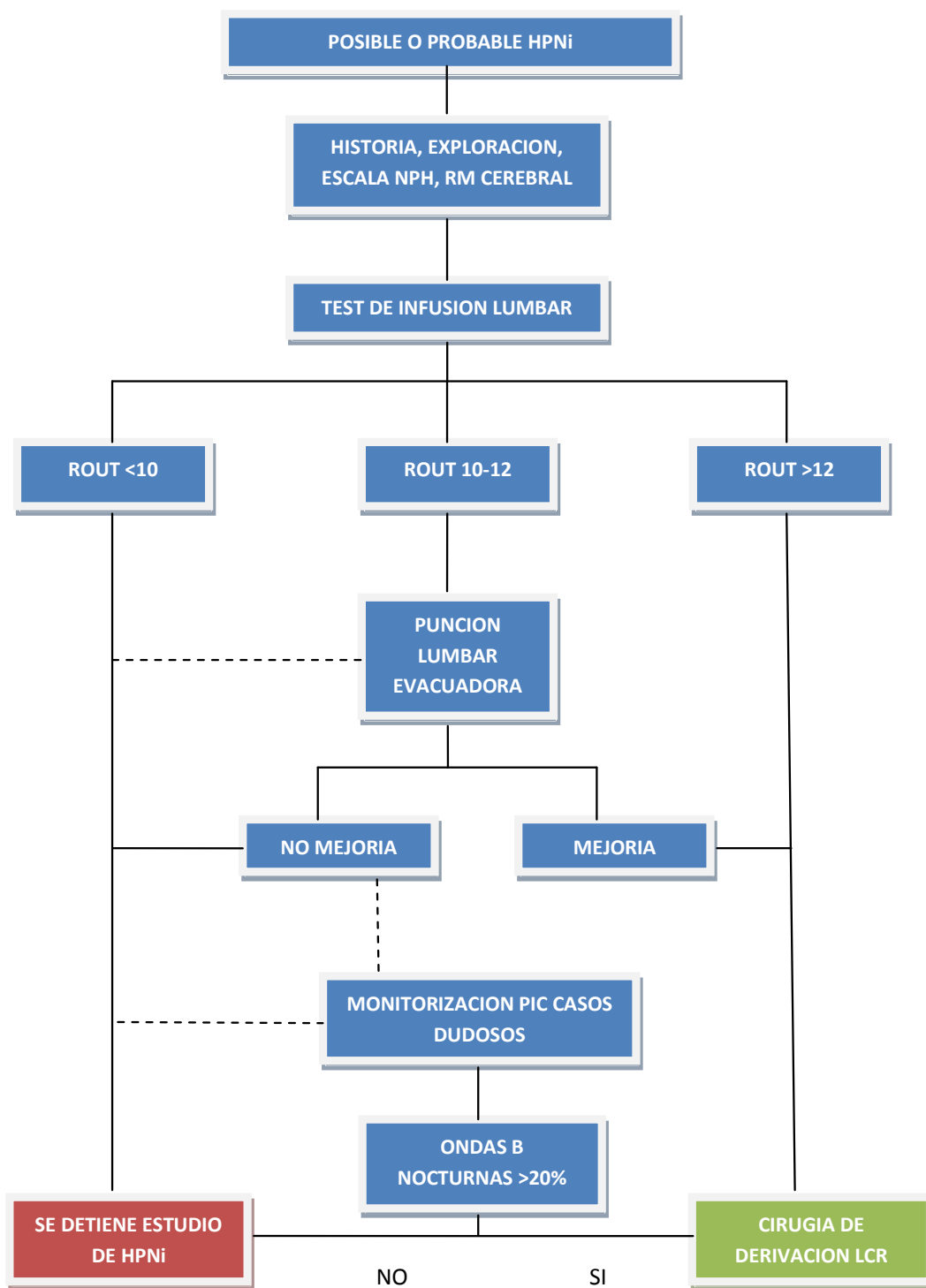


Figura 7. Algoritmo diagnóstico-terapéutico

### 3.1.1. DESCRIPCION DE LA BASE

Se recogieron los datos a partir de 45 historias, custodiadas en el archivo central del Complejo Hospitalario Universitario de Salamanca. La información se trasladó a una base de datos para la realización del tratamiento estadístico. Los apartados incluidos en dicha base fueron los siguientes:

1. Código identificativo del paciente.
2. Edad y sexo.
3. Presencia o ausencia de síntomas relativos a marcha, esfínteres, esfera cognitiva y otras manifestaciones atípicas.
4. Variables radiológicas: valor del índice de Evans, valor del ángulo calloso a nivel de la comisura posterior, presencia de signo de vacío acueductal, presencia o ausencia de signo del surco cingular y valor medio del máximo diámetro de las astas temporales en proyección axial.
5. Variables derivadas de la volumetría de los compartimentos de LCR intracraneales: volumen ventricular (VV), volumen de las cisternas de Silvio, volumen del espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial (ESACAM), volumen intracraneal (VIC). Asimismo, se estudiaron las relaciones entre el espacio subaracnoideo de convexidad alta y los volúmenes de los ventrículos, de las cisternas de Silvio y el volumen intracraneal.
6. Valor inicial obtenido en la escala NPH.
7. Valor obtenido en la escala NPH a los seis meses de la cirugía (si ésta se hubiese efectuado).
8. Mejoría o ausencia de respuesta a la cirugía, definiendo mejoría como un aumento en 2 o más puntos en la escala NPH.<sup>(299;329)</sup>
9. Valor absoluto de la Rout.
10. Realización o no de punción lumbar evacuadora.
11. Respuesta o ausencia de respuesta a la punción lumbar evacuadora.

### 3.1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE VOLUMEN DE LOS COMPARTIMENTOS INTRACRANEALES Y DE OTRAS VARIABLES RADIOLÓGICAS

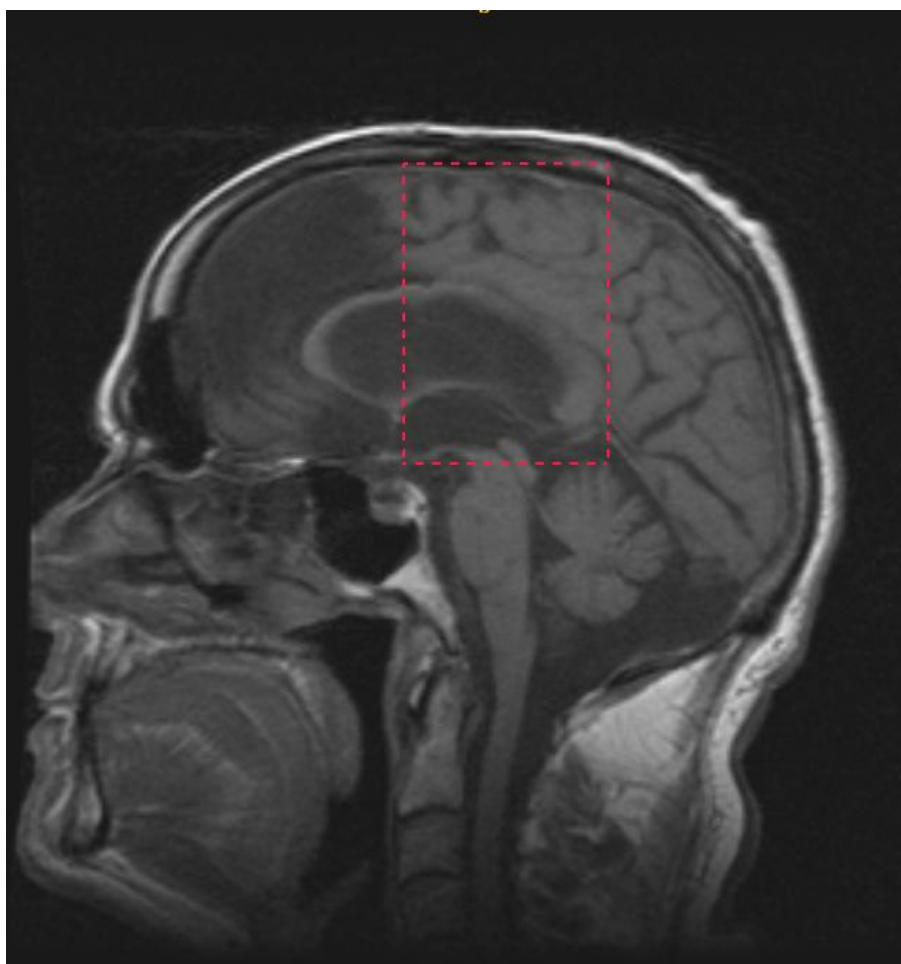
En cada paciente se obtuvo un estudio de RM cerebral mediante equipos de 1.5 Teslas (Signa Excite y Signa Genesis de General Electric Medical Systems, California, EEUU; Siemens Avanto de Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania; Philips Intera de Philips Medical Systems, Best, Países Bajos). El protocolo empleado es el de rutina diagnóstica para pacientes con procesos neurodegenerativos, e incluye secuencias T1 axiales y sagitales, T2 axiales y coronales y FLAIR coronales, con un grosor de corte de 5 mm y espaciado de 5 mm., matriz de 256x256 y parámetros de TR 3500 y TE 90 para T2 y TR 9000 TE130 para FLAIR. Para la segmentación informática de los compartimentos intracraneales de LCR se utilizaron las imágenes FLAIR coronales.<sup>(155;161)</sup> La evaluación del ángulo calloso se realizó en el corte coronal FLAIR situado sobre la comisura posterior, aunque sin exigir una angulación estrictamente perpendicular a la línea intercomisural.<sup>(146)</sup> El índice de Evans se obtuvo sobre el corte axial T1 según el procedimiento habitual.<sup>(144)</sup> Para valorar la presencia o no del signo del surco singular se emplearon los cortes T1 o T2 sagitales paramediales.<sup>(189)</sup> La existencia o no de vacío de señal acueductal se examinó en las secuencias T2 axiales.<sup>(345)</sup> La medición del diámetro máximo de las astas temporales se efectuó sobre cortes axiales T1, anotando la media entre las medidas de ambos lados.<sup>(167)</sup>

#### 3.1.2.1. SELECCIÓN DE LAS REGIONES DE INTERÉS PARA EL ANÁLISIS VOLUMÉTRICO

Los compartimentos elegidos para su análisis volumétrico fueron el espacio subaracnoideo de la convexidad alta y medial (incluyendo la cisura interhemisférica y surcos afines) abreviado como ESACAM, el sistema ventricular (VV) y ambas cisuras de Silvio (CISURAS SILVIO). Se

emplearon las proyecciones coronales, que son las más habitualmente empleadas en la literatura.<sup>(162;182)</sup>

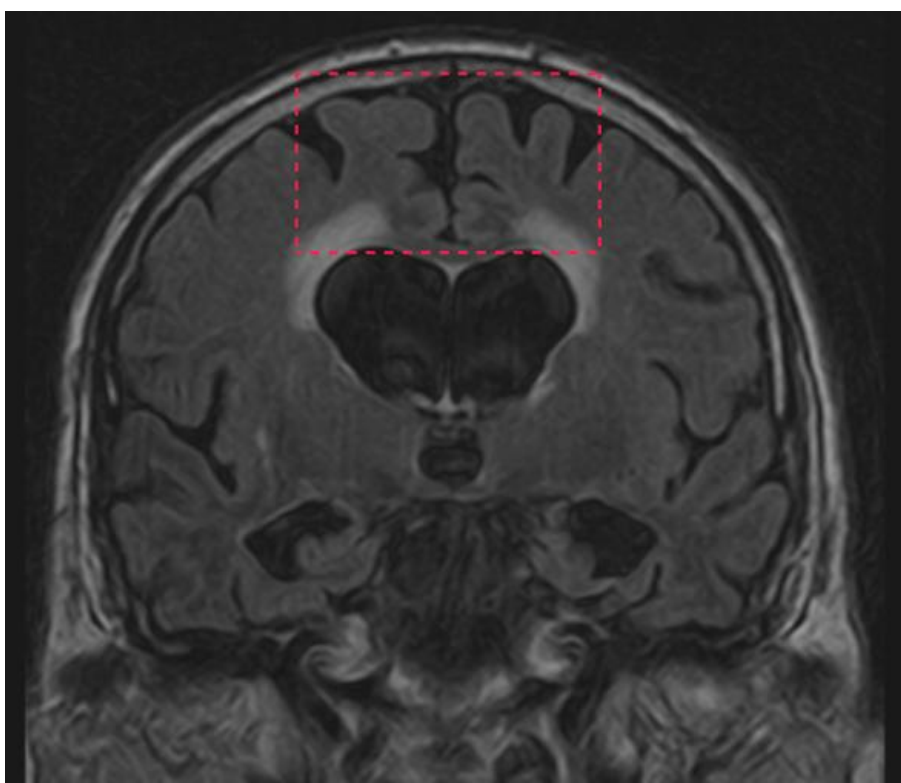
Para definir la zona de interés del espacio subaracnoideo de la convexidad, se seleccionaron los cortes que, según observaciones previas, hacen más patente una posible desproporción del espacio subaracnoideo. Para ello se utilizaron los cortes coronales comprendidos entre el foramen de Monro,<sup>(188)</sup> y el límite posterior del cuerpo caloso, a la altura del surco cingular y precuneus.<sup>(154;186)</sup> (Figura 7)



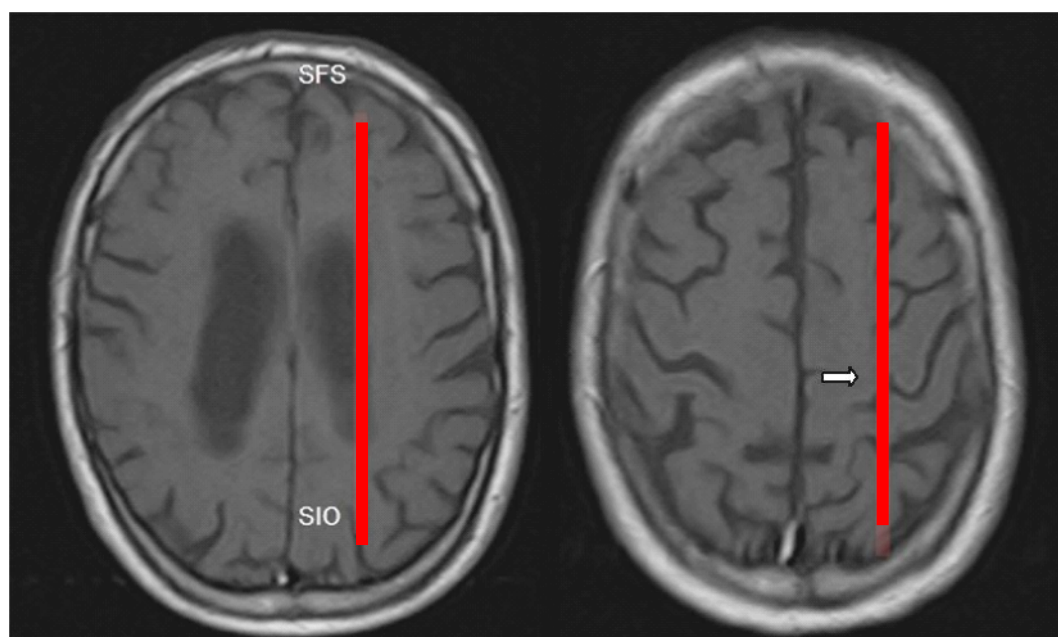
*Figura 8. Selección del volumen intracraneal de interés en el plano sagital, entre el foramen de Monro y el límite posterior del cuerpo caloso.*



Los límites laterales del espacio subaracnoideo de convexidad en el plano coronal se definieron mediante la “línea parasagital”, que separa la superficie medial del cerebro y sus surcos, de la convexidad más lateral. Esta marca anatómica une el surco frontal superior anteriormente, con el surco intraoccipital posteriormente y representa una línea de plegamiento longitudinal del córtex.<sup>(346)</sup> (Figuras 8 y 9)



*Figura 9. Selección del volumen intracraneal de interés en el plano coronal, entre ambas líneas parasagitales, a nivel de los surcos frontales superiores en este corte.*



*Figura 10. Identificación de la línea parasagital (rojo), que une el surco frontal superior (SFS) y el surco intraoccipital (SIO). Obsérvese en la imagen de la derecha cómo dicha línea cruza el surco central a nivel de la indentación correspondiente a la zona motora de la mano (flecha).*

Para el análisis proporcional de los compartimentos, el volumen del sistema ventricular y de las cisuras de Silvio se extrajo únicamente de los cortes coronales seleccionados. Adicionalmente, se analizó el volumen intracraneal total (VIC) comprendido en dichos cortes, de cara a minimizar posibles diferencias individuales en el tamaño craneal. De este modo, además de medir el volumen de cada compartimento, se aplicó un proceso de normalización, dividiéndolo por el VIC analizado en cada paciente.<sup>(157;162)</sup>

### **3.1.2.2. APLICACIONES INFORMATICAS EMPLEADAS**

Las imágenes de RM obtenidas para cada paciente se exportaron en formato DICOM para su tratamiento en un ordenador portátil Compaq Presario V5000. El procesado de las imágenes se efectuó mediante dos aplicaciones informáticas: RadiAnt DICOM Viewer e ITK-Snap.

1. **RadiAnt DICOM Viewer** (Medixant, Poznan, Polonia)  
<http://www.radiantviewer.com/>.

RadiAnt DICOM Viewer es una aplicación para el procesado y visualización de imágenes médicas en formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Incluye varias herramientas para medición de longitudes de segmentos, ángulos, áreas de circunferencia/elipse y valores mínimo, medio y máximo de señal o densidad dentro de dicha superficie. Adicionalmente permite reconstrucciones multiplanares y el examen de series con diferente plano mostrando líneas de referencia cruzada entre dichas series. Esta aplicación se empleó para medir el índice de Evans, el ángulo calloso y el diámetro de las astas temporales. (Figura 10)



*Figura 11. Medición del tamaño de las astas temporales mediante el programa RadiAnt Dicom Viewer.*

2. **ITK-SNAP, versión 3.2** (Paul Yushkevich, Ph.D., Penn Image Computing and Science Laboratory (PICS), University of Pennsylvania; Guido Gerig, Ph.D., Scientific Computing and Imaging Institute (SCI), University of Utah) [www.itksnap.org](http://www.itksnap.org).

Se trata de una aplicación dirigida a segmentar estructuras anatómicas en imágenes médicas tridimensionales. Permite realizar una delimitación manual de estructuras, navegación y reconstrucción multiplanar de imágenes, así como segmentaciones semiautomáticas mediante método de contorno activo. Una de sus características más importantes es que proporciona el volumen de las diferentes estructuras segmentadas en  $\text{mm}^3$ .<sup>(347)</sup>

Para el presente estudio se decidió emplear una técnica de delimitación totalmente manual, en general considerada la más exacta, aunque más laboriosa.<sup>(152;156;161;162)</sup> Las regiones seleccionadas para su segmentación y medición de volumen fueron el sistema ventricular, ambas cisternas de Silvio y el espacio subaracnoideo de la convexidad alta y medial, según los límites descritos en detalle previamente. Asimismo se segmentó también el volumen intracraneal contenido en los cortes seleccionados de RM, para reducir la influencia del tamaño craneal en cada individuo. A cada compartimento se le asignó un color constante: rojo para el sistema ventricular, verde para las cisternas de Silvio, azul para el espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial y amarillo para el volumen intracraneal. (Figuras 11-13)



Figura 12. Segmentación manual de los ventrículos en ITK-Snap.

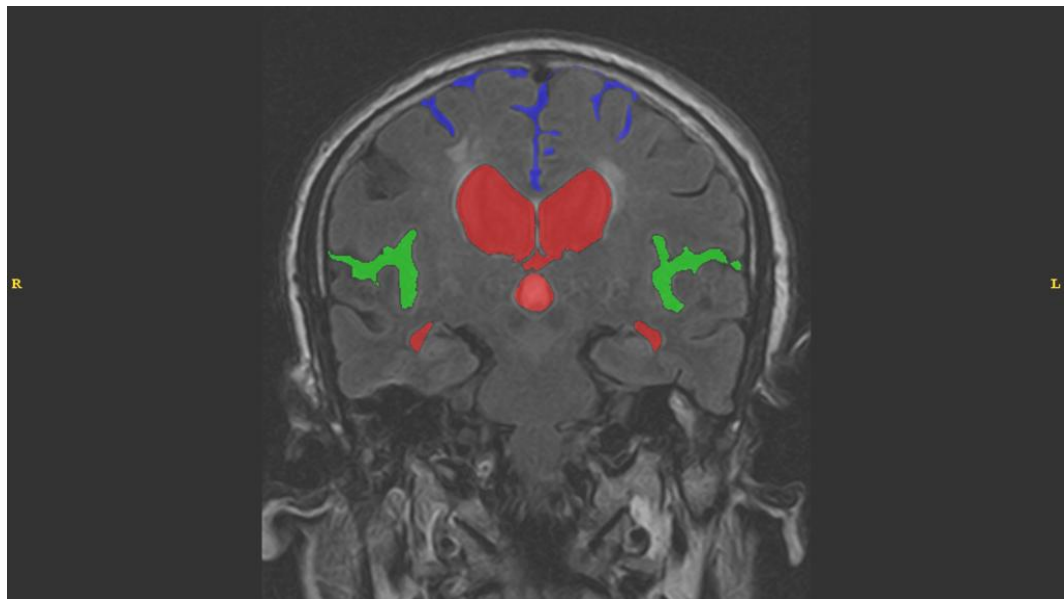
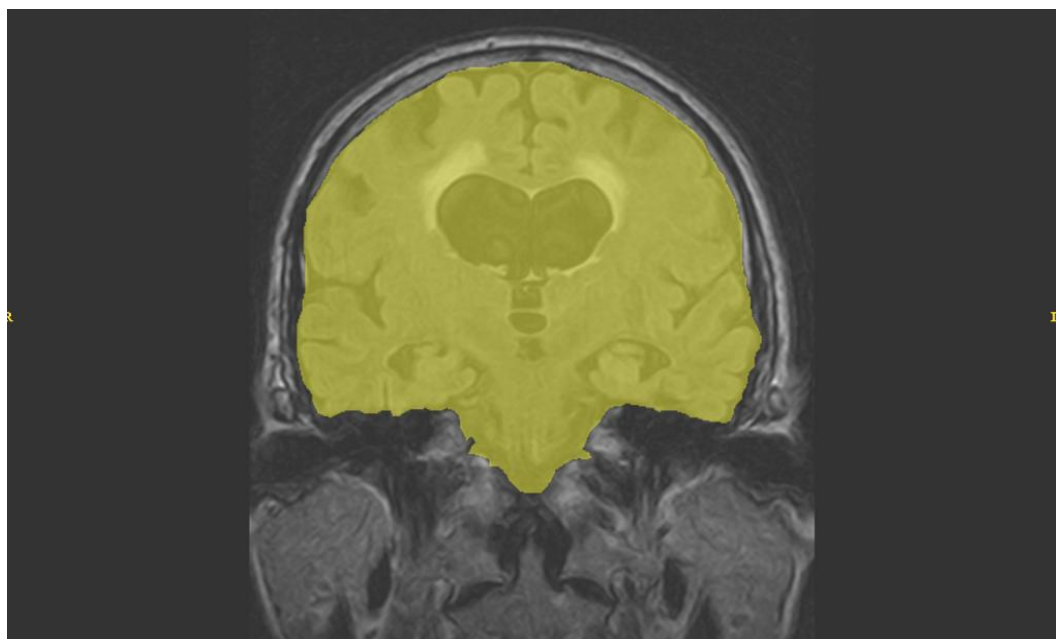
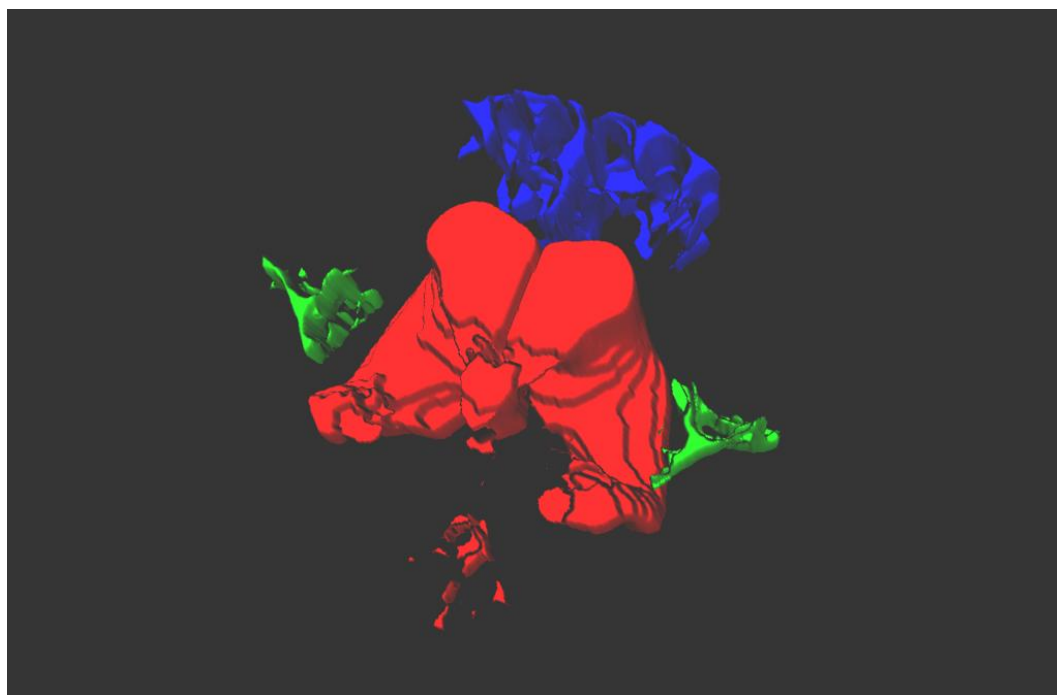


Figura 13. Segmentación de los tres compartimentos con ITK-Snap: espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial (azul), cisuras de Silvio (verde) y sistema ventricular (rojo).

