



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE PERFUSIÓN CEREBRAL Y DINÁMICA DE
FLUJO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES OPERADOS POR
HIDROCEFALIA NORMOTENSA CON VÁLVULA DE PRESIÓN PROGRAMABLE

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. TALIA SÁNCHEZ GARZÓN

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

NEUROCIRUGÍA

ASESOR:

DR BAYRON ALEXANDER SANDOVAL BONILLA

NEUROCIRUJANO ADSCRITO AL MÓDULO DE NEUROCIRUGÍA EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TITULO

**“ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE PERFUSIÓN CEREBRAL Y DINÁMICA DE
FLUJO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES OPERADOS POR
HIDROCEFALIA NORMOTENSA CON VÁLVULA DE PRESIÓN PROGRAMABLE”**

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DR. BLAS E. LOPEZ FELIX

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROCIRUGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DR. BAYRON A. SANDOVAL BONILLA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SXXI

TITULO

**"ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE PERFUSIÓN CEREBRAL Y DINÁMICA DE
FLUJO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES OPERADOS POR
HIDROCEFALIA NORMOTENSA CON VÁLVULA DE PRESIÓN PROGRAMABLE"**



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DR. BLAS E. LOPEZ FELIX

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROCIRUGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DR. BAYRON A. SANDOVAL BONILLA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SXXI

DEDICATORIAS

“La permanencia, perseverancia y persistencia a pesar de todos los obstáculos, desalientos e imposibilidades: es eso lo que distingue las almas fuertes de las débiles”

ÍNDICE

1. RESUMEN:	7
2. MARCO TEORICO:	10
• INTRODUCCION:.....	10
• CONSIDERACIONES ANATOMICAS	10
• EPIDEMIOLOGIA	12
• ETIOPATOGENIA.....	13
• SINTOMATOLOGIA	14
• TRATAMIENTO QUIRURGICO	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	17
4. JUSTIFICACIÓN.....	18
5. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	19
6. OBJETIVOS.....	20
• GENERAL	20
• ESPECIFICOS	20
7. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	21
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
• DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	22
• UNIVERSO DE TRABAJO.....	22
• CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
• VARIABLES	23
• DESCRIPCIÓN GENERAL.....	24
• ANÁLISIS ESTADISTICO.....	25
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	26
10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:	28

10. RESULTADOS.....	29
11. DISCUSIÓN	33
12. CONCLUSIÓN.....	33
13. ANEXOS	35
14. BIBLIOGRAFIA.....	37

1. RESUMEN

Antecedentes: El diagnóstico de sospecha de hidrocefalia normotensa se sustenta en la información clínica, exploración neurológica e imagenología, se considera una causa de demencia curable, las exploraciones complementarias para confirmar el diagnóstico temprano ayudan a retrasar el deterioro cognitivo, presentando una mejoría notable posterior al tratamiento quirúrgico. Hasta el momento se ha estudiado muy poco sobre el impacto del cambio de dinámica de flujo del líquido cefalorraquídeo y la circulación cerebral en esta enfermedad traducido en la mejoría cognitiva postquirúrgica, por lo cual pretendemos estudiar si existe modificación de estos parámetros con el tratamiento quirúrgico.

Objetivo: Identificar la circulación y perfusión cerebral de líquido cefalorraquídeo, traducida como el estado cognitivo preoperatorio y postoperatorio en pacientes con hidrocefalia normotensa sometidos a derivación ventricular interna en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio prospectivo transversal, mediante la valoración neuropsicológica y por resonancia magnética de pacientes con hidrocefalia normotensa que se intervinieron durante el periodo mayo 2019 y julio 2019. Fueron incluidos todos aquellos con diagnóstico específico, historia clínica completa, nota de ingreso hospitalario, valoración neuropsicológica en el prequirúrgico, postquirúrgico inmediato, descripción detallada de la técnica quirúrgica, así como de sus complicaciones tempranas.

Resultados: Se obtuvo una población donde 60% fueron mujeres y 40% hombres con una media de edad de 67 años, el tiempo promedio de evolución del inicio de la sintomatología a la realización de la cirugía fue de 2 años, Se observaron diferencias significativas en la evocación inmediata y diferida libre y con ayudas pre y post tratamiento, hasta en un 80%. Los pacientes de hidrocefalia normotensa operados, tuvieron una mayor aceleración del flujo de líquido cefalorraquídeo y redistribución en la perfusión cerebral en comparación con los estudios preoperatorios, esto evidenciado por la mejoría en memoria verbal ($p < 0.001$).

Discusión: Detectar la presencia de triada de Hakim, en pacientes con corto tiempo de evolución, así como correlación con estudios imagenológicos proveen una herramienta invaluable inicialmente para demostrar la presencia de hidrocefalia normotensa, así como

la idoneidad del tratamiento quirúrgico empleado en razón de una mejoría cuantitativa de la cognición de los pacientes

Conclusiones: La mejoría de los pacientes con hidrocefalia normotensa puede existir si se realiza un tratamiento quirúrgico temprano, por lo que dirigirse eficazmente a estos pacientes puede reducir significativamente el deterioro cognitivo y la dependencia de física y económica de los mismos.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
Apellido paterno	Sánchez
Apellido materno	Garzón
Nombre	Talia
Teléfono	2721283316
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Correo	mdtaliagarzon@gmail.com
No. De cuenta	515232578
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno:	Sandoval
Apellido materno:	Bonilla
Nombre:	Bayron Alexander
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	Estudio De Casos Y Controles De Perfusión Cerebral Y Dinámica De Flujo De Líquido Cefalorraquídeo En Pacientes Operados Por Hidrocefalia Normotensa Con Válvula De Presión Programable
Número de páginas	39
Año	2020
Número de registro	

2. MARCO TEORICO.

La hidrocefalia de presión normal (NPH) se describió por primera vez Hace 40 años por Adams en pacientes con clínica típica de tríada de ataxia, incontinencia y demencia que también los incluye la dilatación de la talla ventricular pero las presiones