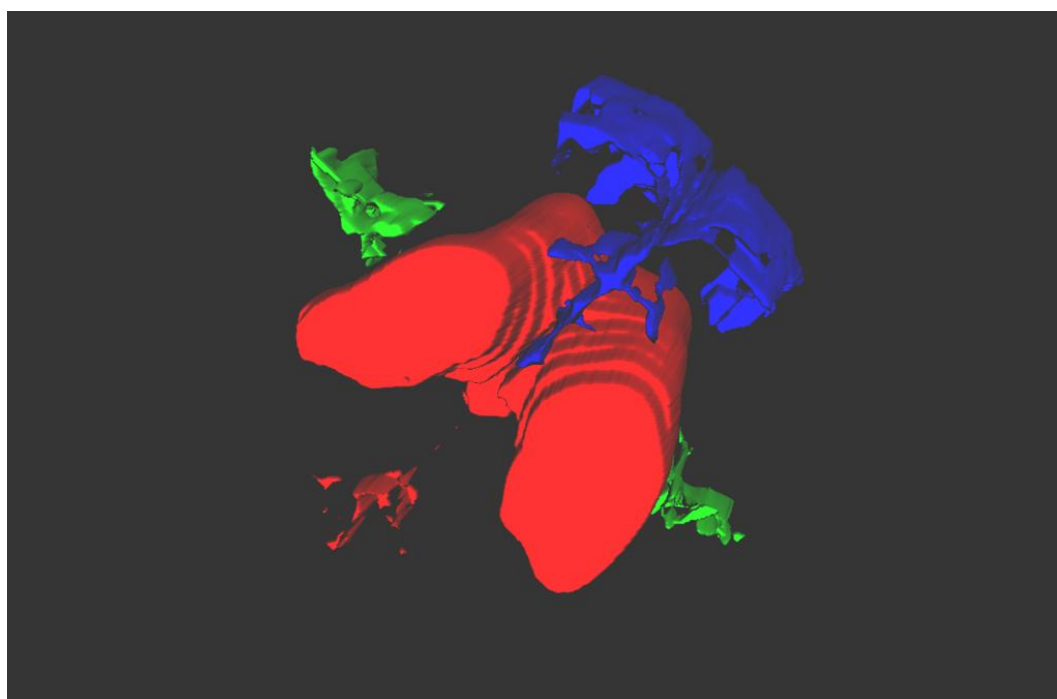


*Figura 14. Segmentación manual del volumen intracraneal de interés (amarillo).*

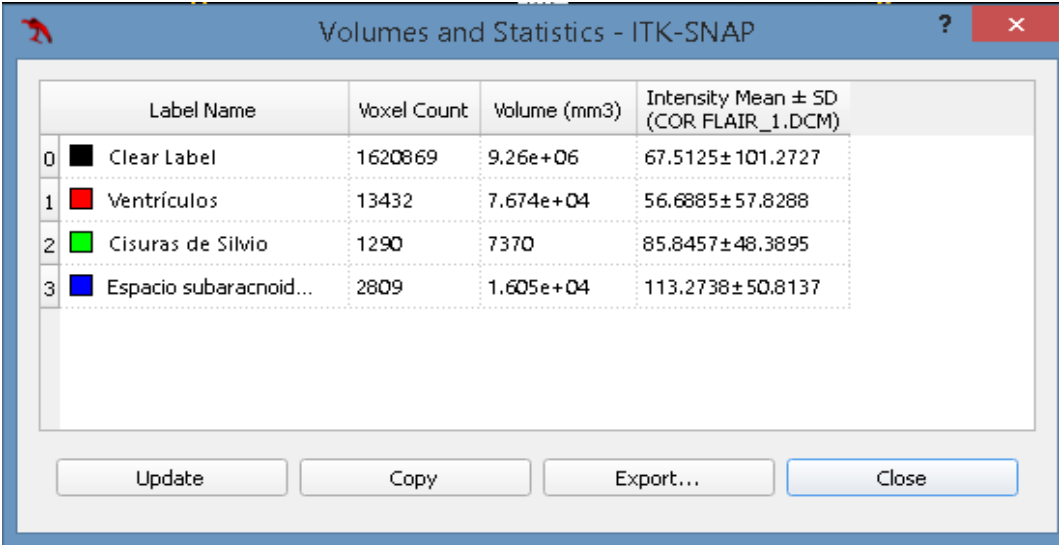
Tras segmentar cada uno de los compartimentos en todos los cortes coronales seleccionados, el programa genera una estructura tridimensional de cada compartimento, con el mismo esquema de colores mencionado. Dicha estructura tridimensional se puede movilizar en los tres planos del espacio, proporcionando una impresión visual adicional de la proporción entre los compartimentos. (Figuras 14 y 15) Sin embargo, la característica más importante es que la aplicación mide objetivamente en  $\text{mm}^3$  el volumen de cada una de las estructuras segmentadas. Dichos volúmenes se transforman a  $\text{cm}^3$  y se incorporan a la base de datos para su posterior análisis. (Figura 16)



*Figura 15. Representación 3D de la segmentación completa, en una visión anterior algo rotada.*



*Figura 16. Representación 3D de la misma segmentación de la figura 14, en una visión posterior algo rotada.*



	Label Name	Voxel Count	Volume (mm3)	Intensity Mean $\pm$ SD (COR FLAIR_1.DCM)
0	Clear Label	1620869	9.26e+06	67.5125 $\pm$ 101.2727
1	Ventrículos	13432	7.674e+04	56.6885 $\pm$ 57.8288
2	Cisuras de Silvio	1290	7370	85.8457 $\pm$ 48.3895
3	Espacio subaracnoid...	2809	1.605e+04	113.2738 $\pm$ 50.8137

*Figura 17. Información proporcionada por ITK-Snap de los volúmenes obtenidos al finalizar la segmentación de los tres compartimentos.*

### 3.1.3. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO PARA EL TEST DE INFUSIÓN LUMBAR

Una vez realizada la primera valoración en consulta externa, los pacientes susceptibles de ser sometidos a un test de infusión lumbar se incluyeron en lista quirúrgica, realizándose un estudio pre-anestésico completo en previsión de posible cirugía de derivación de LCR. Dicho estudio incluye analítica completa sanguínea convencional (hemograma, bioquímica y coagulación) y una consulta con el Servicio de Anestesiología. El test de infusión se realiza en estancia hospitalaria de tipo ambulatorio, ingresando el mismo día de la prueba y siendo dado de alta a las 6 h de finalizar el procedimiento, siempre y cuando no existiesen síntomas secundarios al mismo (fundamentalmente cefalea por hiper o hipotensión licuoral).

Tras la autorización mediante el consentimiento informado por escrito, el test se realiza en quirófano, con el paciente consciente y sometido a anestesia local en la zona de punción lumbar. Puede emplearse



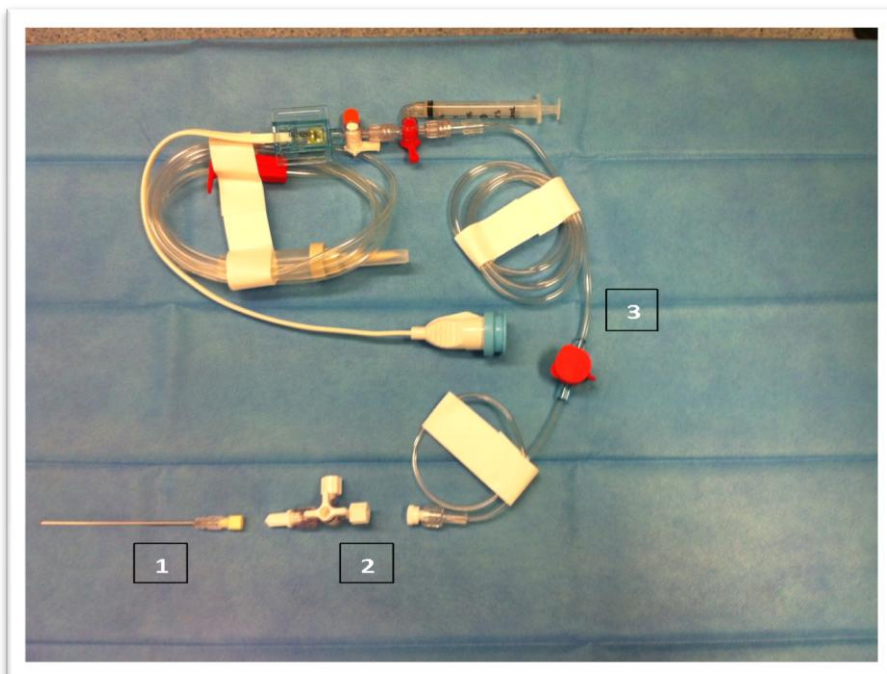
sedación suave a criterio del anestesista en caso de pacientes con mala colaboración. La técnica es una adaptación de la descripción original de Katzman.<sup>(274)</sup> El paciente es colocado en decúbito lateral, cabecera a 0° y se efectúa una punción lumbar en el espacio L4-L5 con aguja 19G, habitualmente previa infiltración local con bupivacaína al 0,25%. (Figura 17) Sin permitir salida de LCR, se conecta la aguja a una llave de tres vías. Por una de las vías se acopla un transductor de presión arterial convencional, realizando el 0 a la altura de la aguja de punción. Dicho transductor envía el registro continuo de la presión del LCR al monitor de anestesia, donde se genera una cifra de presión media minuto a minuto que se registra de forma manual por escrito en un documento diseñado a tal efecto. (Figura 18)

El registro continuo de presión genera una curva de presión en el monitor de anestesia que permite evaluar el momento de aparición de meseta para el cálculo de la Rout. (Figura 19) Por la otra vía de la llave se conecta una bomba de infusión programada para infundir Ringer Lactato a 1,6 mL/min (96 mL/h).<sup>(344)</sup> Antes de iniciar la infusión se monitoriza la presión basal (Pb) durante 3-5 minutos. A continuación se inicia la infusión de suero, anotando minuto a minuto la presión media. La infusión se mantiene durante unos 30-35 minutos, observándose un ascenso inicial y una estabilización subsiguiente en torno a una nueva presión de equilibrio o meseta (Pm). La Rout se calcula como: **(Pm-Pb)/ritmo de infusión.**

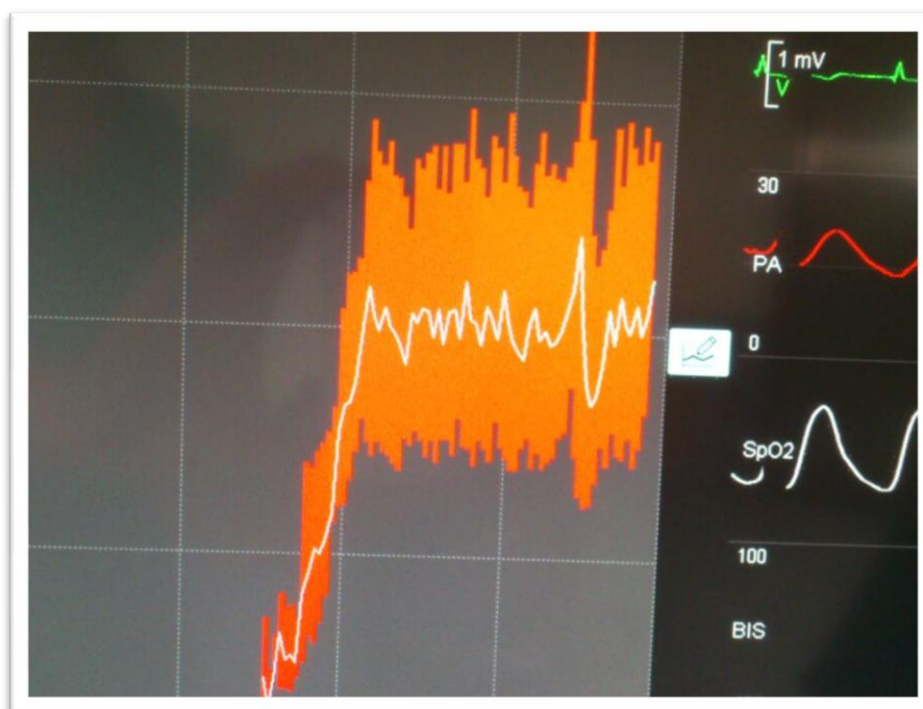
En nuestro protocolo se considera el test como positivo si Rout es igual o mayor de 12 mmHg/ml/min y negativo si es menor de 12 mmHg/ml/min. Como se mencionó anteriormente, en casos en los que el valor de Rout esté comprendido entre 10 y 12 mmHg/ml/min, se realiza una punción lumbar evacuadora, extrayendo 30-50 mL de LCR, una vez detenida la infusión y habiendo descendido la presión a valores próximos a la presión basal. La aparición o no de mejoría clínica tras la punción se valora al cabo de 48-72 h.



*Figura 18. Método de infusión-registro lumbar. El paciente está colocado en decúbito lateral izquierdo. Por la conexión derecha de la llave de tres vías blanca se efectúa la infusión y por la axial el registro, en este caso mediante un sensor de tipo ventricular Camino y el programa NeuroPicture.*

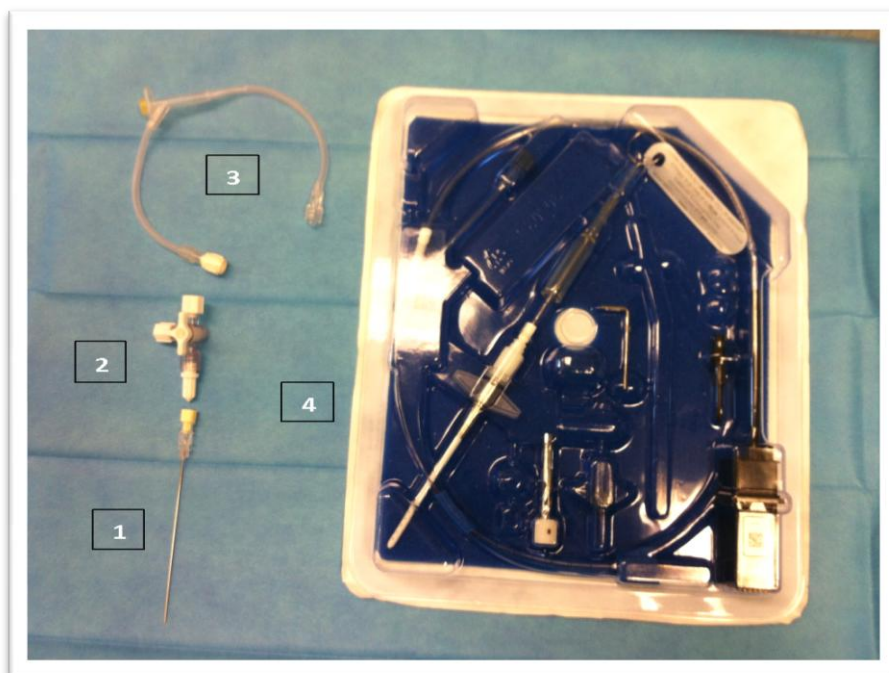


*Figura 19. Material empleado en el test de infusión mediante transductor arterial: aguja lumbar 19G (1), llave de tres vías (2) y transductor de presión arterial (3).*

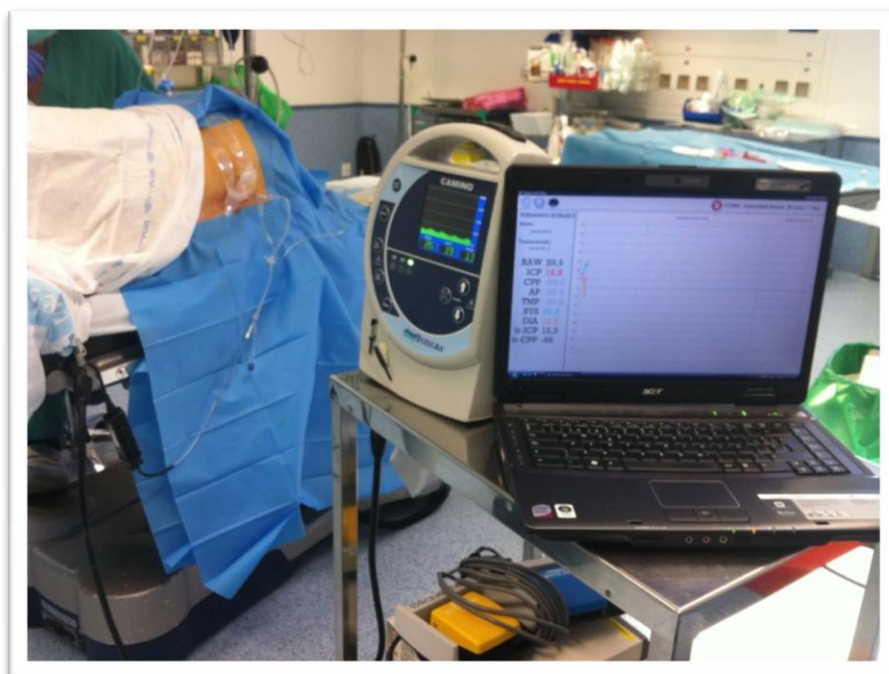


*Figura 20. Curva de presión obtenida durante el test de infusión, visualizada en el monitor de anestesia. Se observa el rápido ascenso inicial y la estabilización posterior en una nueva presión de equilibrio o meseta.*

En 6 de los 44 pacientes se realizó el registro de presión mediante un sensor de presión del tipo intraventricular (Camino 110-4HM, Integra LifeSciences, Plainsboro, New Jersey, EEUU), conectado a la llave de tres vías en lugar del transductor de presión arterial. La información recogida por dicho dispositivo se transmite a un monitor (MPM-1, Camino Advanced Monitor, Integra LifeSciences, Plainsboro, New Jersey, EEUU) y se envía mediante cable RS232-USB a un ordenador portátil con la aplicación Neuro-Picture 2.0 (software desarrollado por Angel Horcajadas y Fernando Reviriego, fundación Imabis, registro de la propiedad intelectual con la marca M2580923). Esta aplicación representa gráficamente los datos de presión y los almacena en un archivo para su análisis posterior. Además permite el cálculo automático de la Rout una vez se le proporciona la Pb, el ritmo de infusión y el intervalo de la curva en el que se selecciona la meseta. (Figuras 20-22)

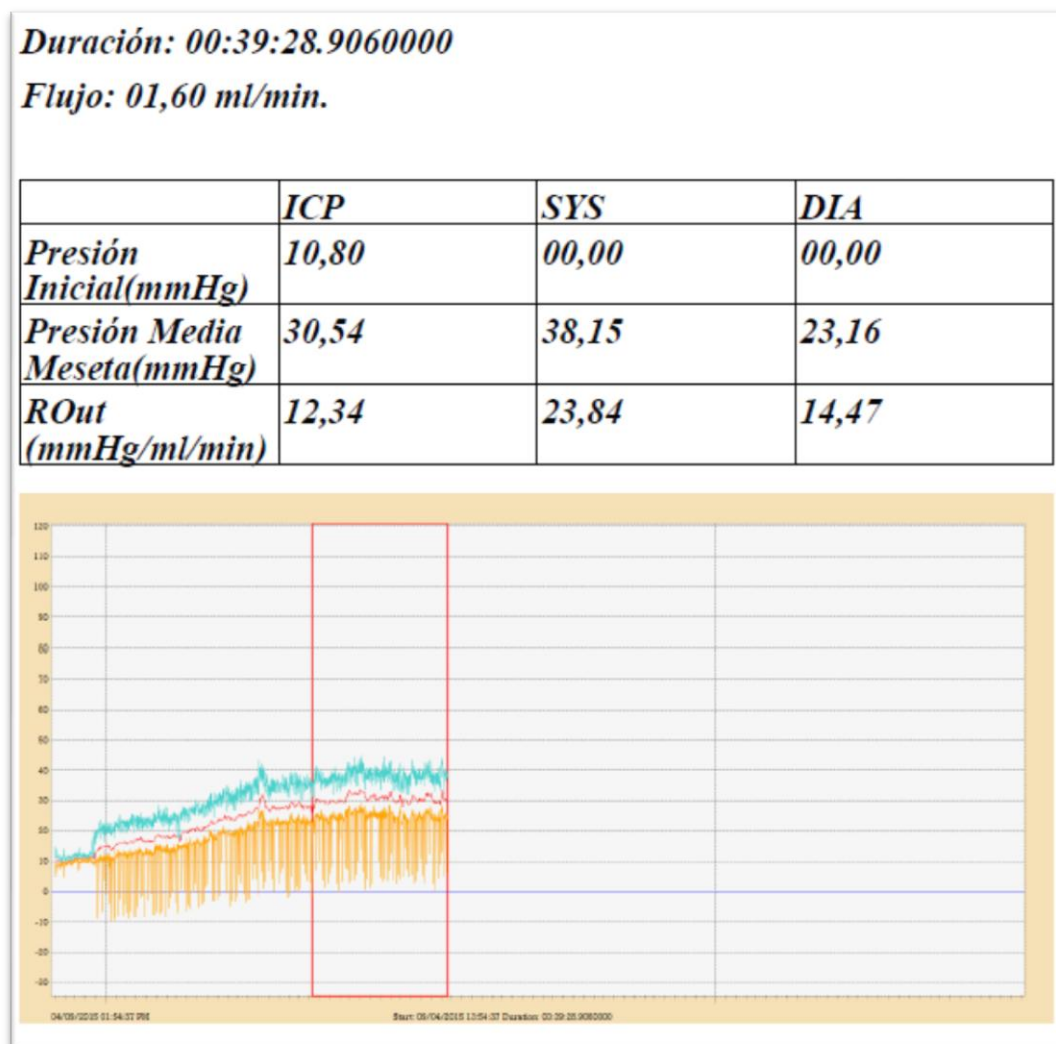


*Figura 21. Material empleado para el registro mediante el programa NeuroPicture. Aguja lumbar 19G (1), llave de tres vías (2), tubadura para mantener la fibra del sensor en una columna de agua (3), kit de sensor ventricular Camino (4).*



*Figura 22. Registro con el programa NeuroPicture, mediante un ordenador portátil conectado a la consola Camino a través de un cable RS232-USB.*





*Figura 23. Informe generado por el programa NeuroPicture, tras completar el test de infusión lumbar. Entre las líneas rojas está la zona meseta escogida por el usuario.*

#### 3.1.4. DESCRIPCION DE LA MONITORIZACION DE PIC

La monitorización de la PIC se realiza mediante un sensor intraparenquimatoso (Camino Model Parenchymal Bolt Kit 110-4B, Integra LifeSciences, Plainsboro, New Jersey, EEUU). Previo consentimiento informado, la implantación del sensor se realiza en el quirófano, bajo infiltración con anestesia local (bupivacaína 0,25% a través de un orificio de mini-trépano (*twist-drill*) en la región frontal derecha. La monitorización

se mantiene durante 48 h de forma continua, con el paciente preferiblemente en reposo en cama. La información recogida por dicho dispositivo se transmite a un monitor (MPM-1, Camino Advanced Monitor, Integra LifeSciences, Plainsboro, New Jersey, EEUU) y se envía mediante cable RS232-USB a un ordenador portátil con la aplicación Neuro-Picture 2.0 (software desarrollado por Angel Horcajadas y Fernando Reviriego, fundación Imabis, registro de la propiedad intelectual con la marca M2580923). Esta aplicación representa gráficamente los datos de presión y los almacena en un archivo para su análisis posterior. La selección de los tramos del registro compatibles con ondas B se hace de forma visual. Una vez señalados dichos tramos, el software calcula el porcentaje de ondas B total y durante el período nocturno. En nuestro protocolo de estudio se decidió considerar un registro con un porcentaje de ondas B durante el período nocturno superior al 20% como favorable a la cirugía derivativa de LCR.<sup>(344)</sup>

### 3.1.5. DESCRIPCION DE LA TECNICA QUIRURGICA

El tratamiento de elección en nuestro centro para la HPNi es la derivación de LCR desde el sistema ventricular a la cavidad peritoneal. No se emplea la derivación a cavidad atrial como primera opción, al igual que no se emplea tampoco la derivación lumbo-peritoneal. A pesar de disponer de una amplia experiencia con la fenestración endoscópica del tercer ventrículo, esta técnica se reserva para otras indicaciones distintas de la HPNi. La elección del tipo de válvula se deja a criterio del neurocirujano responsable del caso. En la presente serie se implantaron válvulas de presión diferencial sin antisifón de presión media o baja (CSF flow-control, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EEUU), de presión diferencial con antisifón de presión media o baja (Delta 1.5 y Delta 1, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EEUU) y de tipo gravitacional (GAV 5/40 de Aesculap, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania). De las 24 derivaciones implantadas en la presente serie, en 13 casos se optó por válvulas Delta 1, en 4 casos por Delta 1.5, en 4 casos por CSF flow-control

de presión media, en 1 caso por CSF flow-control de presión baja y en 2 casos se seleccionó una válvula GAV 5/40.

Tras obtener la autorización mediante el consentimiento informado por escrito, la técnica de implantación es convencional: bajo anestesia general, se realizan trépano frontal u occipital, incisión paraumbilical y tunelización subcutánea entre ambas incisiones en uno o más pasos. A continuación se efectúa la cateterización ventricular y conexión a válvula y catéter distal. Por último se introduce dicho catéter en la cavidad abdominal mediante laparotomía clásica o mediante punción con trócar bajo presión positiva generada por el anestesista.

### **3.2. ANALISIS ESTADISTICO**

Tras la recopilación de los datos, se trasladaron los valores a la base de datos generada con el programa SPSS 21 (IBM, Armonk, New York, EEUU), para efectuar posteriormente el análisis estadístico. Adicionalmente, para la regresión no paramétrica y algunos gráficos se empleó el programa StatsDirect 2.8 (StatsDirect LTD, Cheshire, Reino Unido).

Las variables analizadas fueron las siguientes:

- Cuantitativas: Edad, puntuación en la escala NPH preoperatoria, puntuación en la escala NPH postoperatoria, índice de Evans, valor del ángulo calloso (grados), tamaño de las astas temporales (mm), valor de la Rout (mmHg/ml/min), volumen intracraneal (VIC) de interés (cm<sup>3</sup>), volumen del espacio subaracnoideo (ESACAM) de convexidad alta y medial (cm<sup>3</sup>), volumen del sistema ventricular (VV) (cm<sup>3</sup>), volumen de ambas cisternas de Silvio (cm<sup>3</sup>), cociente ESACAM/VIC o ESACAM NORMALIZADO, cociente CISURA SILVIO/VIC o SILVIO NORMALIZADO, cociente VV/VIC o VV NORMALIZADO, cociente CISURA SILVIO/ESACAM, cociente VV/ESACAM y cociente VV/CISURA SILVIO.

- Cualitativas: Sexo, presencia de apraxia de la marcha, presencia de alteraciones de esfínteres, presencia de deterioro cognitivo, presencia de síntomas atípicos, presencia del signo de vacío acueductal, presencia del signo del surco cingular, realización de cirugía de derivación, mejoría tras la cirugía.

Para la evaluación de la normalidad de la distribución muestral en las variables cuantitativas continuas se empleó el análisis de Shapiro-Wilk:

Tabla 19. Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EDAD PACIENTE	,151	45	,012	,885	45	,000
ANGULO CALLOSO	,097	45	,200*	,968	45	<u>,253</u>
ASTAS TEMPORALES	,091	45	,200*	,975	45	<u>,423</u>
INDICE DE EVANS	,089	45	,200*	,908	45	,002
VOLUMEN	,118	45	,131	,957	45	<u>,094</u>
INTRACRANEAL						
ESACAM	,116	45	,153	,901	45	,001
CISURAS SILVIO	,138	45	,031	,971	45	<u>,314</u>
VV	,150	45	,013	,830	45	,000
ESACAM NORMALIZADO	,133	45	,045	,918	45	,003
CISURA SILVIO	,110	45	,200*	,977	45	<u>,509</u>
NORMALIZADO						
VV NORMALIZADO	,123	45	,087	,912	45	,002
CISURA SILVIO/ESACAM	,177	45	,001	,876	45	,000
VV/ESACAM	,195	45	,000	,853	45	,000
VV/CISURA SILVIO	,324	45	,000	,407	45	,000
ROUT	,139	45	,029	,921	45	,005
NPH PREOPERATORIA	,171	45	,002	,963	45	<u>,161</u>

a. Corrección de la significación de Lilliefors.

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
NPH POSTOPERATORIA	,232	25	,001	,886	25	,009

a. Corrección de la significación de Lilliefors.



Tras aplicar dicho test, se acepta distribución normal únicamente para las variables: NPH preoperatoria, ángulo calloso, astas temporales, volumen intracraneal, volumen de cisuras de Silvio y SILVIO NORMALIZADO.

Dado el tamaño muestral y la ausencia de normalidad en la mayoría de las variables, se optó por pruebas no paramétricas: coeficiente de correlación de Spearman para el análisis de correlaciones lineales, método robusto de Kendall para la regresión lineal no paramétrica. U de Mann-Whitney para el contraste de hipótesis entre variables cuantitativas y cualitativas y Test de Wilcoxon para variables cuantitativas de muestras relacionadas. Para el cálculo de curvas ROC se aplicó un método no paramétrico basado en la suma de rangos de Mann-Whitney.



## ***4. RESULTADOS***



## 4.1. RESULTADOS GENERALES DE LA MUESTRA

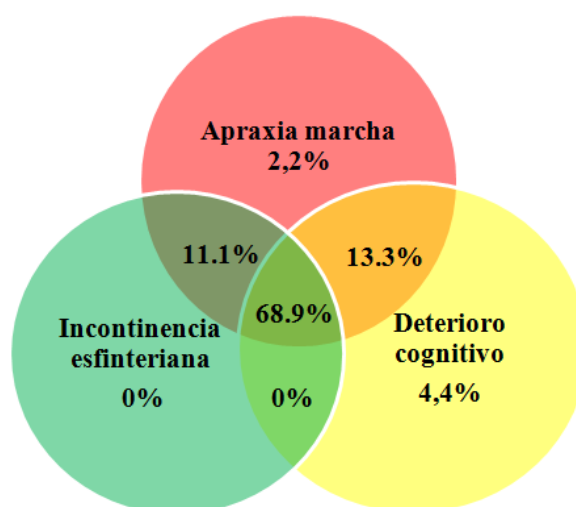
### 4.1.1. TAMAÑO MUESTRAL, SEXO Y EDAD.

La muestra estudiada consta de un total de 45 pacientes, de los cuales 30 (66,7%) fueron hombres y 15 (33,3%) mujeres.

Respecto a la edad, se obtuvieron las siguientes medidas descriptivas de tendencia y dispersión: mediana 77,00 años, amplitud intercuartil 10 años, media 75,6 años y desviación típica 7,59 años.

### 4.1.2. MANIFESTACIONES CLINICAS

Dentro de la muestra analizada, 43 pacientes (95,6%) padecían apraxia de la marcha, 39 pacientes (86,7%) trastorno cognitivo, 36 pacientes (80%) afectación de esfínteres y 9 pacientes (20%) síntomas atípicos.



*Figura 24. Coexistencia de síntomas de la triada clásica en la serie.*

En lo relativo a los síntomas de la triada clásica, 31 pacientes (68,9%) se presentaron con la triada completa, 11 pacientes (24,4%) con sólo dos síntomas y 3 pacientes (6,7%) con un único síntoma. (Figura 23)

Respecto a la puntuación en la escala NPH preoperatoria, la mediana fue de 10 puntos, con una amplitud intercuartil de 4 puntos y unos valores mínimo y máximo de 4 y 14 puntos respectivamente.

#### 4.1.3. HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN

Los resultados observados en el análisis del índice de Evans, la medida del ángulo calloso y el tamaño de las astas temporales fueron los siguientes:

1. En lo relativo al el índice de Evans, se observó una mediana de 0,358, con una amplitud intercuartil de 0,042. Los valores mínimo y máximo fueron de 0,320 y 0,466, respectivamente.
2. Respecto al ángulo calloso, con distribución normal, la media fue de 91,95 grados, con una desviación típica de 21,11 grados. Los valores mínimo y máximo fueron 56 y 114 grados. La mediana fue de 90,7 grados.
3. La medida de las astas temporales, también con distribución normal, mostró una media de 7,06 mm y una desviación típica de 2,14 mm. La mediana fue 7,3 mm y los valores mínimo y máximo 3,2 y 11,6 mm, respectivamente.
4. Los otros signos radiológicos estudiados fueron la presencia del signo de vacío de flujo acueductal, que se observó en 29 pacientes (64,4%) y la presencia del signo del surco cingular, que se constató en 14 pacientes (31,1%).

#### 4.1.4. RESULTADOS DEL TEST DE INFUSION LUMBAR

Desde el punto de vista cuantitativo, los valores de Rout (mmHg/mL/min), obtenidos en la muestra mostraron las siguientes medidas descriptivas: una mediana de 12,02 y una amplitud intercuartil de 6,56. La media fue de 13,13 y la desviación típica de 6,09. Los valores mínimo y máximo fueron 3,12 y 24,37 mmHg/mL/min.

Considerando el valor del test de infusión como una variable cualitativa dicotómica (test positivo si Rout igual o mayor de 12 o test negativo si Rout menor de 12 mmHg/ml/min), en 22 pacientes (48,9%) fue positivo y en 23 pacientes (51,1%) negativo.

#### 4.1.5. RESULTADOS DEL ANALISIS VOLUMETRICO DE LCR

##### 4.1.5.1. VOLUMEN INTRACRANEAL DE INTERÉS.

Los resultados obtenidos tras la segmentación del VIC de interés, expresados en  $\text{cm}^3$ , con una distribución normal, son los siguientes: media de 675,71, desviación típica de 81,69, mediana 675,71 y valores mínimo y máximo de 469,7 y 916,7  $\text{cm}^3$  respectivamente.

##### 4.1.5.2. VOLUMEN SIN NORMALIZAR DE LOS COMPARTIMENTOS INTRACRANEALES

En este apartado se reflejan los volúmenes, expresados en  $\text{cm}^3$ , obtenidos al segmentar cada uno de los compartimentos seleccionados, antes de ser normalizados mediante división por el VIC obtenido para cada paciente.

1. Para el espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial (ESACAM), la mediana fue de 10,39  $\text{cm}^3$  y la amplitud intercuartil 8,24  $\text{cm}^3$ . Los valores mínimo y máximo fueron 3,67 y 30,04  $\text{cm}^3$  respectivamente.
2. Respecto a las cisuras de Silvio (CISURAS SILVIO), a su vez: la mediana fue de 14,52  $\text{cm}^3$  y el rango intercuartil 6,47  $\text{cm}^3$ . El valor mínimo fue 3,14  $\text{cm}^3$  y el máximo 27,5  $\text{cm}^3$ .
3. Por último, al analizar el volumen ventricular (VV), se encontró una mediana de 80,28  $\text{cm}^3$  con una amplitud intercuartil de 29,25  $\text{cm}^3$ . Los valores mínimo y máximo fueron 47,9 y 206,2  $\text{cm}^3$  respectivamente.

#### **4.1.5.3. VALOR NORMALIZADO DE LOS COMPARTIMENTOS INTRACRANEALES**

En este apartado se reflejan los cocientes obtenidos al normalizar cada uno de los volúmenes de los compartimentos seleccionados, mediante división por el VIC segmentado para cada paciente.

1. En primer lugar, los resultados correspondientes para el ESACAM NORMALIZADO (ESACAM/VIC): la mediana fue 0,0163, la amplitud intercuartil 0,011. Los valores mínimo y máximo fueron 0,006 y 0,042.
2. A continuación los obtenidos para SILVIO NORMALIZADO (CISURA SILVIO/VIC), con una mediana de 0,216 y rango intercuartil de 0,009. Valores mínimo y máximo de 0,003 y 0,039 respectivamente.
3. Por último los resultados relativos a VV NORMALIZADO (VV/VIC), siendo la mediana 0,119 y la amplitud intercuartil 0,04. En cuanto a los valores mínimo y máximo, fueron 0,07 y 0,23.

#### **4.1.5.4. RAZONES O COCIENTES DE LOS COMPARTIMENTOS INTRACRANEALES.**

Se analizaron los cocientes CISURA SILVIO/ESACAM, VV/ESACAM y VV/CISURA SILVIO, como indicadores de la proporción entre los espacios subaracnoideos:

1. Para CISURA SILVIO/ESACAM, la mediana fue 1,178 y la amplitud intercuartil 1,384. El valor mínimo fue 0,332 y el máximo 4,746.
2. Respecto a VV/ESACAM, se encontró una mediana de 6,954 y una amplitud intercuartil de 6,133. El valor mínimo fue 2,795 y el máximo 26,802.
3. Por último, en cuanto al cociente VV/CISURA SILVIO, la mediana obtenida fue 5,693 y el rango intercuartil 3,052. Valores mínimo y máximo, 2,541 y 65,627, respectivamente.



#### 4.1.6. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO

De los 45 pacientes, se efectuó tratamiento quirúrgico en 25 (55,6%) y no se realizó cirugía en 20 (44,4%). De los 25 pacientes intervenidos, en 22 (88%) se indicó la cirugía por un test de infusión positivo, en 1 paciente (4%) por respuesta a punción lumbar evacuadora tras un test de infusión negativo y en 2 casos por expreso deseo del paciente o su familia.

Respecto a la respuesta tras la intervención, de los 25 pacientes se apreció mejoría en 20 (80%) y no se observó dicha respuesta en 5 pacientes (20%). La escala NPH postoperatoria mostró los siguientes resultados en los pacientes intervenidos: mediana 12 puntos, rango intercuartil 4 puntos. Valores mínimo y máximo 5 y 15 puntos, respectivamente.

Se analizó, por último, la diferencia entre la puntuación pre y postoperatoria de la escala NPH en los 25 pacientes intervenidos. La diferencia fue muy significativa estadísticamente (test de rangos de Wilcoxon,  $p < 0,01$ ), con una mediana de incremento de 2 puntos, un incremento medio de 2,48 puntos y una desviación típica de 1,44. (Figura 24)

Tabla 20. Análisis de las puntuaciones pre y postoperatorias de la escala NPH

	N	Media	Desviación típica	Percentiles		
				25	50 (Mediana)	75
NPH PREOPERATORIA	25	8,88	1,878	7,50	10,00	10,00
NPH POSTOPERATORIA	25	11,36	2,737	9,00	12,00	13,00

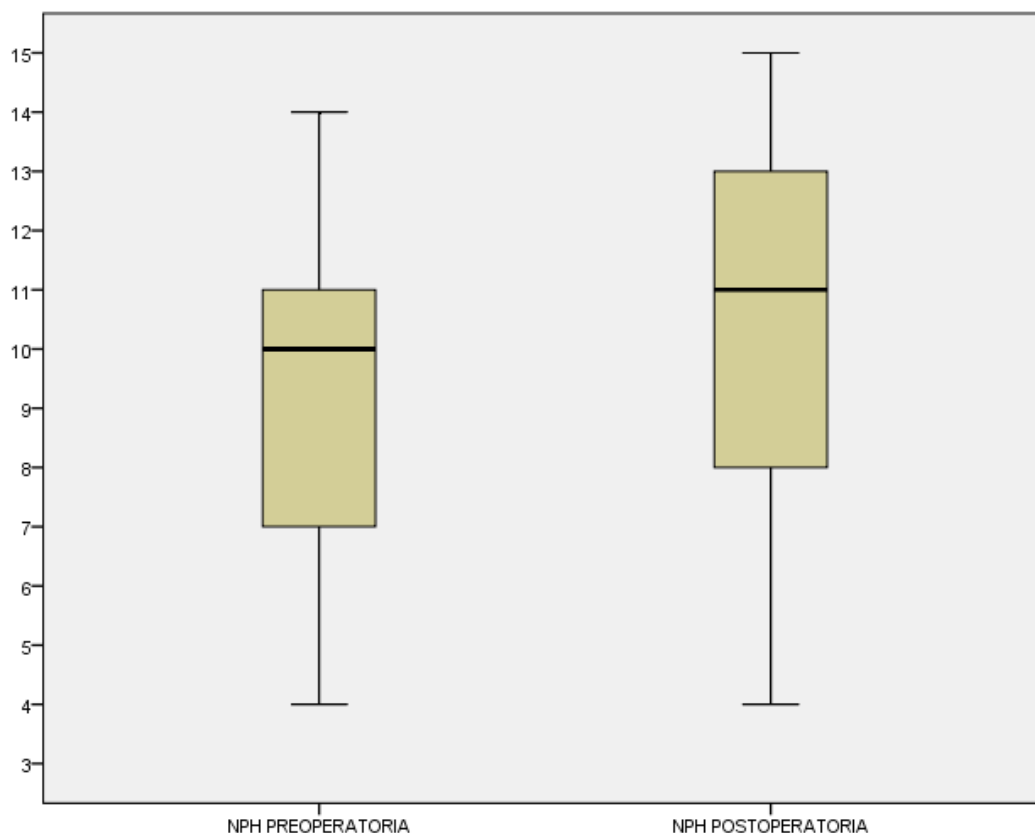


Figura 25. Comparación entre los valores de la escala NPH pre y postoperatoria

## 4.2. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y EL TEST DE INFUSION

### 4.2.1. CORRELACION ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LA ROUT. ANALISIS DE REGRESION.

En primer lugar se examinó la existencia o no de correlación lineal entre el valor de Rout y los cocientes obtenidos al dividir los volúmenes de cada compartimento por el volumen intracraneal (volúmenes normalizados). Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 21. Correlación de valores normalizados y Rout

			ROUT
<b>RHO DE SPEARMAN</b>	ESACAM	Coefficiente de correlación	-,656**
	NORMALIZADO	Sig. (bilateral)	,000
	CISURA SILVIO	Coefficiente de correlación	,281
	NORMALIZADO	Sig. (bilateral)	,061
	VV NORMALIZADO	Coefficiente de correlación	-,184
		Sig. (bilateral)	,225

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Como se puede apreciar, existe una correlación muy significativa ( $p < 0,01$ ), de sentido negativo, entre el valor normalizado del espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial y el valor de Rout (cuanto menor es el ESACAM NORMALIZADO, mayor es Rout). La intensidad de dicha correlación es moderadamente fuerte ( $\rho = 0,656$ ). (Figura 25)

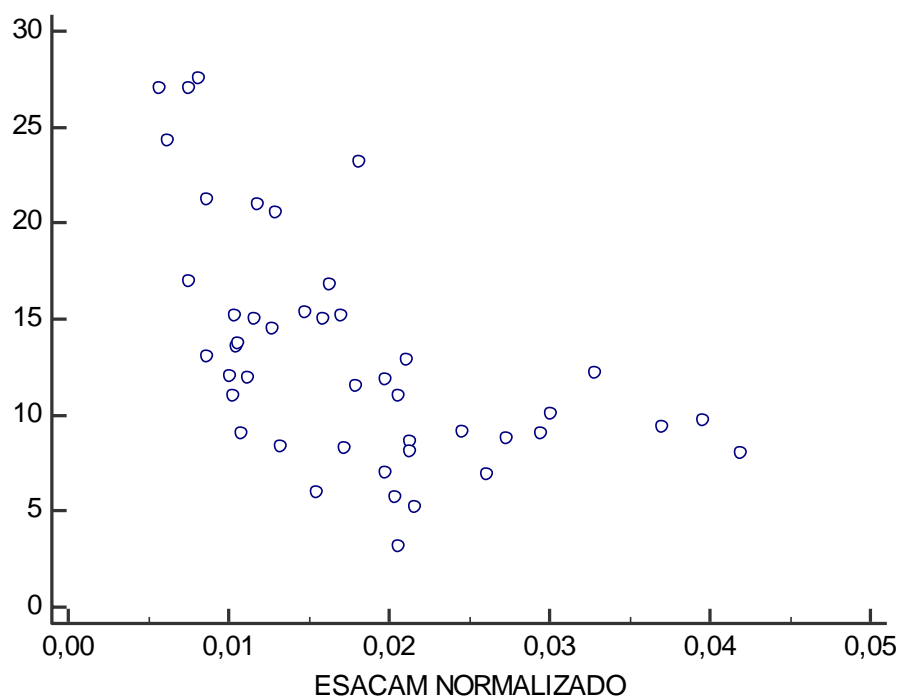


Figura 26. Diagrama de dispersión para Rout y ESACAM NORMALIZADO

Con respecto a las otras dos variables (CISURA DE SILVIO NORMALIZADO y VV NORMALIZADO), no se detectó una correlación estadísticamente significativa.

En segundo lugar, se evaluó la existencia de correlación lineal entre el valor de Rout y los cocientes de los volúmenes de unos compartimentos intracraneales respecto a otros:

Tabla 22. Correlación de cocientes y Rout

			ROUT
<b>RHO DE SPEARMAN</b>	CISURA SILVIO/ESACAM	Coefficiente de correlación	,655**
		Sig. (bilateral)	,000
	VV/ESACAM	Coefficiente de correlación	,512**
		Sig. (bilateral)	,000
	VV/CISURA SILVIO	Coefficiente de correlación	-,308*
		Sig. (bilateral)	,040

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

En este caso, se observó una correlación muy significativa al nivel  $p < 0,01$ , de sentido positivo, entre el valor de Rout y los cocientes CISURA SILVIO/ESACAM y VV/ESACAM. La fuerza de la correlación fue moderada en ambos casos, siendo mayor para CISURA SILVIO/ESACAM ( $\rho = 0,655$ ) que para VV/ESACAM ( $\rho = 0,512$ ). (Figuras 26 y 27)

Para el tercer cociente, VV/CISURA SILVIO, también se apreció una correlación significativa ( $p < 0,05$ ), aunque de intensidad débil ( $\rho = 0,308$ ) y de sentido negativo. (Figura 28)

En resumen, se detectó una correlación lineal estadísticamente significativa y moderadamente fuerte, para las variables ESACAM NORMALIZADO, CISURA SILVIO/ESACAM y VV/ESACAM.

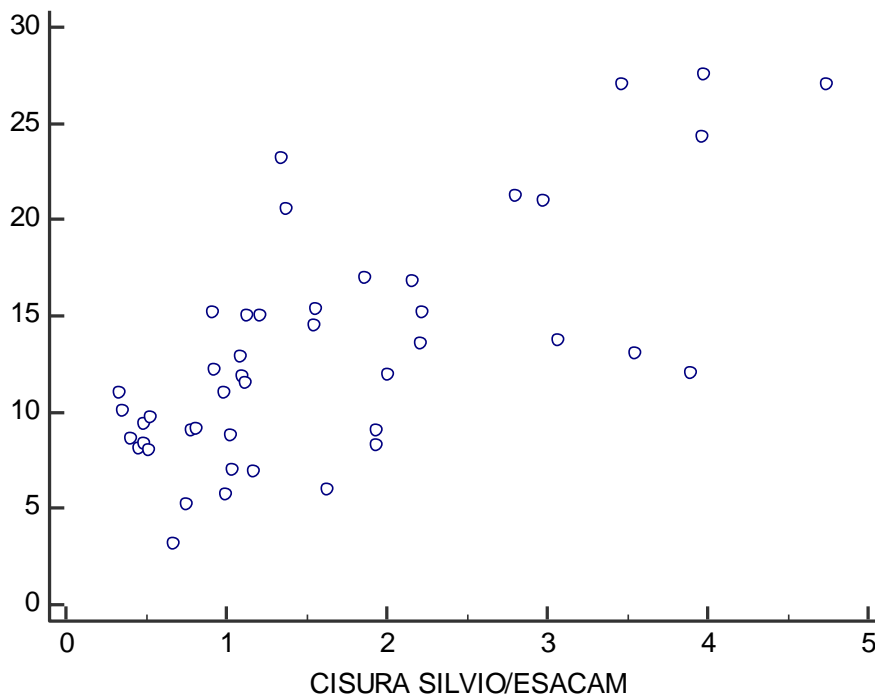


Figura 27. Diagrama de dispersión para Rout y CISURA DE SILVIO/ESACAM.

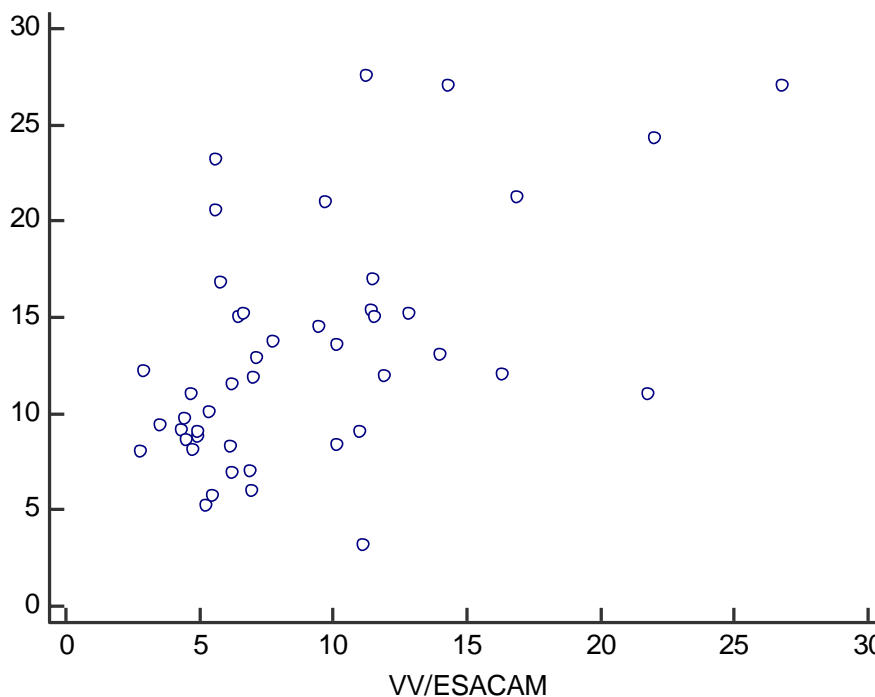


Figura 28. Diagrama de dispersión para Rout y VV/ESACAM.

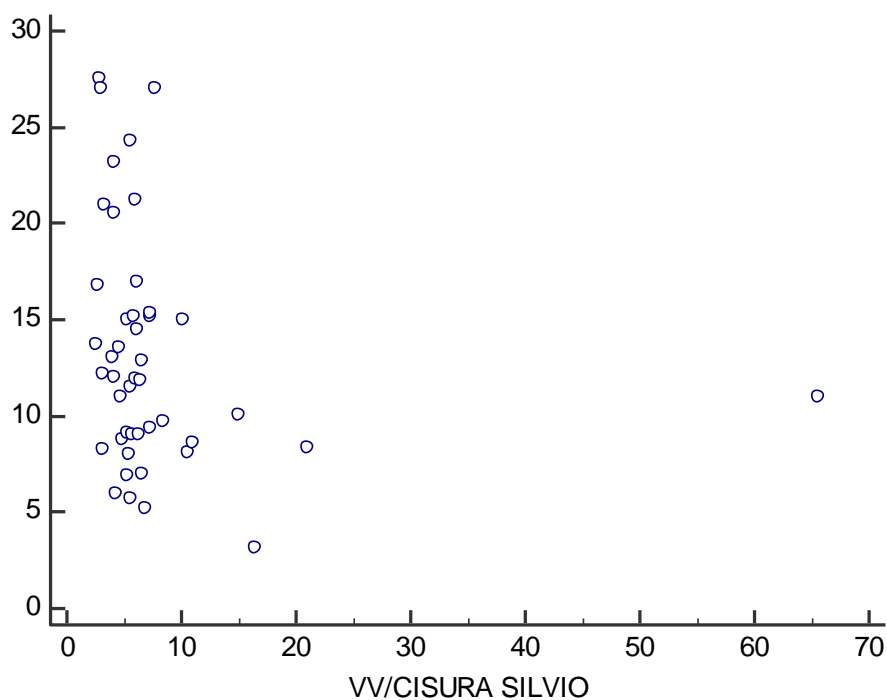


Figura 29. Diagrama de dispersión para Rout y VV/CISURA DE SILVIO.

Para aquellas variables más fuertemente correlacionadas con la Rout se extrajo, mediante regresión lineal no paramétrica (método robusto de Kendall), un modelo de predicción lineal univariante. Se seleccionaron como variables independientes (X) el ESACAM NORMALIZADO, el cociente CISURA SILVIO/ESACAM y el cociente VV/ESACAM. (Figuras 29-31)

#### 1. ESACAM NORMALIZADO:

Pendiente mediana (95% CI) = -418,666667 (-679,615385 to -220,3125)

Constante = 18,59

Coefficiente de correlación tau-b de Kendall = -0,453219

Ecuación de regresión  $Y = 18,6 - 417,85X$ , siendo Y el valor de Rout.

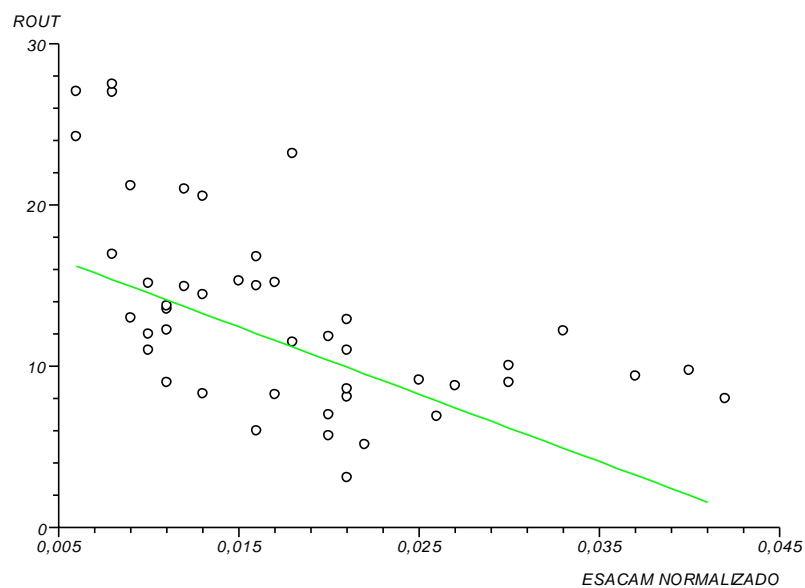


Figura 30. Recta de regresión para ESACAM NORMALIZADO.

## 2. CISURA SILVIO/ESACAM:

Pendiente mediana (95% CI) = 4,022836 (2,493438 to 5,264694)

Constante = 7,161099

Coefficiente de correlación tau-b de Kendall = 0,461849

Ecuación de regresión  $Y = 7,16 + 4X$ , siendo Y el valor de Rout.

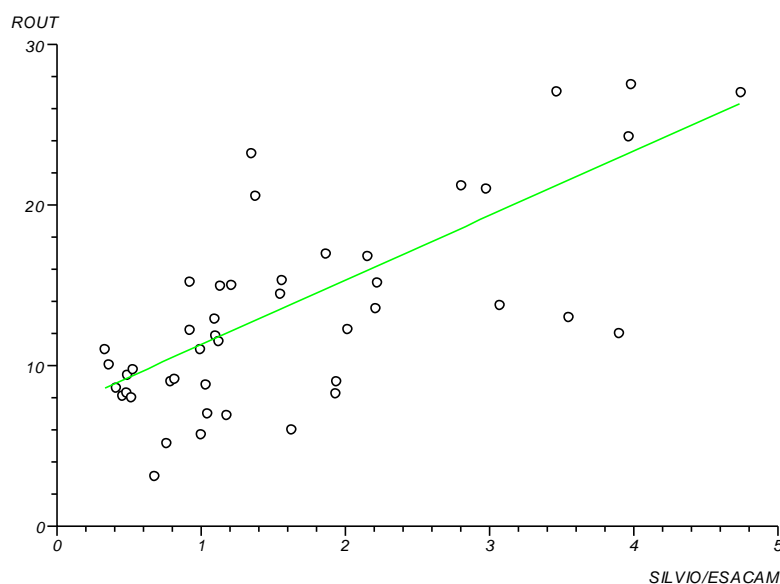


Figura 31. Recta de regresión para CISURA DE SILVIO/ESACAM.

## 3. VV/ESACAM:

Pendiente mediana (95% CI) = 0,663886 (0,283756 to 0,913382)

Constante = 7,283336

Coefficiente de correlación tau-b de Kendall = 0,334512

Ecuación de regresión  $Y = 7,28 + 0,66X$ , siendo Y el valor de Rout.

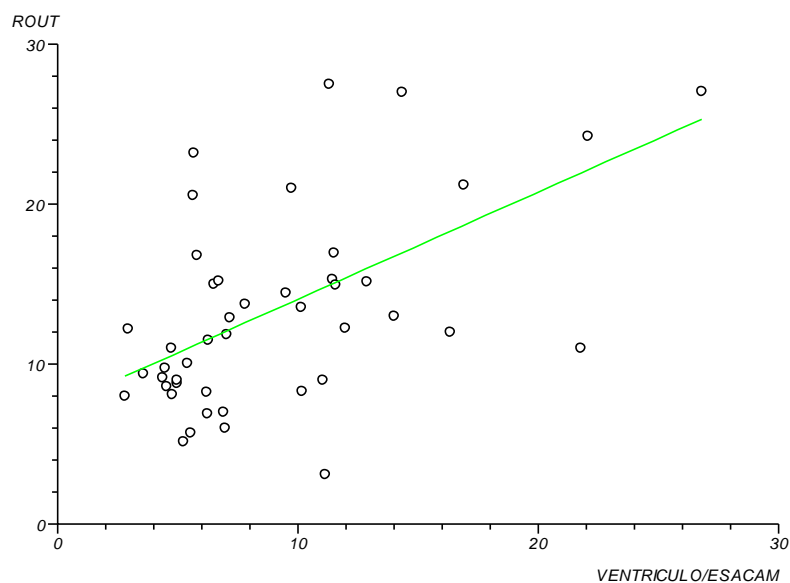


Figura 32. *Recta de regresión para VV/ESACAM.*

#### 4.2.2. RELACION DE VARIABLES VOLUMETRICAS CON EL RESULTADO DEL TEST DE INFUSION. BUSQUEDA DE PUNTOS DECORTE MEDIANTE CURVAS ROC.

Según el valor de la Rout mayor o menor de 12 mmHg/ml/min, se considera el test de infusión como positivo o negativo. Tomando el resultado del test como variable de estado (similar a estar enfermo o sano), se estudia la capacidad de las variables volumétricas de detectar dicho resultado. Para ello se emplean curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), tomando como referencia la variable dicotómica TEST DE INFUSION (POSITIVO o NEGATIVO). Se seleccionaron las tres variables con una correlación más fuerte con el valor de Rout. (Figura 32)



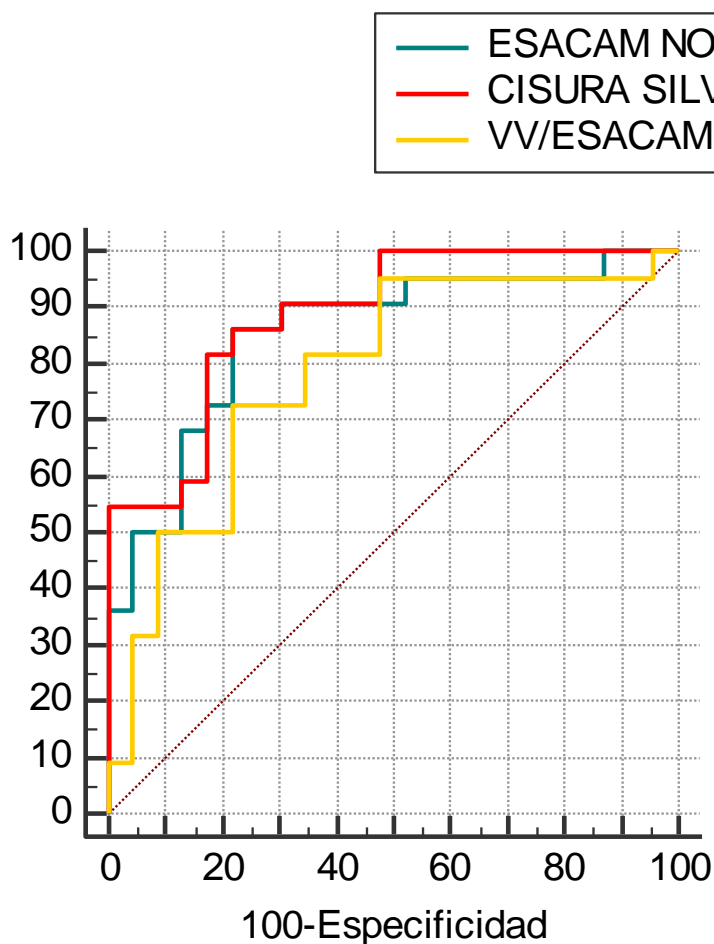


Figura 33. Representación de las curvas ROC para las tres variables más correlacionadas con Rout.

Tabla 23. Valores de área bajo la curva para las mismas tres variables

#### ÁREA BAJO LA CURVA

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VV/ESACAM	,785	,070	,001	,648	,922
CISURA SILVIO/ESACAM	,887	,047	,000	,795	,980
ESACAMNORMALIZADO	,856	,057	,000	,743	,968

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera: 0,5

La valoración de la capacidad de discriminar entre los resultados positivo y negativo del test de infusión se realiza mediante la comparación del área bajo la curva (AUC) de las tres variables. Este área posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad superior a la del azar (50%).

Las variables con mayor capacidad discriminativa, con significación de  $p < 0,01$ , respecto al resultado del test de infusión son CISURA DE SILVIO/ESACAM (0,887, IC al 95% 0,795-0,98) y ESACAM NORMALIZADO (0,856, IC al 95% 0,743-0,968). El cociente VV/ESACAM es inferior (0,785, IC al 95% 0,648-0,922) y se decidió no emplearlo en análisis posteriores.

Otra forma de representar las curvas ROC, útil como primera aproximación visual al siguiente paso, que es la búsqueda de puntos de corte, son los gráficos que relacionan especificidad y sensibilidad con los valores de la variable dependiente (*plot versus criterion value*):

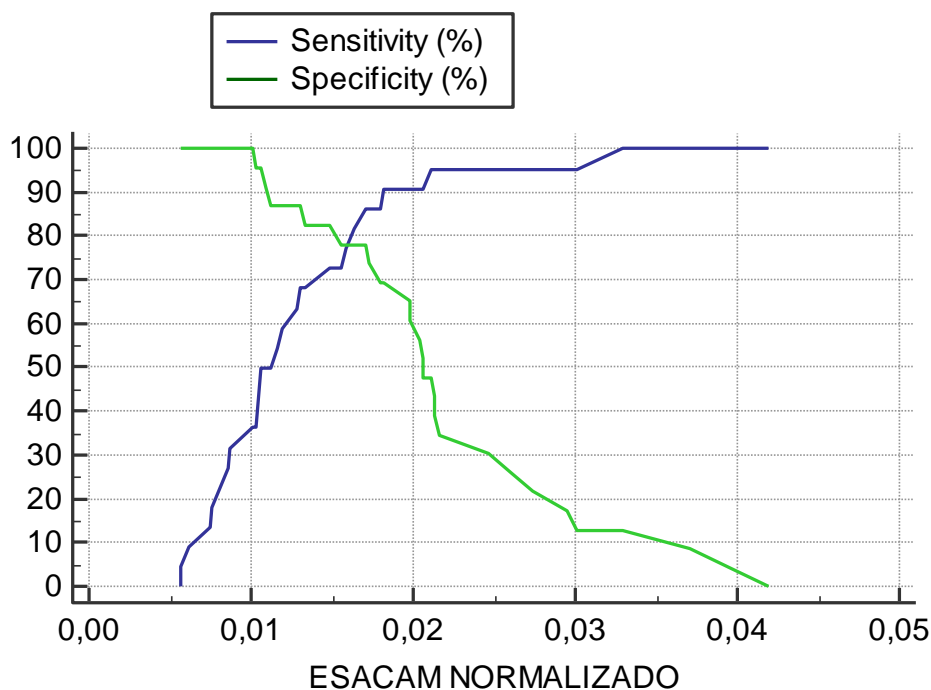
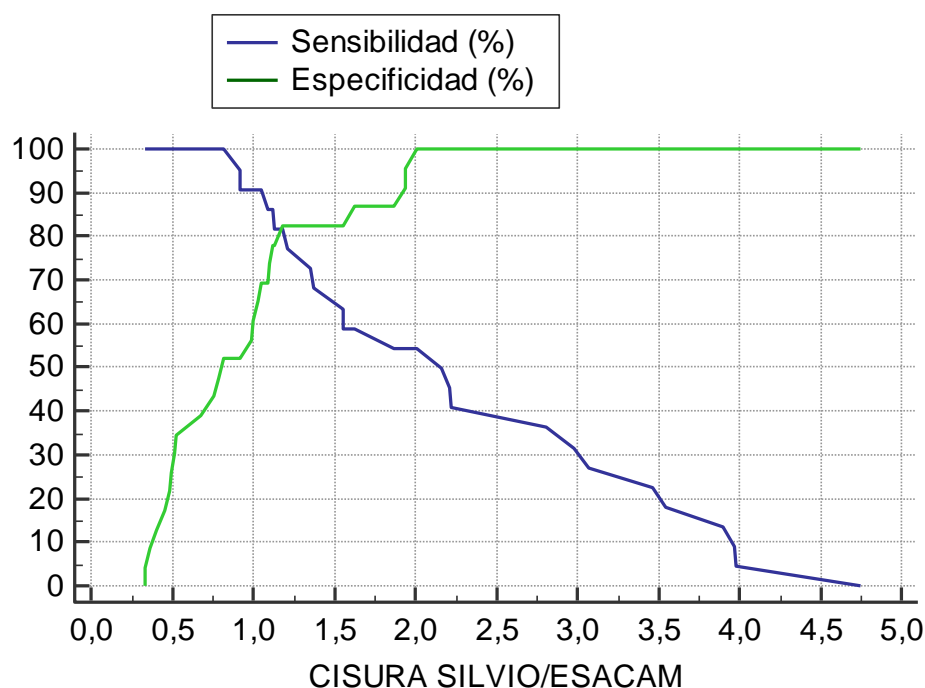


Figura 34. Sensibilidad y especificidad para los posibles puntos de corte de la variable ESACAM NORMALIZADO.



*Figura 35. Sensibilidad y especificidad para los posibles puntos de corte de la variable CISURA DE SILVIO/ESACAM.*

Una vez calculadas las curvas ROC se seleccionaron los siguientes puntos de corte para las variables ESACAM NORMALIZADO y CISURA DE SILVIO/ESACAM:

1. El punto “óptimo”, con un mayor índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1) o punto de la curva más alejado del azar (línea de referencia):<sup>(348)</sup>
  - a. ESACAM NORMALIZADO 0,017 (sensibilidad 86,4% y especificidad 78,3%, índice de Youden 0,647 IC 95% 0,3426 a 0,8221) (Figura 35)
  - b. CISURA DE SILVIO/ESACAM 1,12 (sensibilidad 86,4% y especificidad 78,3%, índice de Youden 0,647 IC 95% 0,4009 a 0,7806) (Figura 36)

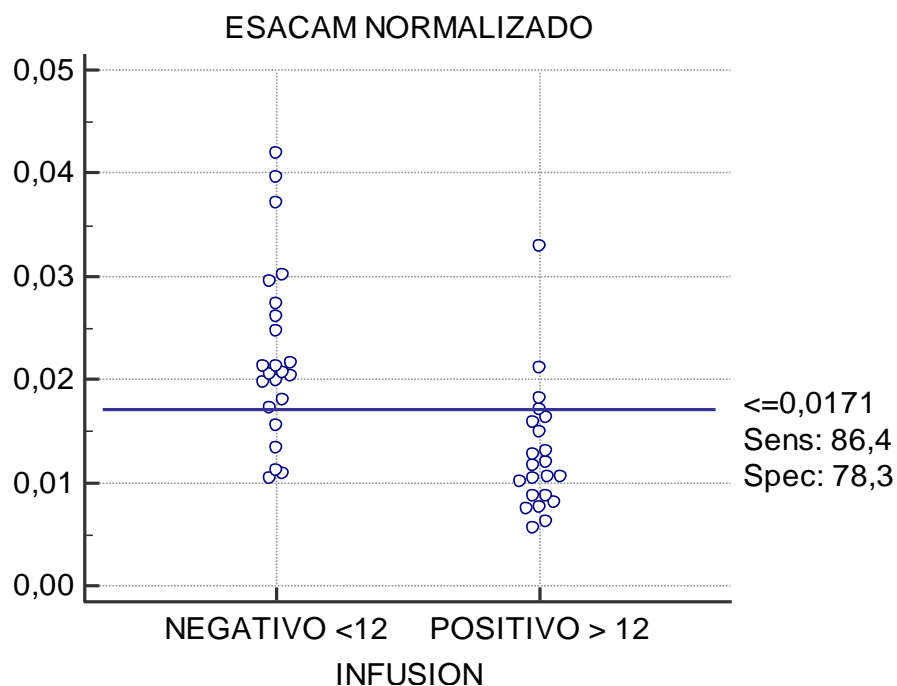


Figura 36. Representación del efecto de seleccionar 0,017 como punto de corte óptimo para ESACAM NORMALIZADO. Abajo izquierda falsos positivos, arriba derecha falsos negativos.

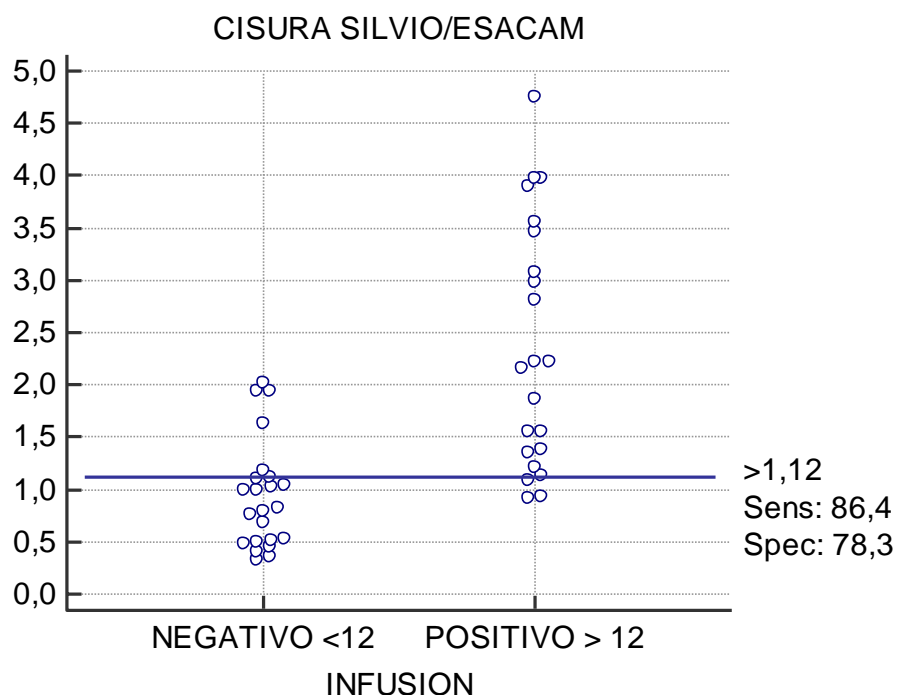
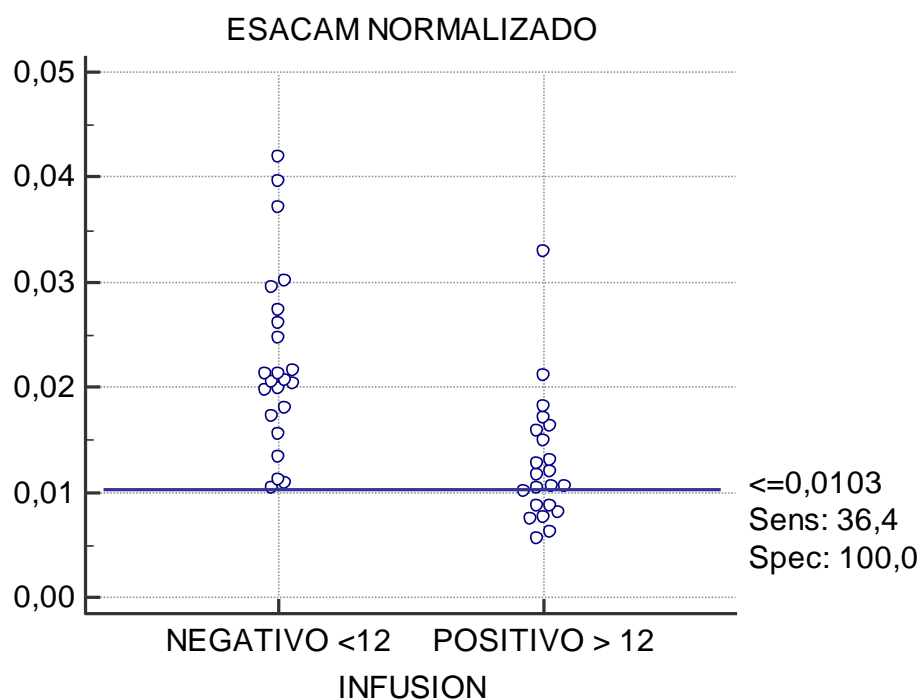
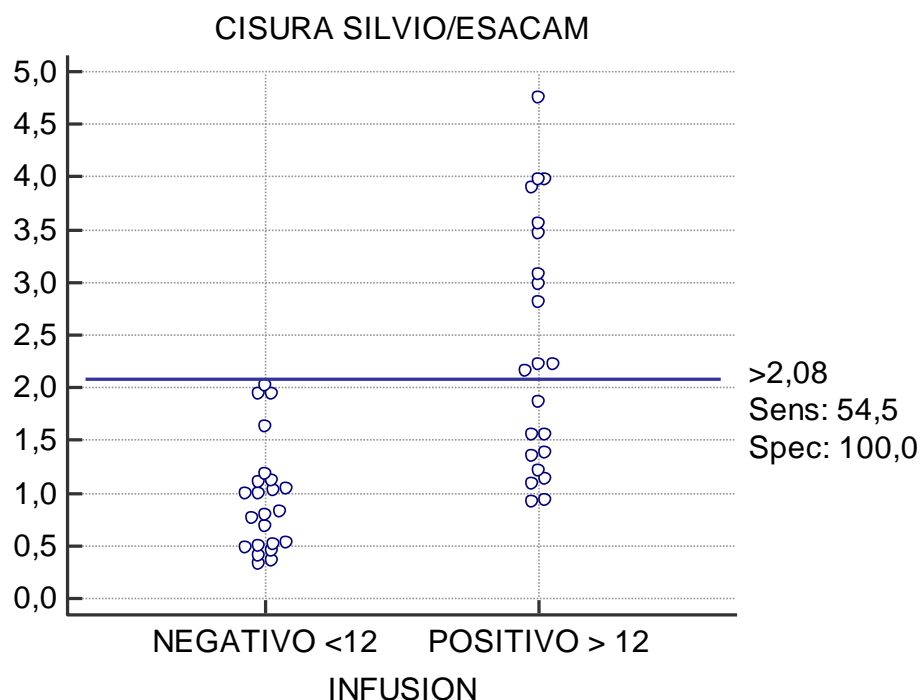


Figura 37. Representación del efecto de seleccionar 1,12 como punto de corte óptimo para CISURA DE SILVIO/ESACAM. Arriba izquierda falsos positivos, abajo derecha falsos negativos.

2. El punto con mayor sensibilidad que cumpla especificidad del 100%.
  - a. ESACAM NORMALIZADO 0,0103 (sensibilidad 36,4% y especificidad 100%) (Figura 37)
  - b. CISURA DE SILVIO/ESACAM: 2,08 (sensibilidad 54,5% y especificidad 100%). (Figura 38)



*Figura 38. Representación del efecto de seleccionar 0,01 como punto de corte para ESACAM NORMALIZADO. Abajo izquierda falsos positivos (0), arriba derecha falsos negativos.*



*Figura 39. Representación del efecto de seleccionar 2,08 como punto de corte para CISURA DE SILVIO/ESACAM. Arriba izquierda falsos positivos (0), abajo derecha falsos negativos.*

### 4.3. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LOS HALLAZGOS RADIOLOGICOS.

#### 4.3.1. ANGULO CALLOSO Y TAMAÑO DE LAS ASTAS TEMPORALES.

Como se puede apreciar en la tabla siguiente, existe correlación significativa a nivel  $p < 0,01$  entre todas las variables volumétricas, a excepción del volumen ventricular (VV NORMALIZADO) y el ángulo calloso. La correlación es positiva y de intensidad moderada para ESACAM y para VV/CISURA SILVIO. Es de sentido negativo e intensidad moderada para CISURA SILVIO NORMALIZADO, CISURA SILVIO/ESACAM y VV/ESACAM. La mayor fuerza de correlación la tiene el cociente CISURA SILVIO/ESACAM ( $Rho = -0,531$ ). Estos datos sugieren que, a mayor

volumen de las cisuras de Silvio y menor espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial, menor es el valor del ángulo calloso.

Tabla 24. Correlación con ángulo calloso y astas temporales

			ANGULO CALLOSO	ASTAS TEMPORALES
<b>Rho de Spearman</b>	ESACAM NORMALIZADO	Coef. de correlación	<u>,463**</u>	,235
		Sig. (bilateral)	,001	,121
	CISURA SILVIO NORMALIZADO	Coef. de correlación	<u>-,430**</u>	-,075
		Sig. (bilateral)	,003	,623
	VV NORMALIZADO	Coef. de correlación	-,056	<u>,499**</u>
		Sig. (bilateral)	,715	,000
CISURA SILVIO/ESACAM	Coef. de correlación	<u>-,531**</u>	-,258	
	Sig. (bilateral)	,000	,087	
VV/ESACAM	Coef. de correlación	<u>-,447**</u>	,012	
	Sig. (bilateral)	,002	,938	
VV/CISURA SILVIO	Coef. de correlación	<u>,406**</u>	,294	
	Sig. (bilateral)	,006	,050	

La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).\*\*

Respecto al tamaño de las astas temporales, únicamente se detectó correlación significativa a nivel  $p < 0,01$  con VV, de sentido positivo e intensidad moderada (Rho= 0,499).

#### 4.3.2. SIGNO DEL SURCO CINGULAR Y SIGNO DEL VACIO DE FLUJO ACUEDUCTAL.

Respecto al signo del surco cingular, se encontraron diferencias significativas a nivel  $p < 0,01$ , en las variables ESACAM NORMALIZADO, CISURA DE SILVIO NORMALIZADO, CISURA SILVIO/ESACAM y VV/ESACAM. La presencia de surco cingular se asoció a menores valores de ESACAM NORMALIZADO (mediana= 0,10, U= 53) y mayores de las otras tres variables mencionadas: CISURA SILVIO NORMALIZADO

(mediana 0,247, U= 88), CISURA SILVIO/ESACAM (mediana= 2,94, U= 29) y VV/ESACAM (mediana= 12,15, U= 60).

En cuanto al signo de vacío acueductal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, para ninguna de las variables examinadas.

#### 4.4. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA.

Se incluyeron en este análisis los 25 pacientes sometidos a intervención mediante derivación ventrículo-peritoneal. Como variable independiente se empleó la RESPUESTA A SHUNT y como variables dependientes ESACAM NORMALIZADO, CISURA SILVIO NORMALIZADO, VV NORMALIZADO, CISURA SILVIO/ESACAM, VV/ESACAM Y VV/CISURA SILVIO. Adicionalmente por su correlación con alguna de las variables volumétricas, se incluyó el ANGULO CALLOSO.

Tabla 25. Relación con los resultados de la cirugía de las variables volumétricas

RESPUESTA A SHUNT		ESACAM NORMALIZADO	CISURA SILVIO NORMALIZADO	VV NORMALIZADO	CISURA SILVIO/ESACAM	VV/ESACAM	VV/CISURA SILVIO	ANGULO CALLOSO
AUSENCIA DE MEJORIA	N	5	5	5	5	5	5	5
	Mediana	,011598	,02044	,1515	1,09391	11,5647	6,54977	78,60000
MEJORIA	N	20	20	20	20	20	20	20
	Mediana	,011234	,02388	,1108	2,18556	9,93737	4,97001	81,35000
TOTAL	N	25	25	25	25	25	25	25
	Mediana	,011598	,02316	,1156	1,86574	10,1447	5,35556	79,70000



Tabla 26. Estadísticos de contraste para la tabla 25

	ESACAM NORMALI ZADO	CISURA SILVIO NORMAL IZADO	VV NORMA LIZADO	CISURA SILVIO/ESA CAM	VV/ES ACAM	VV/CISU RA SILVIO	ANGULO CALLOSO
<b>U de Mann-Whitney</b>	38,000	33,000	22,000	25,000	43,000	25,000	48,000
<b>W de Wilcoxon</b>	248,000	48,000	232,000	40,000	253,000	235,000	258,000
<b>Z</b>	-,815	-1,155	-1,902	-1,698	-,476	-1,698	-,136
<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>	,415	,248	,057	,089	,634	,089	,892
<b>Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]</b>	,447 <sup>b</sup>	,272 <sup>b</sup>	,060 <sup>b</sup>	,097 <sup>b</sup>	,668 <sup>b</sup>	,097 <sup>b</sup>	,921 <sup>b</sup>

Para ninguna de las variables se pudo comprobar una diferencia estadísticamente significativa, a nivel  $p < 0,05$ , entre el grupo que mostró mejoría y el que no tuvo mejoría. Entre los pacientes que no mejoraron existe una tendencia a tener menor cociente CISURA SILVIO/ESACAM ( $p = 0,089$ ) y mayores VV NORMALIZADO ( $p = 0,057$ ) y VV/CISURA SIVIO ( $p = 0,089$ ).



## ***5. DISCUSIÓN***



Identificar qué pacientes remitidos por un posible cuadro de hidrocefalia de presión normal van a beneficiarse de una derivación de LCR, sigue siendo uno de los caballos de batalla de la neurocirugía. Mediante el desarrollo, en la última década, de guías basadas en revisiones sistemáticas de la literatura y el apoyo de pruebas invasivas (test de infusión lumbar, punción lumbar evacuadora y drenaje lumbar externo) se ha obtenido una mejor selección de pacientes.

Las revisiones más antiguas sobre el resultado funcional tras la derivación de LCR mostraban tasas bajas de mejoría prolongada (en torno a un 30%) y elevadas cifras de complicaciones (cerca de un tercio de los pacientes).<sup>(326;327)</sup> En los estudios recogidos desde el 2006 hasta el 2010, se ha observado una mejoría en tales cifras, con respuesta al año en un 80% de los pacientes y mejoría mantenida a largo plazo (más de 3 años) en un 73%.<sup>(325)</sup>

En una búsqueda constante por depurar la selección de pacientes y reducir el número de pruebas invasivas, en los últimos cinco años se ha puesto una mayor foco de atención en las pruebas de imagen, a la vez que se ha realizado un examen crítico de algunas de las pruebas tradicionales. De este modo, en 2010, se publicó un estudio quirúrgico derivativo prospectivo (SINPHONI) sobre 100 pacientes con posible HPNi, seleccionados únicamente con el apoyo de RM cerebral, empleando el criterio de ventriculomegalia con surcos comprimidos en convexidad alta. Se obtuvo una mejoría en el 77% de los pacientes al año de seguimiento. Un 96% de los pacientes mostraban dilatación de la cisura de Silvio y un 26% la presencia de surcos aislados dilatados en convexidad. A partir de este estudio se adoptó la denominación “hidrocefalia con aumento desproporcionado del espacio subaracnoideo”, conocida como DESH.<sup>(182)</sup> Adicionalmente, en el Estudio Multicéntrico Europeo, en el cual los pacientes fueron reclutados para cirugía derivativa, exclusivamente mediante criterios clínicos y de RM (ventriculomegalia con índice de Evans > 0,3 y ausencia de causa obstructiva), se obtuvo un resultado similar, sin

un beneficio importante al añadir pruebas invasivas (punción lumbar evacuadora y test de infusión lumbar).<sup>(257)</sup>

El interés por identificar un patrón distintivo en la distribución de los espacios subaracnoideos intracraneales se remonta ya a series basadas en tomografía de la década de los 80.<sup>(132;141;183)</sup> Sin embargo el examen objetivo de las pruebas de imagen no se comienza a realizar hasta finales de los 90, con la medida de los surcos de convexidad en TC del estudio holandés<sup>(184)</sup> y, especialmente, con el primer estudio volumétrico por regiones intracraneales de Kitagaki y cols.<sup>(162)</sup> Es en este último trabajo en el que se cuantifica objetivamente por primera vez el patrón que dará pie posteriormente al concepto de DESH: ventriculomegalia coexistente con compromiso de surcos en convexidad alta y medial y dilatación relativa de cisuras de Silvio.<sup>(162)</sup> Varios autores han advertido de la variabilidad interobservador, a la hora de evaluar subjetivamente la existencia de desproporción en los compartimentos intracraneales, especialmente en lo tocante al espacio subaracnoideo suprasilviano.<sup>(152;157;162;188)</sup> Desde entonces, sin embargo, se ha valorado este patrón de forma subjetiva en la mayoría de series, existiendo menos de una decena de artículos que analicen las proporciones de los compartimentos intracraneales mediante técnicas de volumetría (también llamadas de morfometría).<sup>(152-154;157;163;165;349)</sup>

## **5.1. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y EL TEST DE INFUSION**

### **5.1.1. CORRELACION ENTRE LAS VARIABLES VOLUMETRICAS Y LA ROUT**

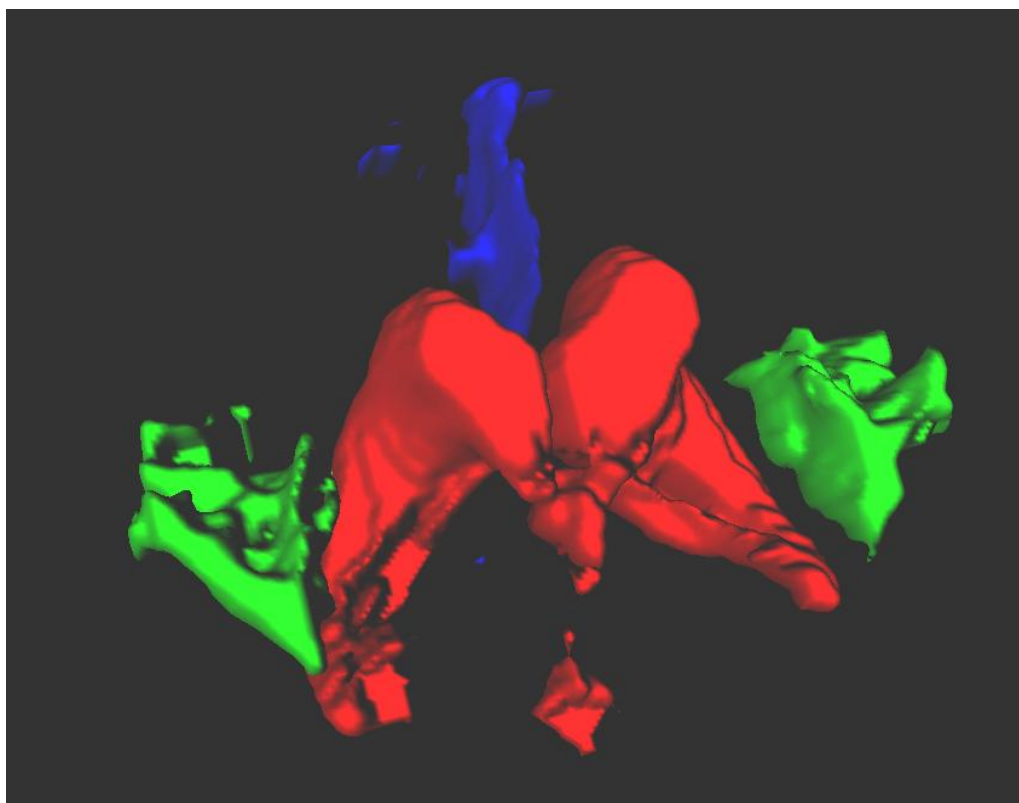
Hasta el momento no existen referencias en la literatura que examinen la relación entre el volumen de determinados compartimentos intracraneales y la resistencia de salida del LCR, obtenida mediante pruebas de infusión lumbar. Recordemos que la Rout es una medida empleada sobre todo en el entorno europeo,<sup>(257)</sup> mientras que el concepto de DESH es, fundamentalmente de origen, desarrollo y aplicación japonesa.

Demostrar dicha relación, puede, por un lado, permitir elaborar hipótesis sobre los mecanismos fisiopatológicos que generan el patrón DESH en muchos pacientes con esta enfermedad. Por otro lado, dado que el valor de la Rout se emplea como apoyo de selección para cirugía derivativa en muchos centros, incluido el nuestro, resulta justificado desarrollar otras herramientas diagnósticas no invasivas con un significado similar al de la Rout.

Tras completar la segmentación y medición de los compartimentos intracraneales seleccionados, se analizó la posibilidad de correlación entre el volumen de alguno de ellos por separado (en su forma normalizada, como cociente relativo al volumen intracraneal estudiado en cada paciente) y la Rout obtenida para cada paciente mediante test de infusión lumbar. Teniendo en cuenta que experiencias previas sobre mediciones volumétricas segmentarias, así como la propia definición de DESH, subrayan la importancia de las proporciones o cocientes entre compartimentos, se estudió también la correlación de tales cocientes con la Rout.<sup>(153;162;182)</sup>

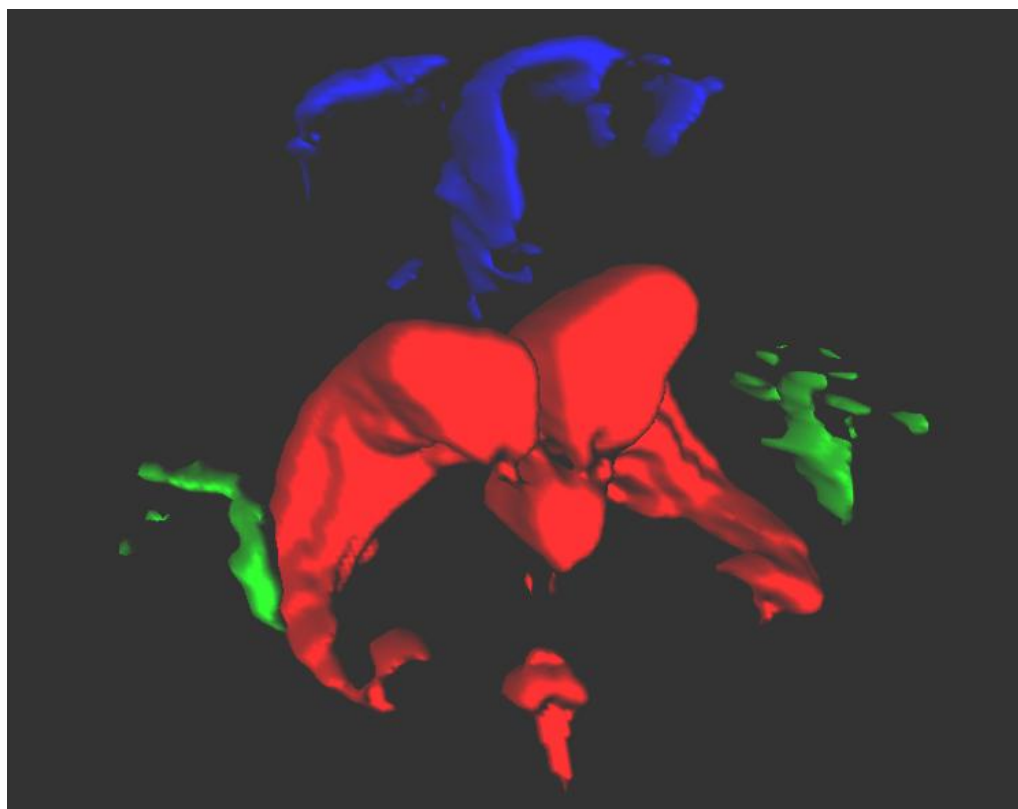
Como se puede apreciar en los resultados, existe una correlación significativa al nivel  $p < 0,01$ , de sentido negativo, entre el valor normalizado del espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial y el valor de Rout (cuanto menor es el ESACAM NORMALIZADO, mayor es Rout). La intensidad de dicha correlación es moderadamente fuerte ( $\rho = 0,656$ ). Respecto a los cocientes entre compartimentos, se observó una correlación significativa al nivel  $p < 0,01$ , de sentido positivo, entre el valor de Rout y los cocientes CISURA SILVIO/ESACAM (volumen de las cisuras de Silvio entre el espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial) y VV/ESACAM (volumen ventricular entre el espacio subaracnoideo de convexidad alta). La fuerza de la correlación fue moderada en ambos casos, siendo mayor para CISURA SILVIO/ESACAM ( $\rho = 0,655$ ) que para VV/ESACAM ( $\rho = 0,512$ ). Para el tercer cociente, VV/CISURA SILVIO, también se apreció una correlación significativa ( $p < 0,05$ ), aunque de intensidad débil ( $\rho = 0,308$ ) y de sentido negativo.

Tales hallazgos ponen de manifiesto una correlación con la Rout, más intensa para aquellos volúmenes y cocientes relacionados con el concepto de DESH: un menor volumen del espacio subaracnoideo alto y medial se asocia a mayor valor de Rout, al igual que un aumento relativo del volumen de las cisuras de Silvio respecto a la talla ventricular y respecto al espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial. (Figuras 39 y 40)



*Figura 40. Reconstrucción 3D de la segmentación en un paciente con Rout= 21 y un cociente CISURA SILVIO/ESACAM= 2,97. Nótese el escaso espacio subaracnoideo de convexidad alta y el gran volumen de las cisuras de Silvio, así como el ángulo calloso agudo (56°). Puede compararse con la siguiente figura.*





*Figura 41. Reconstrucción 3D en un paciente con  $R_{out}=8,5$  y un cociente CISURA SILVIO/ESACAM de 0,4. Angulo calloso de  $130^\circ$ . Respecto a la figura previa, existe mayor espacio subaracnoideo de convexidad alta y unas cisuras de Silvio de menor volumen.*

Que exista una correlación de algunas variables volumétricas con la  $R_{out}$  no implica necesariamente una relación de causalidad. Sin embargo, dicha correlación puede ser de utilidad a la hora de elaborar hipótesis sobre el origen del patrón DESH en la patología que nos ocupa. El valor de  $R_{out}$  indica la impedancia o resistencia que ofrecen las vías de reabsorción del LCR al flujo del mismo.<sup>(253)</sup> Un aumento en la  $R_{out}$  sugiere mayor dificultad a la reabsorción del LCR, pero no explicaría, según el modelo clásico de reabsorción en las vellosidades aracnoideas de la convexidad cerebral, el porqué de la desproporción entre los compartimentos intracraneales que define el patrón DESH. Recordemos que esta desproporción se basa en una dilatación de espacios silvianos e infrasilvianos coexistente con un colapso relativo del espacio suprasilviano, no justificable por un bloqueo mayor o menor al final del recorrido del LCR

(vellosidades de zona parasagital), ya que debería existir una dilatación también de espacios a nivel suprasilviano.

Kitagaki y cols.,<sup>(162)</sup> en su estudio volumétrico de 1998, sugieren la posibilidad de un bloqueo suprasilviano en la circulación del LCR, creando un gradiente de presiones a favor del compartimento infrasilviano. Sasaki y cols.<sup>(188)</sup> plantean como explicación la compresión directa del espacio subaracnoideo alto por los ventrículos dilatados y las cisuras de Silvio expandidas.

Nosotros, en función de los resultados obtenidos en la presente tesis y de la literatura que hemos revisado, nos permitimos desarrollar la siguiente hipótesis: en los últimos años se ha reexaminado el concepto clásico de reabsorción de LCR en las vellosidades aracnoideas de la convexidad cerebral, apareciendo una evidencia creciente de otros dos sistemas de salida.<sup>(350)</sup> Por un lado, la vía perineural, a través de los pares craneales, fundamentalmente el nervio olfatorio, que desembocaría en el sistema de drenaje linfático.<sup>(351)</sup> Por otro lado, las vellosidades aracnoideas de las raíces espinales, que podrían desembocar en el sistema venoso o en el linfático.<sup>(352;353)</sup> La importancia relativa de ambos sistemas, situados por debajo de la cisura de Silvio, podría ser mucho mayor que la de las vellosidades de convexidad.<sup>(354;355)</sup> Por tanto, a la vista de la correlación observada entre las variables volumétricas mencionadas y la Rout, un aumento en la resistencia de salida en estos sistemas infrasilvianos, podría dar lugar a dilataciones relativas de compartimentos situados bajo la convexidad y de los ventrículos, que a su vez, podrían generar una compresión de espacios subaracnoideos en convexidad alta y medial. Lógicamente, esta teoría no busca más que justificar la desproporción de los espacios contenedores de LCR, quedando pendiente de investigar el origen del (hipotético) defecto de reabsorción en las vías perineural y espinal.

### 5.1.2. RELACION DE VARIABLES VOLUMETRICAS CON EL RESULTADO DEL TEST DE INFUSION. BUSQUEDA DE PUNTOS DECORTE MEDIANTE CURVAS ROC.

El test de infusión lumbar con medición de la Rout tiene un alto valor predictivo positivo: en las guías japonesas y americanas, se estima que el valor predictivo positivo de la Rout oscila entre el 75 y el 92%.<sup>(82;303)</sup> En el reciente estudio multicéntrico europeo se obtuvieron valores similares, con alto VPP (84-100%) y un bajo VPN (13-18%). En concreto, en dicho estudio, para un punto de corte de Rout >12, el VPP se estimó en 86%.<sup>(257)</sup> Por tanto, un resultado positivo indica una alta probabilidad de responder a la cirugía de derivación y, en nuestro centro, se ofrece dicha posibilidad terapéutica al paciente.

Sin embargo, se trata de una prueba invasiva no exenta de riesgos, que requiere ocupación de quirófano y un cierto gasto en materiales, por lo que una estrategia interesante podría ser evitárselo a pacientes en los que el resultado positivo del test de infusión se pueda anticipar mediante medidas basadas en pruebas de imagen, como la volumetría.

Como ya se expuso en los resultados, las variables con mayor capacidad global de discriminar los resultados del test de infusión fueron ESACAM NORMALIZADO (área bajo la curva 0,856) y cociente CISURA SILVIO/ESACAM (área bajo la curva 0,887). Para ambas variables se calculó un punto de corte “óptimo”, con el máximo índice de Youden, indicador de la exactitud de la prueba.<sup>(348)</sup> El valor obtenido de dicho índice fue 0,647 en el punto de corte de cada variable (los valores pueden estar comprendidos entre 0 y 1). Este indicador es independiente de la prevalencia y asume una importancia igual para la sensibilidad que para la especificidad. Estos puntos de corte óptimos se calcularon para tener una idea de la eficacia diagnóstica, de forma complementaria al área bajo la curva. En ellos la sensibilidad y la especificidad fueron de 86% y 78%, respectivamente. Debemos recordar que se usó como variable estado el

resultado de otra prueba (el test de infusión) que, a su vez tiene sensibilidad y especificidad propias, por lo que, desde un punto de vista práctico, se decidió buscar un punto de corte con otras características.

Tabla 27. Puntos de corte optimizados para un máximo índice de Youden

VARIABLE	PUNTO OPTIMO	SENSIB	ESPECIF	INDICE DE YOUTEN
ESACAM NORMALIZADO	0,017	86%	78%	0,647
CISURA SILVIO/ESACAM	1,12	86%	78%	0,647

Basándonos en el protocolo de trabajo en nuestro servicio, proponemos reclutar el máximo número de pacientes que previsiblemente tendrán una Rout mayor de 12 (test de infusión positivo), manteniendo como condición evitar operar a pacientes que tendrán un test de infusión negativo.

Para ello, calculamos un segundo punto de corte que mantenga una especificidad del 100% (ausencia de falsos positivos), al tiempo que tenga una máxima sensibilidad (detecte el mayor número posible de pacientes que tendrán un test de infusión positivo). De las dos variables con más intensa correlación con la Rout (ESACAM NORMALIZADO y cociente CISURA SILVIO/ESACAM), decidimos seleccionar el cociente entre el volumen de las cisuras de Silvio y el espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial.

Tabla 28. Resultado para el punto de corte de especificidad 100% de ESACAM NORMALIZADO

		INFUSION		
		NEGATIVO<12	POSITIVO>12	
ESACAM NORM CORTE	<0,0102	Recuento	0	8
		% dentro de INFUSION	0,0%	36,4%
	>0,0102	Recuento	23	14
		% dentro de INFUSION	100,0%	63,6%

Tabla 29. Resultado para el punto de corte de especificidad 100% de CISURA SILVIO/ESACAM

		INFUSION		
		NEGATIVO<12	POSITIVO>12	
<b>CORTE CISURA SILVIO/ESACAM</b>	<b>&lt; 2,08</b>	Recuento	23	10
		% dentro de INFUSION	100,0%	45,5%
	<b>&gt; 2,08</b>	Recuento	0	12
		% dentro de INFUSION	0,0%	54,5%

Como se aprecia en las tablas de contingencia de ambas variables volumétricas, gracias a su mayor sensibilidad (54,5% frente a 36,4%), la variable CISURA SILVIO/ESACAM, en el punto de corte escogido, conseguiría identificar más pacientes con futuro test de infusión positivo (12 frente a 8), a la vez que cumpliría el objetivo de no reclutar para cirugía a pacientes con test de infusión negativo. En total se podría haber planteado la posibilidad de no hacer test de infusión a 12 de los 45 pacientes (26,6%) en nuestra muestra.

En resumen, las propiedades predictivas (respecto al test de infusión) del cociente CISURA SILVIO/ESACAM mayor o igual de 2,08 (+) o menor de 2,08 (-) serían las siguientes (se incluyen intervalos de confianza al 95%):

<b>Prevalencia en la muestra (probabilidad a priori de test de infusión positivo):</b> 48,89% (33,70% a 64,23%)
<b>Valor predictivo positivo:</b> 100% (73,54% a 100%), [97,5% IC]
<b>Valor predictivo negativo:</b> 69,70% (51,29% a 84,41%)
<b>Sensibilidad:</b> 54,55% (32,21% a 75,61%)
<b>Especificidad:</b> 100% (85,18% a 100%) [97,5% IC]

Debemos recordar que los valores predictivos dependen de la prevalencia de la variable de estado. En este caso la prevalencia es la cantidad de pacientes que tienen una Rout mayor de 12, de entre los estudiados por sospecha de HPNi. En nuestra serie esa probabilidad fue de 48,89%, pero en otras series fue mayor, lo que apoyaría el alto valor predictivo positivo (VPP) y reduciría el negativo (VPN). Por ejemplo, en el estudio de Boon y cols. de 1998, la proporción de pacientes con Rout>12 fue del 83% y en el Estudio Multicéntrico Europeo fue del 69%.<sup>(29;257)</sup> Por tanto, parece razonable asumir el alto valor predictivo positivo del punto de corte seleccionado, importante en la estrategia planteada previamente.

En la escasa literatura referida a mediciones volumétricas de compartimentos intracraneales específicos,<sup>(152;153;162;165)</sup> se ha evaluado el papel discriminativo del volumen del espacio subaracnoideo suprasilviano<sup>(162)</sup> y del cociente entre un conjunto de ventrículo lateral más cisura de Silvio y espacio subaracnoideo de convexidad alta.<sup>(152;153)</sup> Estas publicaciones compararon casos confirmados de HPNi con grupos de enfermedad de Alzheimer, demencia vascular e individuos sanos.

En nuestra revisión de la literatura no hemos hallado estudios que examinen el papel del cociente entre el volumen de las cisuras de Silvio, sin incluir el volumen ventricular, y el espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial. Creemos que nuestro trabajo es el primero en señalar la utilidad de este cociente, a la hora de evaluar pacientes con posible o probable HPNi, es decir clínica compatible y presencia de ventriculomegalia.

## **5.2. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LOS HALLAZGOS RADIOLOGICOS.**

### **5.2.1. ANGULO CALLOSO Y TAMAÑO DE LAS ASTAS TEMPORALES.**

Como se puede apreciar en la sección de resultados, existe correlación significativa a nivel  $p < 0,01$  entre todas las variables volumétricas, a excepción del volumen ventricular (VV NORMALIZADO) y el ángulo calloso. La correlación es positiva y de intensidad moderada para ESACAM y para VV/CISURA SILVIO. Es de sentido negativo e intensidad moderada para CISURA SILVIO NORMALIZADO, CISURA SILVIO/ESACAM y VV/ESACAM. La mayor fuerza de correlación la tiene el cociente CISURA SILVIO/ESACAM ( $Rho = -0,531$ ). Estos datos sugieren que, a mayor volumen de las cisuras de Silvio y menor espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial, menor es el valor del ángulo calloso. Es decir, cuanto mayor es la tendencia al patrón DESH, más agudo se vuelve el ángulo calloso.

El interés por el ángulo calloso se ha retomado recientemente, demostrándose su capacidad para discriminar a pacientes con HPNi confirmada de pacientes con enfermedad de Alzheimer, cuando su valor a nivel de la comisura posterior es de menos de  $90^\circ$ .<sup>(146)</sup> Un menor valor del ángulo calloso se asocia a mayor probabilidad de respuesta a shunt en pacientes intervenidos por HPNi.<sup>(181)</sup> En la misma línea, tanto la presencia de patrón DESH en el examen visual de la RM como un menor ángulo calloso, se relacionaron con una mayor frecuencia de respuesta a la derivación.<sup>(167)</sup> Ishii y cols. proponen que un ángulo agudo se debería a una compresión por los ventrículos laterales dilatados y a una elevación por las cisuras de Silvio también dilatadas.<sup>(146)</sup> En un estudio posterior, el mismo autor llega a conclusiones similares a las de nuestro estudio, en este caso empleando mediciones de volumen mediante morfometría por voxel, encontrando correlación significativa, de signo positivo, entre el ángulo calloso y el espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial.<sup>(157)</sup>

Respecto al tamaño de las astas temporales, únicamente se detectó correlación significativa a nivel  $p < 0,01$  con VV, de sentido positivo e intensidad moderada ( $Rho = 0,499$ ). Este hallazgo refleja la mayor anchura de las astas temporales secundaria al aumento del volumen ventricular. Sin

embargo no hemos encontrado una correlación con proporciones entre los compartimentos de forma similar al ángulo calloso. Hay que destacar, sin embargo, que, en un artículo reciente, el diámetro de las astas temporales fue identificado, junto al ángulo calloso y el patrón DESH analizado visualmente, como predictor de respuesta a la derivación de LCR.<sup>(167)</sup>

#### 5.2.2. SURCO CINGULAR Y SIGNO DEL VACIO DE FLUJO ACUEDUCTAL.

El “signo del surco cingular” fue descrito en una pequeña serie de 10 pacientes con HPNi en los que se observaba una compresión de la mitad posterior del surco cingular en cortes paramediales de RM. En dicha serie este signo mostró una sensibilidad del 100% para pacientes con HPNi y 0% para controles sanos y enfermos de Alzheimer.<sup>(189)</sup>

La presencia de este signo se asoció significativamente ( $p < 0,01$ ) a un menor volumen de espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial y a un mayor volumen de cisuras de Silvio. Asimismo, también se asoció a mayores cocientes de volumen ventricular y silviano respecto a dicho espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial: ESACAM NORMALIZADO (mediana 0,10 frente a 0,19,  $U = 53$ ), CISURA SILVIO NORMALIZADO (mediana 0,247 frente a 0,203,  $U = 88$ ), CISURA SILVIO/ESACAM (mediana 2,94 frente a 0,999,  $U = 29$ ) y VV/ESACAM (mediana = 12,15 frente a 6,18,  $U = 60$ ). Estos hallazgos confirman la idea de que este signo es un indicador de compromiso de espacio subaracnoideo en la región parasagital, algo que se sugería en su descripción original y en un estudio posterior de morfometría,<sup>(154)</sup> pero que hasta ahora no se había evaluado específicamente.

La presencia de vacío de señal acueductal se ha propuesto como orientativa de HPNi y posible predictiva de respuesta a la cirugía.<sup>(143)</sup> Sin embargo, en la mayoría de los estudios su frecuencia de aparición no parece ser diferente en los sujetos sanos o en casos de atrofia, considerándose que su valor diagnóstico y predictivo de la respuesta a la cirugía es bajo o no



significativo.<sup>(167;170;218)</sup> En nuestro trabajo no hemos detectado la existencia de una relación significativa entre su aparición y las variables o los cocientes volumétricos. Por tanto, resulta improbable que forme parte de ningún patrón específico de cambios en los volúmenes intracraneales en los pacientes con HPNi.

### **5.3. ANALISIS DE LA RELACION ENTRE EL ESTUDIO VOLUMETRICO Y LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA.**

Para ninguna de las variables se pudo comprobar una diferencia estadísticamente significativa, a nivel  $p < 0,05$ , entre el grupo que mostró mejoría y el que no tuvo mejoría. Entre los pacientes que no mejoraron existe una tendencia a tener menor cociente CISURA SILVIO/ESACAM (mediana 1,09 frente a 2,18  $p = 0,089$ ) y mayores VV NORMALIZADO (0,15 frente a 0,11 mediana  $p = 0,057$ ) y VV/CISURA SIVIO (mediana 6,54 frente a 4,97  $p = 0,089$ ).

Es posible que el tamaño muestral, reducido a 25 pacientes, con sólo 5 que no mejoraron, no sea suficiente para obtener un resultado significativo desde el punto de vista estadístico, por lo que una futura línea de investigación debería volver a repetir este análisis con un mayor número de pacientes. Por otra parte, debemos recordar que, en el momento actual, en nuestro centro la selección de pacientes se realiza mediante el test de infusión fundamentalmente, por lo que desconocemos el resultado quirúrgico en pacientes con Rout inferior a 12. Esta información es imprescindible para evaluar completamente la utilidad de la volumetría a la hora de reclutar o descartar candidatos a la derivación de LCR. Como ya se mencionó anteriormente, en 2010 se realizó un estudio prospectivo en Japón (SINPHONI) sometiendo a cirugía a 100 pacientes basándose únicamente en criterios clínicos y en el patrón RM de ventriculomegalia con surcos comprimidos, examinado mediante inspección visual.<sup>(182)</sup> Los resultados fueron muy similares a los que hemos obtenido en nuestra serie y en otras recientes, con un 77% de mejoría al año (escala iNPHGS<sup>(140)</sup>). En el Estudio

Multicéntrico Europeo,<sup>(257)</sup> en el cual los pacientes fueron seleccionados exclusivamente mediante criterios clínicos (basados en las guías americanas) y de RM (ventriculomegalia con índice de Evans > 0,3 y ausencia de causa obstructiva), se obtuvo un resultado parecido (84% de mejoría al año, según su escala iNPH), sin un beneficio importante al añadir pruebas invasivas (punción lumbar evacuadora y test de infusión lumbar).

Por tanto, existe evidencia reciente que apoyaría un cambio en la estrategia de selección de los candidatos a cirugía. En el presente estudio ya hemos sugerido la posibilidad de ahorrar el test de infusión a pacientes con un cociente entre el volumen de las cisternas de Silvio y el espacio subaracnoideo alto y medial, superior a 2,08. Pero, dado el bajo valor predictivo negativo del test de infusión, se ha recomendado no descartar pacientes en función de un resultado negativo en dicho test, algo que debería hacernos reflexionar sobre nuestro protocolo actual de trabajo.<sup>(257;356)</sup> Evidentemente, detectar qué pacientes no van a responder al shunt sigue siendo el principal problema sin resolver actualmente, dado que ninguna de las pruebas actuales tiene un buen valor predictivo negativo.<sup>(357)</sup> Ni siquiera el test de drenaje lumbar externo, con un 20% de falsos negativos,<sup>(16)</sup> es superior a la actitud de intervenir directamente a pacientes con criterios clínicos y radiológicos de HPNi, que consigue un 80% de pacientes con respuesta favorable.<sup>(357)</sup> Un protocolo, al menos temporal, de derivación automática en pacientes con HPNi posible o probable, de manera similar al Estudio Multicéntrico Europeo supondría la única manera de evaluar nuevos test diagnósticos como el estudio volumétrico, de cara a identificar rasgos característicos en los pacientes no respondedores.

Por el momento, a la vista de nuestros resultados, podemos proponer el siguiente flujo de trabajo:

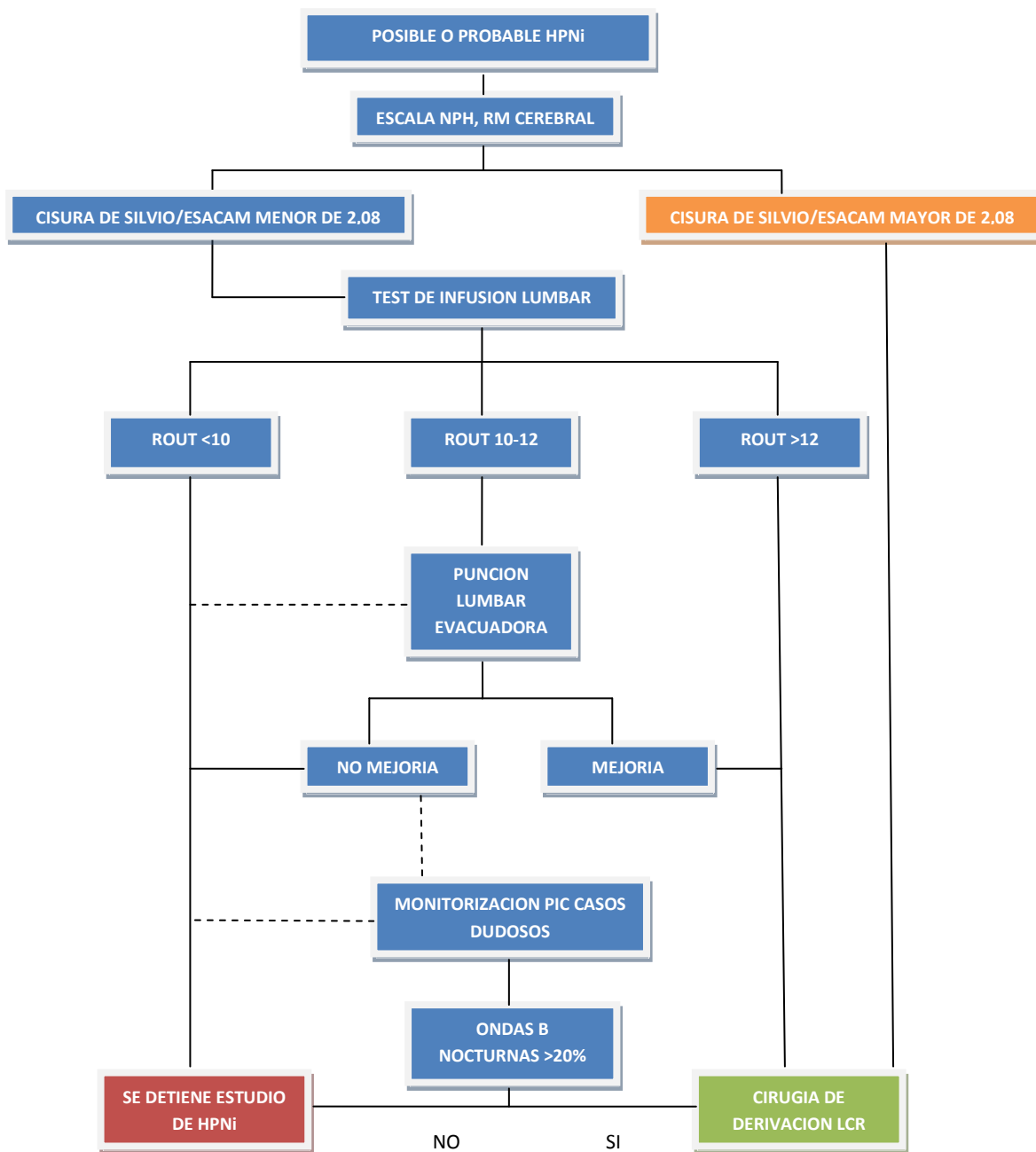


Figura 42. Nuevo algoritmo diagnóstico-terapéutico propuesto.

#### 5.4. CONSIDERACIONES CRITICAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La primera y más obvia consideración sobre el presente estudio es su carácter retrospectivo sobre pacientes ya seleccionados o descartados para intervención en función de Rout. Por tanto el valor diagnóstico sólo se pudo calcular en función del test de infusión y no de una HPNi confirmada mediante respuesta a shunt.

Otro aspecto que hay que mencionar es el tipo de estudio de RM cerebral empleado para el estudio, con un grosor de corte de 5 mm y un espaciado entre cortes de 5 mm. Es el protocolo de RM cerebral empleado de forma genérica en nuestro entorno ante procesos neurodegenerativos y con el que los pacientes acuden a la consulta de neurocirugía. Consideramos que desde el punto de vista práctico puede resultar de interés no añadir pruebas adicionales a menos que sea estrictamente necesario. En el artículo pionero de Kitagaki y cols.<sup>(162)</sup> el grosor de corte escogido fue también 5 mm, aunque con un espaciado de 2,5 mm. Posteriormente, estudios de morfometría por voxel han utilizado secuencias 3D con cortes de 1,5 mm de grosor.<sup>(152;153;157)</sup> Todos estos estudios emplean métodos semi o completamente automatizados, reconociendo que el “gold standard”, en términos de exactitud, en la volumetría es la segmentación manual.<sup>(152;153;157)</sup> Aunque este método es mucho más laborioso y demandante en términos de tiempo, nosotros hemos optado por la segmentación completamente manual para compensar el empleo de RM no específicas.

La segmentación completa de los compartimentos (cisuras de Silvio, espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial y sistema ventricular y volumen intracraneal) implica unos 60 minutos por cada paciente, aproximadamente el tiempo que tarda en completarse un test de infusión. Si la segmentación se restringe a la zona del estudio (desde forámenes de Monro a esplenio del cuerpo calloso) y se limita a cisura de Silvio y

espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial (las variables de mayor utilidad), el tiempo estimado por paciente se reduce a unos 30 minutos.

Por último, una carencia común a todos los estudios de volumetría es la falta de definición en términos cuantitativos del patrón DESH. Hasta el momento, nadie ha determinado cuándo los valores de los compartimentos deben considerarse desproporcionados, de forma patológica, unos respecto a otros, algo que tampoco hemos podido aclarar en nuestro estudio y para lo que sería de utilidad una serie quirúrgica similar a la del Estudio Multicéntrico Europeo.<sup>(257)</sup>

### **5.5. EXPECTATIVAS Y POSIBILIDADES DE DESARROLLO EN EL FUTURO.**

La expectativa más obvia, una vez comprobada la eficacia clínica de la volumetría en la selección de pacientes para derivación de LCR, sería la automatización del proceso mediante un software específico desarrollado para realizar la segmentación del LCR de forma automática, una vez definidas por el usuario las regiones de interés, de forma similar al protocolo empleado en nuestro estudio.

En estos momentos, las únicas experiencias con métodos automáticos de segmentación de LCR por compartimentos específicos son las que emplean morfometría por voxel mediante plantillas anatómicas regionales.<sup>(152-154;157)</sup> Este método no ha sido validado frente al método manual, considerado el de referencia, algo que resulta necesario dada la existencia de errores de sobre e infraestimación que han detectado algunos autores al evaluar este tipo de aplicaciones informáticas.<sup>(156)</sup>

Como prolongación del actual estudio, está prevista la realización de un nuevo estudio volumétrico a aquellos pacientes intervenidos, sobre una RM cerebral realizada al año de la cirugía. Nuestra intención es analizar la existencia de cambios de variables volumétricas tras la implantación de la

derivación de LCR, aspecto sobre el que existen algunas experiencias previas, aunque exclusivamente sobre pacientes que mejoraron.<sup>(165;358)</sup>

## ***6. CONCLUSIONES***





**Respecto al primer objetivo, que pretende evaluar si existe una correlación entre los volúmenes de los compartimentos contenedores de LCR intracraneal y el valor de la resistencia de salida del LCR (Rout) se concluye que:**

1. Existe correlación estadísticamente significativa entre el valor de Rout y determinados valores volumétricos: un menor volumen del espacio subaracnoideo alto y medial se asocia a mayor valor de Rout, al igual que un aumento relativo del volumen de las cisuras de Silvio respecto a la talla ventricular y respecto al espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial.

**Respecto al segundo objetivo, examinar la relación con otras variables radiológicas mencionadas en la literatura, se concluye que:**

2. Existe correlación significativa entre el valor del ángulo calloso y determinadas variables volumétricas: un menor volumen del espacio subaracnoideo alto y medial se asocia a un ángulo calloso más agudo, al igual que un aumento del volumen de las cisuras de Silvio neto y relativo a la talla ventricular y al espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial.
3. La presencia del surco cingular se correlacionó volumétricamente de forma similar al ángulo calloso.
4. La anchura de las astas temporales únicamente se correlacionó con el volumen ventricular.
5. No se detectó relación entre la presencia del signo del vacío acueductal y ninguna de las variables volumétricas examinadas.

**En cuanto al tercer objetivo, evaluar la correlación entre el análisis de dichos volúmenes y la respuesta al tratamiento quirúrgico mediante derivación de LCR se concluye que:**

6. No se ha podido comprobar una relación estadísticamente significativa entre la respuesta a la derivación y las variables volumétricas examinadas.

**Por último, en referencia al cuarto objetivo planteado, valorar la utilidad del análisis de los volúmenes de LCR como prueba no invasiva a incorporar en el protocolo de estudio de nuestro centro de pacientes con sospecha de HPNi se concluye que:**

7. El cociente entre el volumen de las cisternas de Silvio y el espacio subaracnoideo presenta un elevado rendimiento diagnóstico, más del 88%, respecto al resultado del test de infusión lumbar,
8. Para un punto de corte superior a 2,08, dicho cociente permite asumir un resultado positivo del test de infusión lumbar con una especificidad próxima al 100% y reclutar directamente al paciente para cirugía, según el nuevo protocolo propuesto.

## ***7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS***



- (1) Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. a treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965 Jul 15;273:117-26.
- (2) Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965 Jul;2(4):307-27.
- (3) Gjerris F, Borgesen SE. Current concepts of measurement of cerebrospinal fluid absorption and biomechanics of hydrocephalus. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1992;19:145-77.
- (4) Edwards RJ, Dombrowski SM, Luciano MG, Pople IK. Chronic hydrocephalus in adults. *Brain Pathol* 2004 Jul;14(3):325-36.
- (5) Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol* 2000 Jan;247(1):5-14.
- (6) Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with th idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol* 1995 Aug;52(8):783-9.
- (7) Bret P, Chazal J, Janny P, Renaud B, Tommasi M, Lemaire JJ, et al. [Chronic hydrocephalus in adults]. *Neurochirurgie* 1990;36 Suppl 1:1-159.
- (8) Tans JT, Poortvliet DC. Comparison of ventricular steady-state infusion with bolus infusion and pressure recording for differentiating between arrested and non-arrested hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1984;72(1-2):15-29.
- (9) Rekte HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008;5:2.
- (10) Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, Miyake H, Wachi A, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008;48 Suppl:S1-23.

- (11) Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005 Sep;57(3 Suppl):S4-16.
- (12) Fisher CM. Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 1982 Dec;32(12):1358-63.
- (13) Larson EB, Reifler BV, Canfield C, Cohen GD. Evaluating elderly outpatients with symptoms of dementia. *Hosp Community Psychiatry* 1984 May;35(5):425-8.
- (14) Brean A, Fredo HL, Sollid S, Muller T, Sundstrom T, Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. *Acta Neurol Scand* 2009 Nov;120(5):314-6.
- (15) Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014 Apr 22;82(16):1449-54.
- (16) Marmarou A, Young HF, Aygok GA, Sawauchi S, Tsuji O, Yamamoto T, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg* 2005 Jun;102(6):987-97.
- (17) Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 2008 Jul;118(1):48-53.
- (18) Cusimano MD, Rewilak D, Stuss DT, Barrera-Martinez JC, Salehi F, Freedman M. Normal-pressure hydrocephalus: is there a genetic predisposition? *Can J Neurol Sci* 2011 Mar;38(2):274-81.
- (19) Takahashi Y, Kawanami T, Nagasawa H, Iseki C, Hanyu H, Kato T. Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: a novel subgroup of NPH. *J Neurol Sci* 2011 Sep 15;308(1-2):149-51.
- (20) Tisell M, Hoglund M, Wikkelsø C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2005 Aug;112(2):72-5.
- (21) Hiraoka K, Meguro K, Mori E. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a

- Japanese rural community. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008 May;48(5):197-9.
- (22) Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, Ishii H, Meguro K. Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaki-Tajiri project. *Neuroepidemiology* 2009;32(3):171-5.
- (23) Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Adachi M, Kato T. Incidence of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a 10-year follow-up study of a rural community in Japan. *J Neurol Sci* 2014 Apr 15;339(1-2):108-12.
- (24) Krauss JK, Halve B. Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice. *Acta Neurochir (Wien)* 2004 Apr;146(4):379-88.
- (25) Conn HO, Lobo FM. What do physicians know about normal pressure hydrocephalus and when did they know it? A survey of 284 physicians. *Yale J Biol Med* 2008 Mar;81(1):19-29.
- (26) Malm J, Eklund A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Pract Neurol* 2006;6:14-27.
- (27) Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999 Jan;56(1):98-102.
- (28) Borgesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 1982 Mar;105(Pt 1):65-86.
- (29) Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 1997 Nov;87(5):687-93.
- (30) Czosnyka M, Smielewski P, Timofeev I, Lavinio A, Guazzo E, Hutchinson P, et al. Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurg Focus* 2007;22(5):E10.
- (31) Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004 Jul;27(3):145-65.

- (32) Bateman GA. Extending the hydrodynamic hypothesis in chronic hydrocephalus. *Neurosurg Rev* 2005 Oct;28(4):333-4.
- (33) Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 Oct;21(9):1586-90.
- (34) Kristensen B, Malm J, Fagerland M, Hietala SO, Johansson B, Ekstedt J, et al. Regional cerebral blood flow, white matter abnormalities, and cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Mar;60(3):282-8.
- (35) Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2004 May;127(Pt 5):965-72.
- (36) Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Mansson JE, Fredman P, Wikkelso C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand* 2002 Jun;105(6):417-26.
- (37) Bradley WG, Jr., Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991 Jan;12(1):31-9.
- (38) Krauss JK, Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T. Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke* 1996 Jan;27(1):24-9.
- (39) Czosnyka ZH, Czosnyka M, Whitfield PC, Donovan T, Pickard JD. Cerebral autoregulation among patients with symptoms of hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002 Mar;50(3):526-32.
- (40) Krauss JK, Regel JP, Vach W, Orszagh M, Jungling FD, Bohus M, et al. White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. *Neurosurgery* 1997 Mar;40(3):491-5.



- (41) Meier U, König A, Miethke C. Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Eur Neurol* 2004;51(2):59-67.
- (42) Tamaki N, Shirakuni T, Ehara K, Matsumoto S. Characterization of periventricular edema in normal-pressure hydrocephalus by measurement of water proton relaxation times. *J Neurosurg* 1990 Dec;73(6):864-70.
- (43) Tamaki N, Nagashima T, Ehara K, Shirakuni T, Matsumoto S. Hydrocephalic oedema in normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990;51:348-50.
- (44) Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2003 Aug;2(8):506-11.
- (45) Kondziella D, Sonnewald U, Tullberg M, Wikkelso C. Brain metabolism in adult chronic hydrocephalus. *J Neurochem* 2008 Aug;106(4):1515-24.
- (46) Hamlat A, Sid-ahmed S, Adn M, Askar B, Pasqualini E. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: theoretical concept of a spinal etiology. *Med Hypotheses* 2006;67(1):110-4.
- (47) Bradley WG, Jr., Bahl G, Alksne JF. Idiopathic normal pressure hydrocephalus may be a "two hit" disease: benign external hydrocephalus in infancy followed by deep white matter ischemia in late adulthood. *J Magn Reson Imaging* 2006 Oct;24(4):747-55.
- (48) Bradley WG, Safar FG, Furtado C, Ord J, Alksne JF. Increased intracranial volume: a clue to the etiology of idiopathic normal-pressure hydrocephalus? *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 Oct;25(9):1479-84.
- (49) Qvarlander S, Malm J, Eklund A. CSF dynamic analysis of a predictive pulsatility-based infusion test for normal pressure hydrocephalus. *Med Biol Eng Comput* 2014 Jan;52(1):75-85.
- (50) Qvarlander S, Lundkvist B, Koskinen LO, Malm J, Eklund A. Pulsatility in CSF dynamics: pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Jul;84(7):735-41.

- (51) Borgesen SE. Conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1984;71(1-2):1-45.
- (52) Malm J, Jacobsson J, Birgander R, Eklund A. Reference values for CSF outflow resistance and intracranial pressure in healthy elderly. *Neurology* 2011 Mar 8;76(10):903-9.
- (53) Di RC, Di TG, Pettorossi VE, Caldarelli M. On the pathology of experimental hydrocephalus induced by artificial increase in endoventricular CSF pulse pressure. *Childs Brain* 1979;5(2):81-95.
- (54) Dandy WE. Experimental hydrocephalus. *Ann Surg* 1919 Aug;70(2):129-42.
- (55) Di CG, Grove AS, Jr. Evaluation of surgical and spontaneous cerebrospinal fluid shunts by isotope scanning. *J Neurosurg* 1966 Apr;24(4):743-8.
- (56) Deo-Narine V, Gomez DG, Vullo T, Manzo RP, Zimmerman RD, Deck MD, et al. Direct in vivo observation of transventricular absorption in the hydrocephalic dog using magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1994 Mar;29(3):287-93.
- (57) Bering EA. Circulation of the cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J Neurosurg* 1962 May;19:405-13.
- (58) Wilson CB, Bertan V. Interruption of the anterior choroidal artery in experimental hydrocephalus. *Arch Neurol* 1967 Dec;17(6):614-9.
- (59) Egnor M, M.Wagshul. The cerebral Windkessel and its relevance to hydrocephalus: the notch filter model of cerebral blood flow. *Cerebrospinal Fluid Res* 2002;3 Suppl 1: S48.
- (60) Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001 Jun 26;56(12):1746-8.
- (61) Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Alperin N, Malm J, Eklund A. Assessment of craniospinal pressure-volume indices. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 Oct;31(9):1645-50.

- (62) Conner ES, Foley L, Black PM. Experimental normal-pressure hydrocephalus is accompanied by increased transmantle pressure. *J Neurosurg* 1984 Aug;61(2):322-7.
- (63) Hoff J, Barber R. Transcerebral mantle pressure in normal pressure hydrocephalus. *Arch Neurol* 1974 Aug;31(2):101-5.
- (64) Penn RD, Lee MC, Linninger AA, Miesel K, Lu SN, Stylos L. Pressure gradients in the brain in an experimental model of hydrocephalus. *J Neurosurg* 2005 Jun;102(6):1069-75.
- (65) Egnor M, Zheng L, Rosiello A, Gutman F, Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2002 Jun;36(6):281-303.
- (66) Stephensen H, Tisell M, Wikkelso C. There is no transmantle pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002 Apr;50(4):763-71.
- (67) Eide PK, Saehle T. Is ventriculomegaly in idiopathic normal pressure hydrocephalus associated with a transmantle gradient in pulsatile intracranial pressure? *Acta Neurochir (Wien)* 2010 Jun;152(6):989-95.
- (68) Preuss M, Hoffmann KT, Reiss-Zimmermann M, Hirsch W, Merkschlager A, Meixensberger J, et al. Updated physiology and pathophysiology of CSF circulation--the pulsatile vector theory. *Childs Nerv Syst* 2013 Oct;29(10):1811-25.
- (69) Bateman GA, Siddique SH. Cerebrospinal fluid absorption block at the vertex in chronic hydrocephalus: obstructed arachnoid granulations or elevated venous pressure? *Fluids Barriers CNS* 2014;11:11.
- (70) Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg* 1975 Nov;43(5):523-34.
- (71) Chang CC, Kuwana N, Noji M, Tanabe Y, Koike Y, Ikegami T. Cerebral blood flow in patients with normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun* 1999 Feb;20(2):167-9.
- (72) Oowler BK, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Harris NG, et al. Normal pressure hydrocephalus and cerebral

- blood flow: a PET study of baseline values. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004 Jan;24(1):17-23.
- (73) Mori K, Maeda M, Asegawa S, Iwata J. Quantitative local cerebral blood flow change after cerebrospinal fluid removal in patients with normal pressure hydrocephalus measured by a double injection method with N-isopropyl-p-[(123)I] iodoamphetamine. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 Mar;144(3):255-62.
- (74) Miyamoto J, Tatsuzawa K, Inoue Y, Imahori Y, Mineura K. Oxygen metabolism changes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after shunting operation. *Acta Neurol Scand* 2007 Sep;116(3):137-43.
- (75) Chang CC, Kuwana N, Ito S, Ikegami T. Impairment of cerebrovascular reactivity to acetazolamide in patients with normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun* 2000 Feb;21(2):139-41.
- (76) Bradley WG, Jr. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: new findings and thoughts on etiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Jan;29(1):1-3.
- (77) Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Jan;29(1):198-203.
- (78) Silverberg GD. Normal pressure hydrocephalus (NPH): ischaemia, CSF stagnation or both. *Brain* 2004 May;127(Pt 5):947-8.
- (79) Salma A. Normal pressure hydrocephalus as a failure of ICP homeostasis mechanism: the hidden role of Monro-Kellie doctrine in the genesis of NPH. *Childs Nerv Syst* 2014 May;30(5):825-30.
- (80) Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med* 2012 Aug 15;4(147):147ra111.

- (81) Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Klinge P, Black PM. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. *Neurosurgery* 2005 Sep;57(3 Suppl):S1-S3.
- (82) Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52(11):775-809.
- (83) Klinge P, Hellstrom P, Tans J, Wikkelso C. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand* 2012 Sep;126(3):145-53.
- (84) Graff-Radford NR, Godersky JC. Symptomatic congenital hydrocephalus in the elderly simulating normal pressure hydrocephalus. *Neurology* 1989 Dec;39(12):1596-600.
- (85) Krauss JK, Faist M, Schubert M, Borremans JJ, Lucking CH, Berger W. Evaluation of gait in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *Adv Neurol* 2001;87:301-10.
- (86) Hellstrom P, Klinge P, Tans J, Wikkelso C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand* 2012 Oct;126(4):229-37.
- (87) Bech-Azeddine R, Waldemar G, Knudsen GM, Høgh P, Bruhn P, Wildschiodtz G, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: evaluation and findings in a multidisciplinary memory clinic. *Eur J Neurol* 2001 Nov;8(6):601-11.
- (88) Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drucke H, Johnk K, Illert M, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Mar;70(3):289-97.
- (89) Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drucke H, Johnk K, Diercks C, Palmie S, et al. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus--which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol* 2000 Sep;111(9):1678-86.
- (90) Williams MA, Thomas G, de LB, Imteyaz H, Rose JG, Shore WS, et al. Objective assessment of gait in normal-pressure hydrocephalus. *Am J Phys Med Rehabil* 2008 Jan;87(1):39-45.

- (91) Bugalho P, Alves L. Normal-pressure hydrocephalus: white matter lesions correlate negatively with gait improvement after lumbar puncture. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 Nov;109(9):774-8.
- (92) Miyoshi N, Kazui H, Ogino A, Ishikawa M, Miyake H, Tokunaga H, et al. Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20(2-3):71-6.
- (93) Solana E, Poca MA, Sahuquillo J, Benejam B, Junque C, Dronavalli M. Cognitive and motor improvement after retesting in normal-pressure hydrocephalus: a real change or merely a learning effect? *J Neurosurg* 2010 Feb;112(2):399-409.
- (94) Ishii M, Kawamata T, Akiguchi I, Yagi H, Watanabe Y, Watanabe T, et al. Parkinsonian symptomatology may correlate with CT Findings before and after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Parkinsons Dis* 2010;2010.
- (95) Lundin F, Ledin T, Wikkelso C, Leijon G. Postural function in idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after shunt surgery: a controlled study using computerized dynamic posturography (EquiTest). *Clin Neurol Neurosurg* 2013 Sep;115(9):1626-31.
- (96) Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Shinke T, Torizuka T. In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007 Apr;27(4):803-10.
- (97) Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E, Sugihara G, Torizuka T, Tanaka K. Striatal D2 receptor availability after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Nucl Med* 2007 Dec;48(12):1981-6.
- (98) Bugalho P, Guimaraes J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. *Parkinsonism Relat Disord* 2007 Oct;13(7):434-7.
- (99) Hattingen E, Jurcoane A, Melber J, Blasel S, Zanella FE, Neumann-Haefelin T, et al. Diffusion tensor imaging in

- patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010 May;66(5):917-24.
- (100) Jurcoane A, Keil F, Szelenyi A, Pfeilschifter W, Singer OC, Hattingen E. Directional diffusion of corticospinal tract supports therapy decisions in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2014 Jan;56(1):5-13.
- (101) Kamiya K, Hori M, Miyajima M, Nakajima M, Suzuki Y, Kamagata K, et al. Axon diameter and intra-axonal volume fraction of the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus measured by q-space imaging. *PLoS One* 2014;9(8):e103842.
- (102) Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, Andersson M, Birgander R, Eklund A, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: increased supplementary motor activity accounts for improvement after CSF drainage. *Brain* 2008 Nov;131(Pt 11):2904-12.
- (103) Lee PH, Yong SW, Ahn YH, Huh K. Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol* 2005 Aug;252(8):958-63.
- (104) Mocco J, Tomey MI, Komotar RJ, Mack WJ, Frucht SJ, Goodman RR, et al. Ventriculoperitoneal shunting of idiopathic normal pressure hydrocephalus increases midbrain size: a potential mechanism for gait improvement. *Neurosurgery* 2006 Oct;59(4):847-50.
- (105) Hiraoka K, Yamasaki H, Takagi M, Saito M, Nishio Y, Iizuka O, et al. Is the midbrain involved in the manifestation of gait disturbance in idiopathic normal-pressure hydrocephalus? *J Neurol* 2011 May;258(5):820-5.
- (106) Chaudhry P, Kharkar S, Heidler-Gary J, Hillis AE, Newhart M, Kleinman JT, et al. Characteristics and reversibility of dementia in Normal Pressure Hydrocephalus. *Behav Neurol* 2007;18(3):149-58.
- (107) Hellstrom P, Edsbacke M, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelso C. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2007 Dec;61(6):1219-26.

- (108) Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, Griffiths PD, Czosnyka M, Sahakian BJ. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 Dec;67(6):723-32.
- (109) Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H, et al. Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(2):113-9.
- (110) Soelberg SP, Jansen EC, Gjerris F. Motor disturbances in normal-pressure hydrocephalus. Special reference to stance and gait. *Arch Neurol* 1986 Jan;43(1):34-8.
- (111) Thomas G, McGirt MJ, Woodworth G, Heidler J, Rigamonti D, Hillis AE, et al. Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20(2-3):163-8.
- (112) Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011 Jan;1(1):202-11.
- (113) Silverberg GD, Miller MC, Machan JT, Johanson CE, Caralopoulos IN, Pascale CL, et al. Amyloid and Tau accumulate in the brains of aged hydrocephalic rats. *Brain Res* 2010 Mar 4;1317:286-96.
- (114) Savolainen S, Paljarvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141(8):849-53.
- (115) Golomb J, Wisoff J, Miller DC, Boksay I, Kluger A, Weiner H, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 Jun;68(6):778-81.
- (116) Bugalho P, Alves L, Miguel R, Ribeiro O. Profile of cognitive dysfunction and relation with gait disturbance in Normal



- Pressure Hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2014 Mar;118:83-8.
- (117) Sakakibara R, Uchiyama T, Kanda T, Uchida Y, Kishi M, Hattori T. [Urinary dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus]. *Brain Nerve* 2008 Mar;60(3):233-9.
- (118) Campos-Juanatey F, Gutierrez-Banos JL, Portillo-Martin JA, Zubillaga-Guerrero S. Assessment of the urodynamic diagnosis in patients with urinary incontinence associated with normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn* 2014 Apr 12.
- (119) Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, Kazui H, Hashimoto M, Ishikawa M, et al. Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: a SPECT study. *Neurourol Urodyn* 2012 Jan;31(1):50-5.
- (120) Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, Steudel WI. [A grading system for chronic hydrocephalus]. *Zentralbl Neurochir* 2003;64(3):109-15.
- (121) Nowak DA, Topka HR. Broadening a classic clinical triad: The hypokinetic motor disorder of normal pressure hydrocephalus also affects the hand. *Exp Neurol* 2006 Mar;198(1):81-7.
- (122) Nowak DA, Gumprecht H, Topka H. CSF drainage ameliorates the motor deficit in normal pressure hydrocephalus: evidence from the analysis of grasping movements. *J Neurol* 2006 May;253(5):640-7.
- (123) Larsson A, Wikkelso C, Bilting M, Stephensen H. Clinical parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 1991 Dec;84(6):475-82.
- (124) Lindqvist G, Andersson H, Bilting M, Blomstrand C, Malmgren H, Wikkelso C. Normal pressure hydrocephalus: psychiatric findings before and after shunt operation classified in a new diagnostic system for organic psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1993;373:18-32.
- (125) Oliveira MF, Oliveira JR, Rotta JM, Pinto FC. Psychiatric symptoms are present in most of the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arq Neuropsiquiatr* 2014 Jun;72(6):435-8.

- (126) Hellstrom P, Edsbage M, Blomsterwall E, Archer T, Tisell M, Tullberg M, et al. Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2008 Sep;63(3):527-35.
- (127) Wilson RK, Williams MA. Evidence that congenital hydrocephalus is a precursor to idiopathic normal pressure hydrocephalus in only a subset of patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 May;78(5):508-11.
- (128) Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Feb;78(2):157-61.
- (129) Meier U, Lemcke J. Co-morbidity as a predictor of outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2010;106:127-30.
- (130) Stein SC, Langfitt TW. Normal-pressure hydrocephalus. Predicting the results of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurosurg* 1974 Oct;41(4):463-70.
- (131) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van GJ. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988 May;19(5):604-7.
- (132) Black PM. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients. *J Neurosurg* 1980 Mar;52(3):371-7.
- (133) Sahuquillo J, Rubio E, Codina A, Molins A, Guitart JM, Poca MA, et al. Reappraisal of the intracranial pressure and cerebrospinal fluid dynamics in patients with the so-called "normal pressure hydrocephalus" syndrome. *Acta Neurochir (Wien)* 1991;112(1-2):50-61.
- (134) Meier U. The grading of normal pressure hydrocephalus. *Biomed Tech (Berl)* 2002 Mar;47(3):54-8.
- (135) Krauss JK, Droste DW, Vach W, Regel JP, Orszagh M, Borremans JJ, et al. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. *Neurosurgery* 1996 Aug;39(2):292-9.

- (136) Kiefer M, Eymann R, Meier U. Five years experience with gravitational shunts in chronic hydrocephalus of adults. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 Aug;144(8):755-67.
- (137) Mori K. Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan. *J Neurosurg* 2001 Dec;95(6):970-3.
- (138) Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer JA, et al. Dutch normal pressure hydrocephalus study: baseline characteristics with emphasis on clinical findings. *Eur J Neurol* 1997 Jan;4(1):39-47.
- (139) Eide PK. Intracranial pressure parameters in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients treated with ventriculo-peritoneal shunts. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 Jan;148(1):21-9.
- (140) Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, Kito Y, Kimura N, Tokunaga H, et al. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(1):37-45.
- (141) Vassilouthis J. The syndrome of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 1984 Sep;61(3):501-9.
- (142) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987 Aug;149(2):351-6.
- (143) Bradley WG, Jr., Whittemore AR, Kortman KE, Watanabe AS, Homyak M, Teresi LM, et al. Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected normal-pressure hydrocephalus. *Radiology* 1991 Feb;178(2):459-66.
- (144) Synek V, Reuben JR, Du Boulay GH. Comparing Evans' index and computerized axial tomography in assessing relationship of ventricular size to brain size. *Neurology* 1976 Mar;26(3):231-3.
- (145) Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2011 Apr;68(4):939-44.

- (146) Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* 2008 Nov;18(11):2678-83.
- (147) Naruse H, Matsuoka Y. [Post-operative improvement of 14 cases who were considered iNPH despite Evans' index of 0.3 or less]. *No Shinkei Geka* 2013 Jan;41(1):25-30.
- (148) Bateman GA, Loiselle AM. Can MR measurement of intracranial hydrodynamics and compliance differentiate which patient with idiopathic normal pressure hydrocephalus will improve following shunt insertion? *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149(5):455-62.
- (149) Bateman GA. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2002 Sep;44(9):740-8.
- (150) Bradley WG, Jr. MR prediction of shunt response in NPH: CSF morphology versus physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 Aug;19(7):1285-6.
- (151) O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, Tuli S, Clarke M. Frontal and occipital horn ratio: A linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 1998 Nov;29(5):245-9.
- (152) Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, et al. Voxel-based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neuroimaging* 2014 Jul;24(4):359-65.
- (153) Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, et al. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 2010 May;52(5):381-6.
- (154) Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Miyamoto N, Kanda T, et al. Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(4):329-35.

- (155) Ambarki K, Lindqvist T, Wahlin A, Petterson E, Warntjes MJ, Birgander R, et al. Evaluation of automatic measurement of the intracranial volume based on quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012 Nov;33(10):1951-6.
- (156) Ambarki K, Wahlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. MR imaging of brain volumes: evaluation of a fully automatic software. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 Feb;32(2):408-12.
- (157) Ishii K, Soma T, Shimada K, Oda H, Terashima A, Kawasaki R. Automatic volumetry of the cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013 Jan;3(1):489-96.
- (158) Matsumae M, Lorenzo AV, Black PM. Measurement of intracranial compartment volumes in ventriculomegalic patients and volunteers assessed by MRI. *Eur J Pediatr Surg* 1992 Dec;2 Suppl 1:34.
- (159) Schott JM, Price SL, Frost C, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. Measuring atrophy in Alzheimer disease: a serial MRI study over 6 and 12 months. *Neurology* 2005 Jul 12;65(1):119-24.
- (160) Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL, et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain* 2008 Sep;131(Pt 9):2443-54.
- (161) Ambarki K, Israelsson H, Wahlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement. *Neurosurgery* 2010 Jul;67(1):94-9.
- (162) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 Aug;19(7):1277-84.
- (163) Palm WM, Walchenbach R, Bruinsma B, Admiraal-Behloul F, Middelkoop HA, 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.

- (164) Tsunoda A, Mitsuoka H, Sato K, Kanayama S. A quantitative index of intracranial cerebrospinal fluid distribution in normal pressure hydrocephalus using an MRI-based processing technique. *Neuroradiology* 2000 Jun;42(6):424-9.
- (165) Hiraoka K, Yamasaki H, Takagi M, Saito M, Nishio Y, Iizuka O, et al. Changes in the volumes of the brain and cerebrospinal fluid spaces after shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 2010 Sep 15;296(1-2):7-12.
- (166) Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Matousek M, Svendsen P. Computed tomography of the brain in the diagnosis of and prognosis in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 1989;31(2):160-5.
- (167) 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 Jul 10.
- (168) Tans JT. Differentiation of normal pressure hydrocephalus and cerebral atrophy by computed tomography and spinal infusion test. *J Neurol* 1979;222(2):109-18.
- (169) Holodny AI, Waxman R, George AE, Rusinek H, Kalnin AJ, de LM. MR differential diagnosis of normal-pressure hydrocephalus and Alzheimer disease: significance of perihippocampal fissures. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 May;19(5):813-9.
- (170) Jack CR, Jr., Mokri B, Laws ER, Jr., Houser OW, Baker HL, Jr., Petersen RC. MR findings in normal-pressure hydrocephalus: significance and comparison with other forms of dementia. *J Comput Assist Tomogr* 1987 Nov;11(6):923-31.
- (171) Bradley WG, Jr. Diagnostic tools in hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001 Oct;12(4):661-84, viii.
- (172) Hofmann E, Becker T, Jackel M, Metzner D, Schneider M, Meixensberger J, et al. The corpus callosum in communicating and noncommunicating hydrocephalus. *Neuroradiology* 1995 Apr;37(3):212-8.
- (173) Jinkins JR. Clinical manifestations of hydrocephalus caused by impingement of the corpus callosum on the falx: an MR study

- in 40 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991 Mar;12(2):331-40.
- (174) McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005 Oct;57(4):699-705.
- (175) Mataro M, Matarin M, Poca MA, Pueyo R, Sahuquillo J, Barrios M, et al. Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Apr;78(4):395-8.
- (176) Moretti M, Carlucci G, Di CA, Fonda C, Prieto M, Mugnai S, et al. Corpus callosum atrophy is associated with gait disorders in patients with leukoaraiosis. *Neurol Sci* 2005 Jun;26(2):61-6.
- (177) Yamauchi H, Fukuyama H, Shio H. Corpus callosum atrophy in patients with leukoaraiosis may indicate global cognitive impairment. *Stroke* 2000 Jul;31(7):1515-20.
- (178) Qureshi AI, Williams MA, Razumovsky AY, Hanley DF. Magnetic resonance imaging, unstable intracranial pressure and clinical outcome in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:354-6.
- (179) LeMay M, New PF. Radiological diagnosis of occult normal-pressure hydrocephalus. *Radiology* 1970 Aug;96(2):347-58.
- (180) Sjaastad O, Nordvik A. The corpus callosal angle in the diagnosis of cerebral ventricular enlargement. *Acta Neurol Scand* 1973;49(3):396-406.
- (181) Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 2014 Jan;120(1):178-84.
- (182) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010;7:18.

- (183) Crockard HA, Hanlon K, Duda EE, Mullan JF. Hydrocephalus as a cause of dementia: evaluation by computerised tomography and intracranial pressure monitoring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977 Aug;40(8):736-40.
- (184) Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria. *Surg Neurol* 2000 Mar;53(3):201-7.
- (185) Ishikawa M. Clinical guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004 Apr;44(4):222-3.
- (186) Lee WJ, Wang SJ, Hsu LC, Lirng JF, Wu CH, Fuh JL. Brain MRI as a predictor of CSF tap test response in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol* 2010 Oct;257(10):1675-81.
- (187) Ishikawa M, Oowaki H, Matsumoto A, Suzuki T, Furuse M, Nishida N. Clinical significance of cerebrospinal fluid tap test and magnetic resonance imaging/computed tomography findings of tight high convexity in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50(2):119-23.
- (188) Sasaki M, Honda S, Yuasa T, Iwamura A, Shibata E, Ohba H. Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology* 2008 Feb;50(2):117-22.
- (189) Adachi M, Kawanami T, Ohshima F, Kato T. Upper midbrain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, and progressive supranuclear palsy. *Radiat Med* 2006 Oct;24(8):568-72.
- (190) Holodny AI, George AE, de Leon MJ, Golomb J, Kalnin AJ, Cooper PR. Focal dilation and paradoxical collapse of cortical fissures and sulci in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 1998 Nov;89(5):742-7.
- (191) Akiguchi I, Shirakashi Y, Budka H, Watanabe Y, Watanabe T, Shiino A, et al. Disproportionate subarachnoid space



- hydrocephalus-outcome and perivascular space. *Ann Clin Transl Neurol* 2014 Aug;1(8):562-9.
- (192) Kurihara Y, Simonson TM, Nguyen HD, Fisher DJ, Lin CS, Sato Y, et al. MR imaging of ventriculomegaly: a qualitative and quantitative comparison of communicating hydrocephalus, central atrophy, and normal studies. *J Magn Reson Imaging* 1995 Jul;5(4):451-6.
- (193) Podlesek D, Leimert M, Schuster B, Gerber J, Schackert G, Kirsch M, et al. Olfactory bulb volume in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2012 Nov;54(11):1229-33.
- (194) Casmiro M. Idiopathic normal pressure hydrocephalus associated with empty sella. *Neurosurg Rev* 1998;21(1):43-7.
- (195) DeVito EE, Salmond CH, Owler BK, Sahakian BJ, Pickard JD. Caudate structural abnormalities in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 2007 Nov;116(5):328-32.
- (196) Munoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993 May;50(5):492-7.
- (197) Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 2003 Jun 14;361(9374):2046-8.
- (198) Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010 Mar;41(3):450-4.
- (199) Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability: the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* 2005;24(1-2):51-62.
- (200) Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke* 2007 Sep;38(9):2619-25.

- (201) Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006 Jun;37(6):1391-8.
- (202) Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008 Mar 18;70(12):935-42.
- (203) Zheng JJ, Delbaere K, Close JC, Sachdev PS, Lord SR. Impact of white matter lesions on physical functioning and fall risk in older people: a systematic review. *Stroke* 2011 Jul;42(7):2086-90.
- (204) Payne ME, Fetzer DL, MacFall JR, Provenzale JM, Byrum CE, Krishnan KR. Development of a semi-automated method for quantification of MRI gray and white matter lesions in geriatric subjects. *Psychiatry Res* 2002 Aug 20;115(1-2):63-77.
- (205) Bakshi R, Caruthers SD, Janardhan V, Wasay M. Intraventricular CSF pulsation artifact on fast fluid-attenuated inversion-recovery MR images: analysis of 100 consecutive normal studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 Mar;21(3):503-8.
- (206) Valdes Hernandez MC, Piper RJ, Bastin ME, Royle NA, Maniega SM, Aribisala BS, et al. Morphologic, distributional, volumetric, and intensity characterization of periventricular hyperintensities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 Jan;35(1):55-62.
- (207) Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997 Mar;28(3):652-9.
- (208) Yamada F, Fukuda S, Samejima H, Yoshii N, Kudo T. Significance of pathognomonic features of normal-pressure hydrocephalus on computerized tomography. *Neuroradiology* 1978;16:212-3.
- (209) Mori K, Handa H, Murata T, Nakano Y. Periventricular lucency in computed tomography of hydrocephalus and cerebral atrophy. *J Comput Assist Tomogr* 1980 Apr;4(2):204-9.

- (210) Murata T, Handa H, Mori K, Nakano Y. The significance of periventricular lucency on computed tomography: experimental study with canine hydrocephalus. *Neuroradiology* 1981 Jan;20(5):221-7.
- (211) Aygok G, Marmarou A, Fatouros P, Young H. Brain tissue water content in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:348-51.
- (212) Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Wikkelso C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 Oct;22(9):1665-73.
- (213) Graff-Radford NR, Godersky JC. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. *Neurology* 1987 May;37(5):868-71.
- (214) Casmiro M, D'Alessandro R, Cacciatore FM, Daidone R, Calbucci F, Lugaresi E. Risk factors for the syndrome of ventricular enlargement with gait apraxia (idiopathic normal pressure hydrocephalus): a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 Jul;52(7):847-52.
- (215) Vanneste J, Augustijn P, Dirven C, Tan WF, Goedhart ZD. Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology* 1992 Jan;42(1):54-9.
- (216) Tisell M, Tullberg M, Hellstrom P, Edsbacke M, Hogfeldt M, Wikkelso C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg* 2011 May;114(5):1432-8.
- (217) Akai K, Uchigasaki S, Tanaka U, Komatsu A. Normal pressure hydrocephalus. Neuropathological study. *Acta Pathol Jpn* 1987 Jan;37(1):97-110.
- (218) Krauss JK, Regel JP, Vach W, Jungling FD, Droste DW, Wakhloo AK. Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? *Neurosurgery* 1997 Jan;40(1):67-73.
- (219) Al-Zain FT, Rademacher G, Meier U, Mutze S, Lemcke J. The role of cerebrospinal fluid flow study using phase contrast MR

- imaging in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2008;102:119-23.
- (220) Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, et al. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002 Mar;50(3):534-43.
- (221) Sharma AK, Gaikwad S, Gupta V, Garg A, Mishra NK. Measurement of peak CSF flow velocity at cerebral aqueduct, before and after lumbar CSF drainage, by use of phase-contrast MRI: utility in the management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 Apr;110(4):363-8.
- (222) Algin O. Role of aqueductal CSF stroke volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 Feb;31(2):E26-E27.
- (223) Bradley WG, Jr., Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology* 1996 Feb;198(2):523-9.
- (224) Dixon GR, Friedman JA, Luetmer PH, Quast LM, McClelland RL, Petersen RC, et al. Use of cerebrospinal fluid flow rates measured by phase-contrast MR to predict outcome of ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clin Proc* 2002 Jun;77(6):509-14.
- (225) Algin O, Hakyemez B, Parlak M. The efficiency of PC-MRI in diagnosis of normal pressure hydrocephalus and prediction of shunt response. *Acad Radiol* 2010 Feb;17(2):181-7.
- (226) Kahlon B, Annertz M, Stahlberg F, Rehncrona S. Is aqueductal stroke volume, measured with cine phase-contrast magnetic resonance imaging scans useful in predicting outcome of shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus? *Neurosurgery* 2007 Jan;60(1):124-9.
- (227) Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y, Lovett EC. The pathophysiology of the aqueduct stroke volume in normal pressure hydrocephalus: can co-morbidity with other forms of dementia be excluded? *Neuroradiology* 2005 Oct;47(10):741-8.

- (228) Kizu O, Yamada K, Nishimura T. Proton chemical shift imaging in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 Oct;22(9):1659-64.
- (229) Lenfeldt N, Hauksson J, Birgander R, Eklund A, Malm J. Improvement after cerebrospinal fluid drainage is related to levels of N-acetyl-aspartate in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2008 Jan;62(1):135-41, discussion.
- (230) Algin O, Hakyemez B, Parlak M. Proton MR spectroscopy and white matter hyperintensities in idiopathic normal pressure hydrocephalus and other dementias. *Br J Radiol* 2010 Sep;83(993):747-52.
- (231) Assaf Y, Ben-Sira L, Constantini S, Chang LC, Beni-Adani L. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus: initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 Sep;27(8):1717-24.
- (232) Hoza D, Vlasak A, Horinek D, Sames M, Alfieri A. DTI-MRI biomarkers in the search for normal pressure hydrocephalus aetiology: a review. *Neurosurg Rev* 2014 Oct 28.
- (233) 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.
- (234) Osuka S, Matsumura A, Ishikawa E, Matsushita A. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010 Nov;67(5):E1474.
- (235) Scheel M, Diekhoff T, Sprung C, Hoffmann KT. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus--findings before and after shunt surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2012 Sep;154(9):1699-706.
- (236) Koyama T, Marumoto K, Domen K, Miyake H. White matter characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor tract-based spatial statistic study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013;53(9):601-8.
- (237) Marumoto K, Koyama T, Hosomi M, Kodama N, Miyake H, Domen K. Diffusion tensor imaging in elderly patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus or Parkinson's

- disease: diagnosis of gait abnormalities. *Fluids Barriers CNS* 2012;9(1):20.
- (238) Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, Birgander R, Eklund A, Malm J. Diffusion tensor imaging reveals supplementary lesions to frontal white matter in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2011 Jun;68(6):1586-93.
- (239) Sasaki H, Ishii K, Kono AK, Miyamoto N, Fukuda T, Shimada K, et al. Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Ann Nucl Med* 2007 Jan;21(1):39-45.
- (240) Hertel F, Walter C, Schmitt M, Morsdorf M, Jammers W, Busch HP, et al. Is a combination of Tc-SPECT or perfusion weighted magnetic resonance imaging with spinal tap test helpful in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Apr;74(4):479-84.
- (241) Miyamoto J, Imahori Y, Mineura K. Cerebral oxygen metabolism in idiopathic-normal pressure hydrocephalus. *Neurol Res* 2007 Dec;29(8):830-4.
- (242) Takeuchi T, Iwasaki M, Shirata K, Yokota K, Kojima S, Yamazaki M, et al. [Evaluation of lumbar tap test combined with mean cerebral blood flow measurement and electroencephalographic topography on idiopathic normal pressure hydrocephalus patients]. *No Shinkei Geka* 2004 Mar;32(3):247-55.
- (243) Kobayashi S, Tateno M, Utsumi K, Takahashi A, Morii H, Saito T. Two-layer appearance on brain perfusion SPECT in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a qualitative analysis by using easy Z-score imaging system, eZIS. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28(4):330-7.
- (244) Takeuchi T, Ishihara T, Kubo H, Izawa N, Watanabe C, Tanno Y, et al. [Significance of shunt efficacy decision of SPECT on idiopathic normal pressure hydrocephalus]. *No To Shinkei* 2005 Apr;57(4):306-12.
- (245) Mataro M, Poca MA, Salgado-Pineda P, Castell-Conesa J, Sahuquillo J, Diez-Castro MJ, et al. Postsurgical cerebral perfusion changes in idiopathic normal pressure

- hydrocephalus: a statistical parametric mapping study of SPECT images. *J Nucl Med* 2003 Dec;44(12):1884-9.
- (246) Klinge PM, Brooks DJ, Samii A, Weckesser E, van den Hoff J, Fricke H, et al. Correlates of local cerebral blood flow (CBF) in normal pressure hydrocephalus patients before and after shunting--A retrospective analysis of [(15)O]H(2)O PET-CBF studies in 65 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 Apr;110(4):369-75.
- (247) Murakami M, Hirata Y, Kuratsu JI. Predictive assessment of shunt effectiveness in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus by determining regional cerebral blood flow on 3D stereotactic surface projections. *Acta Neurochir (Wien)* 2007 Oct;149(10):991-7.
- (248) Chang CC, Asada H, Mimura T, Suzuki S. A prospective study of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to acetazolamide in 162 patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 2009 Sep;111(3):610-7.
- (249) Klinge P, Berding G, Brinker T, Weckesser E, Knapp WH, Samii M. Regional cerebral blood flow profiles of shunt-responder in idiopathic chronic hydrocephalus--a 15-O-water PET-study. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:47-9.
- (250) Benson DF, LeMay M, Patten DH, Rubens AB. Diagnosis of normal-pressure hydrocephalus. *N Engl J Med* 1970 Sep 17;283(12):609-15.
- (251) Vanneste J, Augustijn P, Davies GA, Dirven C, Tan WF. Normal-pressure hydrocephalus. Is cisternography still useful in selecting patients for a shunt? *Arch Neurol* 1992 Apr;49(4):366-70.
- (252) Kilic K, Czorny A, Auque J, Berkman Z. Predicting the outcome of shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2007 Aug;14(8):729-36.
- (253) Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005 Sep;57(3 Suppl):S17-S28.

- (254) Wood JH, Bartlet D, James AE, Jr., Udvarhelyi GB. Normal-pressure hydrocephalus: diagnosis and patient selection for shunt surgery. *Neurology* 1974 Jun;24(6):517-26.
- (255) Sand T, Bovim G, Grimse R, Myhr G, Helde G, Cappelen J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: the CSF tap-test may predict the clinical response to shunting. *Acta Neurol Scand* 1994 May;89(5):311-6.
- (256) Ishikawa M, Hashimoto M, Mori E, Kuwana N, Kazui H. The value of the cerebrospinal fluid tap test for predicting shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2012;9(1):1.
- (257) Wikkelso C, Hellstrom P, Klinge PM, Tans JT. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 May;84(5):562-8.
- (258) Ravdin LD, Katzen HL, Jackson AE, Tsakanikas D, Assuras S, Relkin NR. Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 May;110(5):455-61.
- (259) Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982 Jan;45(1):64-9.
- (260) Kahlon B, Sundbarg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Dec;73(6):721-6.
- (261) Kang K, Hwang SK, Lee HW. Shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus patient with delayed improvement after tap test. *J Korean Neurosurg Soc* 2013 Nov;54(5):437-40.
- (262) Tsakanikas D, Katzen H, Ravdin LD, Relkin NR. Upper extremity motor measures of Tap Test response in Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2009 Nov;111(9):752-7.



- (263) Mallucci C, Sgouros S. Cerebrospinal Fluid Disorders. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc.; 2010.
- (264) Di LL, Mearini M, Bollati A. The predictive value of 5 days CSF diversion for shunting in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 Jul;49(7):842-3.
- (265) Haan J, Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 1988 Feb;22(2):388-91.
- (266) Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Apr;72(4):503-6.
- (267) Panagiotopoulos V, Konstantinou D, Kalogeropoulos A, Maraziotis T. The predictive value of external continuous lumbar drainage, with cerebrospinal fluid outflow controlled by medium pressure valve, in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2005 Sep;147(9):953-8.
- (268) Chotai S, Medel R, Herial NA, Medhkour A. External lumbar drain: A pragmatic test for prediction of shunt outcomes in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Surg Neurol Int* 2014;5:12.
- (269) Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008 Sep;8(5):371-6.
- (270) Marmarou A. A theoretical model and experimental evaluation of the cerebrospinal fluid system. These. Philadelphia, PA: Drexel University; 1973.
- (271) Czosnyka M, Piechnik S, Richards HK, Kirkpatrick P, Smielewski P, Pickard JD. Contribution of mathematical modelling to the interpretation of bedside tests of cerebrovascular autoregulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Dec;63(6):721-31.
- (272) Ursino M, Di GP. A mathematical model of the relationship between cerebral blood volume and intracranial pressure changes: the generation of plateau waves. *Ann Biomed Eng* 1991;19(1):15-42.

- (273) Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 1978 Mar;48(3):332-44.
- (274) Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 1970 Jun;20(6):534-44.
- (275) Lemaire JJ, Khalil T, Cervenansky F, Gindre G, Boire JY, Bazin JE, et al. Slow pressure waves in the cranial enclosure. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 Mar;144(3):243-54.
- (276) Kosteljanetz M. CSF dynamics and pressure-volume relationships in communicating hydrocephalus. *J Neurosurg* 1986 Jan;64(1):45-52.
- (277) Kasprowicz M, Czosnyka Z, Czosnyka M, Momjian S, Juniewicz H, Pickard JD. Slight elevation of baseline intracranial pressure after fluid infusion into CSF space in patients with hydrocephalus. *Neurol Res* 2004 Sep;26(6):628-31.
- (278) Caire F, Moreau JJ. [Method and results of lumbar infusion test in normal pressure hydrocephalus: review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)* 2010 May;166(5):494-501.
- (279) Borgesen SE, Gjerris F, Srensen SC. The resistance to cerebrospinal fluid absorption in humans. A method of evaluation by lumbo-ventricular perfusion, with particular reference to normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 1978 Jan;57(1):88-96.
- (280) Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 1. Method of constant pressure CSF infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977 Feb;40(2):105-19.
- (281) Gjerris F, Soelberg SP, Vorstrup S, Paulson OB. Intracranial pressure, conductance to cerebrospinal fluid outflow, and cerebral blood flow in patients with benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Ann Neurol* 1985 Feb;17(2):158-62.
- (282) Borgesen SE, Albeck MJ, Gjerris F, Czosnyka M, Laniewski P. Computerized infusion test compared to steady pressure

- constant infusion test in measurement of resistance to CSF outflow. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;119(1-4):12-6.
- (283) Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D. Diagnostic in normal pressure hydrocephalus: A mathematical model for determination of the ICP-dependent resistance and compliance. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141(9):941-7.
- (284) Jurkiewicz J, Czernicki Z, Berdyga J, Uchman G. [Three-phase infusion test]. *Neurol Neurochir Pol* 1994 May;28(3):363-9.
- (285) Czosnyka M, Czosnyka Z, Momjian S, Pickard JD. Cerebrospinal fluid dynamics. *Physiol Meas* 2004 Oct;25(5):R51-R76.
- (286) Sullivan HG, Miller JD, Griffith RL, III, Carter W, Jr., Rucker S. Bolus versus steady-state infusion for determination of CSF outflow resistance. *Ann Neurol* 1979 Mar;5(3):228-38.
- (287) Kosteljanetz M. Resistance to outflow of cerebrospinal fluid determined by bolus injection technique and constant rate steady state infusion in humans. *Neurosurgery* 1985 Mar;16(3):336-40.
- (288) Czosnyka Z, Owler B, Keong N, Santarius T, Baledent O, Pickard JD, et al. Impact of duration of symptoms on CSF dynamics in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 2011 Jun;123(6):414-8.
- (289) Eklund A, Smielewski P, Chambers I, Alperin N, Malm J, Czosnyka M, et al. Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance. *Med Biol Eng Comput* 2007 Aug;45(8):719-35.
- (290) Eide PK, Brean A. Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010;7:5.
- (291) Kim DJ, Kim H, Kim YT, Yoon BC, Czosnyka Z, Park KW, et al. Thresholds of resistance to CSF outflow in predicting shunt responsiveness. *Neurol Res* 2015 Apr;37(4):332-40.
- (292) Eide PK, Brean A. Intracranial pulse pressure amplitude levels determined during preoperative assessment of subjects with

- possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 Nov;148(11):1151-6.
- (293) Czosnyka M, Wollk-Laniewski P, Batorski L, Zaworski W. Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;93(3-4):140-5.
- (294) Behrens A, Lenfeldt N, Qvarlander S, Koskinen LO, Malm J, Eklund A. Are intracranial pressure wave amplitudes measurable through lumbar puncture? *Acta Neurol Scand* 2013 Apr;127(4):233-41.
- (295) Weerakkody RA, Czosnyka M, Schuhmann MU, Schmidt E, Keong N, Santarius T, et al. Clinical assessment of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus. Guide to interpretation based on observational study. *Acta Neurol Scand* 2011 Aug;124(2):85-98.
- (296) Szewczykowski J, Sliwka S, Kunicki A, Dytko P, Korsak-Sliwka J. A fast method of estimating the elastance of the intracranial system. *J Neurosurg* 1977 Jul;47(1):19-26.
- (297) Anile C, De BP, Albanese A, Di CA, Mangiola A, Petrella G, et al. Selection of patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus for shunt placement: a single-institution experience. *J Neurosurg* 2010 Jul;113(1):64-73.
- (298) Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, Rigamonti D. Cerebrospinal fluid drainage and dynamics in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2009 May;64(5):919-25.
- (299) Eide PK, Sorteberg W. Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery* 2010 Jan;66(1):80-91.
- (300) Raftopoulos C, Deleval J, Chaskis C, Leonard A, Cantraine F, Desmyttere F, et al. Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prospective study. *Neurosurgery* 1994 Sep;35(3):397-404.
- (301) Poca MA, Mataro M, del Mar MM, Arikan F, Junque 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.
- (302) Stephensen H, Andersson N, Eklund A, Malm J, Tisell M, Wikkelso C. Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Jul;76(7):965-70.
- (303) Marmarou A, Black P, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to date. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:237-40.
- (304) Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960;36(149):1-193.
- (305) Krauss JK, Droste DW, Bohus M, Regel JP, Scheremet R, Riemann D, et al. The relation of intracranial pressure B-waves to different sleep stages in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;136(3-4):195-203.
- (306) Pfisterer WK, Aboul-Enein F, Gebhart E, Graf M, Aichholzer M, Muhlbauer M. Continuous intraventricular pressure monitoring for diagnosis of normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2007 Oct;149(10):983-90.
- (307) Czosnyka M, Czosnyka Z, Keong N, Lavinio A, Smielewski P, Momjian S, et al. Pulse pressure waveform in hydrocephalus: what it is and what it isn't. *Neurosurg Focus* 2007;22(4):E2.
- (308) Esmonde T, Cooke S. Shunting for normal pressure hydrocephalus (NPH). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003157.
- (309) Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Conservative versus surgical management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prospective double-blind randomized controlled trial: study protocol. *Acta Neurochir Suppl* 2012;113:21-3.
- (310) Kiefer M, Eymann R. Huge thrombosis as a consequence of VA-shunts. *Acta Neurochir Suppl* 2010;106:95-9.

- (311) Vernet O, Rilliet B. Late complications of ventriculoatrial or ventriculoperitoneal shunts. *Lancet* 2001 Nov 10;358(9293):1569-70.
- (312) McGovern RA, Kelly KM, Chan AK, Morrissey NJ, McKhann GM. Should ventriculoatrial shunting be the procedure of choice for normal-pressure hydrocephalus? *J Neurosurg* 2014 Jun;120(6):1458-64.
- (313) Bloch O, McDermott MW. Lumboperitoneal shunts for the treatment of normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2012 Aug;19(8):1107-11.
- (314) Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Sugano H, Akiba C, Domon N, et al. Use of External Lumbar Cerebrospinal Fluid Drainage and Lumboperitoneal Shunts with Strata NSC Valves in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Single-Center Experience. *World Neurosurg* 2014 Aug 6.
- (315) Zemack G, Romner B. Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery* 2008 Feb;62 Suppl 2:677-87.
- (316) Lemcke J, Meier U. Improved outcome in shunted iNPH with a combination of a Codman Hakim programmable valve and an Aesculap-Miethke ShuntAssistant. *Cent Eur Neurosurg* 2010 Aug;71(3):113-6.
- (317) Lavinio A, Harding S, Van Der Boogaard F, Czosnyka M, Smielewski P, Richards HK, et al. Magnetic field interactions in adjustable hydrocephalus shunts. *J Neurosurg Pediatr* 2008 Sep;2(3):222-8.
- (318) Meier U, Kiefer M, Neumann U, Lemcke J. On the optimal opening pressure of hydrostatic valves in cases of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective randomized study with 123 patients. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:358-63.
- (319) Meier U, Lemcke J, Al-Zain F. Course of disease in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a follow-up study 3, 4 and 5 years following shunt implantation. *Acta Neurochir Suppl* 2008;102:125-7.

- (320) Golz L, Lemcke J, Meier U. Indications for valve-pressure adjustments of gravitational assisted valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Surg Neurol Int* 2013;4:140.
- (321) Lemcke J, Meier U, Muller C, Fritsch M, Eymann R, Kiefer M, et al. Is it possible to minimize overdrainage complications with gravitational units in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus? Protocol of the randomized controlled SVASONA Trial (ISRCTN51046698). *Acta Neurochir Suppl* 2010;106:113-5.
- (322) Lemcke J, Meier U, Muller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, et al. Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Aug;84(8):850-7.
- (323) Klinge P, Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Black PM. Outcome of shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the value of outcome assessment in shunted patients. *Neurosurgery* 2005 Sep;57(3 Suppl):S40-S52.
- (324) Savolainen S, Hurskainen H, Paljarvi L, Alafuzoff I, Vapalahti M. Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 Jun;144(6):515-23.
- (325) Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2013 Oct;155(10):1977-80.
- (326) Bergsneider M, Black PM, Klinge P, Marmarou A, Relkin N. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005 Sep;57(3 Suppl):S29-S39.
- (327) Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001 Nov;49(5):1166-84.
- (328) Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Kato T. Subclinical declines in the verbal fluency and motor regulation

- of patients with AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic NPH on MRI): a case-controlled study. *Intern Med* 2013;52(15):1687-90.
- (329) Poca MA, Solana E, Martinez-Ricarte FR, Romero M, Gandara D, Sahuquillo J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of a prospective cohort of 236 shunted patients. *Acta Neurochir Suppl* 2012;114:247-53.
- (330) Kahlon B, Sjunnesson J, Rehncrona S. Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2007 Feb;60(2):327-32.
- (331) Pujari S, Kharkar S, Metellus P, Shuck J, Williams MA, Rigamonti D. Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Nov;79(11):1282-6.
- (332) Golz L, Ruppert FH, Meier U, Lemcke J. Outcome of modern shunt therapy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus 6 years postoperatively. *J Neurosurg* 2014 Oct;121(4):771-5.
- (333) Koivisto AM, Alafuzoff I, Savolainen S, Sutela A, Rummukainen J, Kurki M, et al. Poor cognitive outcome in shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2013 Jan;72(1):1-8.
- (334) Andren K, Wikkelso C, Tisell M, Hellstrom P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 Jul;85(7):806-10.
- (335) Mitchell P, Mathew B. Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 1999 Aug;13(4):382-5.
- (336) Greitz D. Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2007 May;23(5):487-9.
- (337) Gangemi M, Maiuri F, Naddeo M, Godano U, Mascari C, Broggi G, et al. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study. *Neurosurgery* 2008 Jul;63(1):62-7.



- (338) Gangemi M, Maiuri F, Buonamassa S, Colella G, de DE. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2004 Jul;55(1):129-34.
- (339) Longatti PL, Fiorindi A, Martinuzzi A. Failure of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Minim Invasive Neurosurg* 2004 Dec;47(6):342-5.
- (340) Edwards R, Bunnage M, O'Brien D. Results of a prospective, randomised, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of endoscopic choroid plexus coagulation with third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. presented at the IFNE Interim Meeting, Tokyo. Dec. 12–13, 2011. 2011.

Ref Type: Personal Communication

- (341) Pinto FC, Saad F, Oliveira MF, Pereira RM, Miranda FL, Tornai JB, et al. Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial. *Neurosurgery* 2013 May;72(5):845-53.
- (342) Chan AK, McGovern RA, Zacharia BE, Mikell CB, Bruce SS, Sheehy JP, et al. Inferior short-term safety profile of endoscopic third ventriculostomy compared with ventriculoperitoneal shunt placement for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a population-based study. *Neurosurgery* 2013 Dec;73(6):951-60.
- (343) Stein SC, Burnett MG, Sonnad SS. Shunts in normal-pressure hydrocephalus: do we place too many or too few? *J Neurosurg* 2006 Dec;105(6):815-22.
- (344) Cordero TN, Roman Cutillas AM, Jorques Infante AM, Olivares GG, Saura Rojas JE, Ianez VB, et al. [Adult chronic idiopathic hydrocephalus-diagnosis, treatment and evolution. Prospective study]. *Neurocirugia (Astur)* 2013 May;24(3):93-101.
- (345) Bradley WG, Jr., Kortman KE, Burgoyne B. Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images. *Radiology* 1986 Jun;159(3):611-6.

- (346) Naidich TP, Blum JT, Firestone MI. The parasagittal line: an anatomic landmark for axial imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 May;22(5):885-95.
- (347) Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006 Jul 1;31(3):1116-28.
- (348) Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol* 2006 Apr 1;163(7):670-5.
- (349) Szczeppek E, Czerwosz L, Nowinski K, Jurkiewicz J, Czernicki Z. Evaluation of Volumetric Changes in Differential Diagnosis of Brain Atrophy and Active Hydrocephalus. *Adv Exp Med Biol* 2014 Oct 14.
- (350) Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS* 2014;11(1):26.
- (351) Johnston M, Papaiconomou C. Cerebrospinal fluid transport: a lymphatic perspective. *News Physiol Sci* 2002 Dec;17:227-30.
- (352) Pollay M. Overview of the CSF dual outflow system. *Acta Neurochir Suppl* 2012;113:47-50.
- (353) Edsbagge M, Tisell M, Jacobsson L, Wikkelso C. Spinal CSF absorption in healthy individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004 Dec;287(6):R1450-R1455.
- (354) Pollay M, Harper DJ. Antisiphon devices and normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 1996 Dec;85(6):1192-3.
- (355) Boulton M, Flessner M, Armstrong D, Hay J, Johnston M. Determination of volumetric cerebrospinal fluid absorption into extracranial lymphatics in sheep. *Am J Physiol* 1998 Jan;274(1 Pt 2):R88-R96.
- (356) Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer JA, et al. Does CSF outflow resistance predict the response to shunting in patients with normal pressure hydrocephalus? *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:331-3.

- (357) Burnett MG, Sonnad SS, Stein SC. Screening tests for normal-pressure hydrocephalus: sensitivity, specificity, and cost. *J Neurosurg* 2006 Dec;105(6):823-9.
- (358) Anderson RC, Grant JJ, de la Paz R, Frucht S, Goodman RR. Volumetric measurements in the detection of reduced ventricular volume in patients with normal-pressure hydrocephalus whose clinical condition improved after ventriculoperitoneal shunt placement. *J Neurosurg* 2002 Jul;97(1):73-9.



# *INDICE DE FIGURAS*



FIGURA 1. MEDIDA DEL ÁNGULO CALLOSO A NIVEL DE LA COMISURA POSTERIOR. ....	50
FIGURA 2. HIDROCEFALIA CON DESPROPORCIÓN DEL ESPACIO SUBARACNOIDEO (DESH), NÓTESE LA DILATACIÓN DE LAS CISURAS DE SILVIO Y LA ESCASEZ DE ESPACIO SUBARACNOIDEO EN REGIONES ALTAS Y MEDIALES. ....	52
FIGURA 3. SIGNO DEL SURCO CINGULAR, OBSÉRVESE LA COMPRESIÓN DE LA MITAD POSTERIOR, RESPECTO A LA MITAD ANTERIOR MÁS DILATADA. ....	54
FIGURA 4. EJEMPLO EN NUESTRA SERIE DE LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA PROFUNDA Y PERIVENTRICULARES. ....	56
FIGURA 5. SIGNO DEL VACÍO DE FLUJO EN EL ACUEDUCTO DE SILVIO. OBSÉRVESE LA BAJA SEÑAL EN DICHA ESTRUCTURA. ....	58
FIGURA 6. REGISTRO OBTENIDO DURANTE UN TEST DE INFUSIÓN LUMBAR A RITMO CONSTANTE DE 1,6 ML/MIN. EN ROJO LA PRESIÓN INTRACRANEAL MEDIA, EN AZUL LA SISTÓLICA Y EN AMARILLO LA DIASTÓLICA. LAS ESPIGAS INFERIORES EN ESTA ÚLTIMA SON UN ARTEFACTO DE LA BOMBA DE INFUSIÓN. PB=PRESIÓN BASAL, PM=PRESIÓN MESETA. ....	67
FIGURA 7. ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO .....	85
FIGURA 8. SELECCIÓN DEL VOLUMEN INTRACRANEAL DE INTERÉS EN EL PLANO SAGITAL, ENTRE EL FORAMEN DE MONRO Y EL LÍMITE POSTERIOR DEL CUERPO CALLOSO. ....	88
FIGURA 9. SELECCIÓN DEL VOLUMEN INTRACRANEAL DE INTERÉS EN EL PLANO CORONAL, ENTRE AMBAS LÍNEAS PARASAGITALES, A NIVEL DE LOS SURCOS FRONTALES SUPERIORES EN ESTE CORTE. ....	89
FIGURA 10. IDENTIFICACIÓN DE LA LÍNEA PARASAGITAL (ROJO), QUE UNE EL SURCO FRONTAL SUPERIOR (SFS) Y EL SURCO INTRAOCCIPITAL (SIO). OBSÉRVESE EN LA IMAGEN DE LA DERECHA CÓMO DICHA LÍNEA CRUZA EL SURCO CENTRAL A NIVEL DE LA INDENTACIÓN CORRESPONDIENTE A LA ZONA MOTORA DE LA MANO (FLECHA). ....	90
FIGURA 11. MEDICIÓN DEL TAMAÑO DE LAS ASTAS TEMPORALES MEDIANTE EL PROGRAMA RADIANT DICOM VIEWER. ....	91
FIGURA 12. SEGMENTACIÓN MANUAL DE LOS VENTRÍCULOS EN ITK-SNAP. ....	93
FIGURA 13. SEGMENTACIÓN DE LOS TRES COMPARTIMENTOS CON ITK-SNAP: ESPACIO SUBARACNOIDEO DE CONVEXIDAD ALTA Y MEDIAL (AZUL), CISURAS DE SILVIO (VERDE) Y SISTEMA VENTRICULAR (ROJO). ....	93
FIGURA 14. SEGMENTACIÓN MANUAL DEL VOLUMEN INTRACRANEAL DE INTERÉS (AMARILLO). .	94
FIGURA 15. REPRESENTACIÓN 3D DE LA SEGMENTACIÓN COMPLETA, EN UNA VISIÓN ANTERIOR ALGO ROTADA. ....	95

FIGURA 16. REPRESENTACIÓN 3D DE LA MISMA SEGMENTACIÓN DE LA FIGURA 14, EN UNA VISIÓN POSTERIOR ALGO ROTADA.....	95
FIGURA 17. INFORMACIÓN PROPORCIONADA POR ITK-SNAP DE LOS VOLÚMENES OBTENIDOS AL FINALIZAR LA SEGMENTACIÓN DE LOS TRES COMPARTIMENTOS. ....	96
FIGURA 18. MÉTODO DE INFUSIÓN-REGISTRO LUMBAR. EL PACIENTE ESTÁ COLOCADO EN DECÚBITO LATERAL IZQUIERDO. POR LA CONEXIÓN DERECHA DE LA LLAVE DE TRES VÍAS BLANCA SE EFECTÚA LA INFUSIÓN Y POR LA AXIAL EL REGISTRO, EN ESTE CASO MEDIANTE UN SENSOR DE TIPO VENTRICULAR CAMINO Y EL PROGRAMA NEUROPICTURE. ....	98
FIGURA 19. MATERIAL EMPLEADO EN EL TEST DE INFUSIÓN MEDIANTE TRANSDUCTOR ARTERIAL: AGUJA LUMBAR 19G (1), LLAVE DE TRES VÍAS (2) Y TRANSDUCTOR DE PRESIÓN ARTERIAL (3).....	98
FIGURA 20. CURVA DE PRESIÓN OBTENIDA DURANTE EL TEST DE INFUSIÓN, VISUALIZADA EN EL MONITOR DE ANESTESIA. SE OBSERVA EL RÁPIDO ASCENSO INICIAL Y LA ESTABILIZACIÓN POSTERIOR EN UNA NUEVA PRESIÓN DE EQUILIBRIO O MESETA. ....	99
FIGURA 21. MATERIAL EMPLEADO PARA EL REGISTRO MEDIANTE EL PROGRAMA NEUROPICTURE. AGUJA LUMBAR 19G (1), LLAVE DE TRES VÍAS (2), TUBULADURA PARA MANTENER LA FIBRA DEL SENSOR EN UNA COLUMNA DE AGUA (3), KIT DE SENSOR VENTRICULAR CAMINO (4). ....	100
FIGURA 22. REGISTRO CON EL PROGRAMA NEUROPICTURE, MEDIANTE UN ORDENADOR PORTÁTIL CONECTADO A LA CONSOLA CAMINO MEDIANTE UN CABLE RS232-USB. ....	100
FIGURA 23. INFORME GENERADO POR EL PROGRAMA NEUROPICTURE, TRAS COMPLETAR EL TEST DE INFUSIÓN LUMBAR. ENTRE LAS LÍNEAS ROJAS ESTÁ LA ZONA MESETA ESCOGIDA POR EL USUARIO. ....	101
FIGURA 24. COEXISTENCIA DE SÍNTOMAS DE LA TRIADA CLÁSICA EN LA SERIE. ....	109
FIGURA 25. COMPARACIÓN ENTRE LOS VALORES DE LA ESCALA NPH PRE Y POSTOPERATORIA	114
FIGURA 26. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN PARA ROUT Y ESACAM NORMALIZADO .....	115
FIGURA 27. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN PARA ROUT Y CISURA DE SILVIO/ESACAM.....	117
FIGURA 28. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN PARA ROUT Y VV/ESACAM.....	117
FIGURA 29. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN PARA ROUT Y VV/CISURA DE SILVIO.....	118
FIGURA 30. RECTA DE REGRESIÓN PARA ESACAM NORMALIZADO. ....	119
FIGURA 31. RECTA DE REGRESIÓN PARA CISURA DE SILVIO/ESACAM.....	119
FIGURA 32. RECTA DE REGRESIÓN PARA VV/ESACAM.....	120



FIGURA 33. REPRESENTACIÓN DE LAS CURVAS ROC PARA LAS TRES VARIABLES MÁS CORRELACIONADAS CON ROUT. ....	121
FIGURA 34. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PARA LOS POSIBLES PUNTOS DE CORTE DE LA VARIABLE ESACAM NORMALIZADO.....	122
FIGURA 35. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PARA LOS POSIBLES PUNTOS DE CORTE DE LA VARIABLE CISURA DE SILVIO/ESACAM. ....	123
FIGURA 36. REPRESENTACIÓN DEL EFECTO DE SELECCIONAR 0,017 COMO PUNTO DE CORTE ÓPTIMO PARA ESACAM NORMALIZADO. ABAJO IZQUIERDA FALSOS POSITIVOS, ARRIBA DERECHA FALSOS NEGATIVOS. ....	124
FIGURA 37. REPRESENTACIÓN DEL EFECTO DE SELECCIONAR 1,12 COMO PUNTO DE CORTE ÓPTIMO PARA CISURA DE SILVIO/ESACAM. ARRIBA IZQUIERDA FALSOS POSITIVOS, ABAJO DERECHA FALSOS NEGATIVOS. ....	124
FIGURA 38. REPRESENTACIÓN DEL EFECTO DE SELECCIONAR 0,01 COMO PUNTO DE CORTE PARA ESACAM NORMALIZADO. ABAJO IZQUIERDA FALSOS POSITIVOS (0), ARRIBA DERECHA FALSOS NEGATIVOS.....	125
FIGURA 39. REPRESENTACIÓN DEL EFECTO DE SELECCIONAR 2,08 COMO PUNTO DE CORTE PARA CISURA DE SILVIO/ESACAM. ARRIBA IZQUIERDA FALSOS POSITIVOS (0), ABAJO DERECHA FALSOS NEGATIVOS.....	126
FIGURA 40. RECONSTRUCCIÓN 3D DE LA SEGMENTACIÓN EN UN PACIENTE CON ROUT= 21 Y UN COCIENTE CISURA SILVIO/ESACAM= 2,97. NÓTESE EL ESCASO ESPACIO SUBARACNOIDEO DE CONVEXIDAD ALTA Y EL GRAN VOLUMEN DE LAS CISURAS DE SILVIO, ASÍ COMO EL ÁNGULO CALLOSO AGUDO (56º). PUEDE COMPARARSE CON LA SIGUIENTE FIGURA.....	136
FIGURA 41. RECONSTRUCCIÓN 3D EN UN PACIENTE CON ROUT=8,5 Y UN COCIENTE CISURA SILVIO/ESACAM DE 0,4. ANGULO CALLOSO DE 130º. RESPECTO A LA FIGURA PREVIA, EXISTE MAYOR ESPACIO SUBARACNOIDEO DE CONVEXIDAD ALTA Y UNAS CISURAS DE SILVIO DE MENOR VOLUMEN. ....	137
FIGURA 42. NUEVO ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO PROPUESTO .....	147



# ***INDICE DE TABLAS***



TABLA 1. GUÍAS AMERICANAS I.....	29
TABLA 2. GUÍAS AMERICANAS II.....	30
TABLA 3. GUÍAS AMERICANAS III.....	31
TABLA 4. ESCALA DE STEIN Y LANGFITT .....	37
TABLA 5. ESCALA MODIFICADA DE RANKIN.....	37
TABLA 6. ESCALA DE BLACK .....	38
TABLA 7. ESCALA DE SAHUQUILLO.....	38
TABLA 8. ESCALA DE KIEFER.....	39
TABLA 9. ESCALA DE KRAUSS.....	39
TABLA 10. INDICE DE KIEFER.....	40
TABLA 11. ESCALA NPH DE JAPÓN.....	41
TABLA 12. ESCALA DE PAÍSES BAJOS.....	42
TABLA 13. ESCALA NPH DE OWLER.....	43
TABLA 14. ESCALA NPH DE EIDE.....	43
TABLA 15. ESCALA INPHGS.....	44
TABLA 16. VOLUMEN VENTRICULAR EN SANOS .....	46
TABLA 17. VOLUMEN VENTRICULAR EN HPNI .....	47
TABLA 18. ESCALA NPH DE SAHUQUILLO .....	84
TABLA 19. PRUEBAS DE NORMALIDAD .....	104
TABLA 20. ANÁLISIS DE LAS PUNTUACIONES PRE Y POSTOPERATORIAS DE LA ESCALA NPH ....	113
TABLA 21. CORRELACIÓN DE VALORES NORMALIZADOS Y ROUT .....	115
TABLA 22. CORRELACIÓN DE COCIENTES Y ROUT.....	116
TABLA 23. VALORES DE ÁREA BAJO LA CURVA PARA LAS MISMAS TRES VARIABLES .....	121
TABLA 24. CORRELACIÓN CON ÁNGULO CALLOSO Y ASTAS TEMPORALES .....	127
TABLA 25. RELACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE LAS VARIABLES VOLUMÉTRICAS .....	128
TABLA 26. ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE PARA LA TABLA 25 .....	129
TABLA 27. PUNTOS DE CORTE OPTIMIZADOS PARA UN MÁXIMO ÍNDICE DE YODEN .....	140
TABLA 28. RESULTADO PARA EL PUNTO DE CORTE DE ESPECIFICIDAD 100% DE ESACAM NORMALIZADO .....	140
TABLA 29. RESULTADO PARA EL PUNTO DE CORTE DE ESPECIFICIDAD 100% DE CISURA SILVIO/ESACAM .....	141



***INDICE DE  
ABREVIATURAS***





- **AC:** ángulo calloso.
- **ADC:** apparent diffusion coefficient. Acrónimo inglés para coeficiente de difusión aparente.
- **Am-HPNi:** guías americanas para el diagnóstico y tratamiento de la hidrocefalia de presión normal idiopática.
- **AMP:** amplitud de pulso de la presión intracraneal.
- **AUC:** area under curve. Acrónimo inglés para área bajo la curva.
- **DESH:** disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus. Acrónimo inglés para hidrocefalia con aumento desproporcionado del espacio subaracnoideo.
- **DLE:** drenaje lumbar externo.
- **DLP:** derivación lumbo-peritoneal.
- **DTI:** acrónimo inglés para imagen por tensor de difusión.
- **DVA:** derivación ventrículo-atrial.
- **DVP:** derivación ventrículo-peritoneal.
- **ESACAM:** espacio subaracnoideo de convexidad alta y medial.
- **FA:** fractional anisotropy. Acrónimo inglés para anisotropía fraccional.
- **FSC:** flujo sanguíneo cerebral.
- **HPN:** hidrocefalia de presión normal.
- **HPNi:** hidrocefalia de presión normal idiopática.
- **HPV:** hiperintensidades periventriculares.
- **HSBP:** hiperintensidades de sustancia blanca profunda.
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo.
- **MD:** mean diffusivity. Acrónimo inglés para difusividad media.
- **Pb:** presión basal pre-infusión.
- **PET:** positron emission tomography. Acrónimo inglés para tomografía por emisión de positrones.
- **PIC:** presión intracraneal.
- **PLE:** punción lumbar evacuadora.
- **Pm:** presión meseta.
- **PPC:** presión de perfusión cerebral.

- **PVI:** pression-volume index. Acrónimo inglés para curva presión volumen.
- **RM:** resonancia magnética.
- **ROC:** receiver operating characteristic. Acrónimo inglés para característica operativa del receptor.
- **Rout:** resistencia de salida del líquido cefalorraquídeo.
- **SFS:** surco frontal superior.
- **SIO:** surco intraoccipital.
- **SPECT:** single photon emission computed tomography. Acrónimo inglés para tomografía computada de emisión de fotón único.
- **T:** Tesla.
- **TC:** tomografía computerizada.
- **VIC:** volumen intracraneal.
- **VPN:** valor predictivo negativo.
- **VPP:** valor predictivo positivo.
- **VV:** volumen ventricular.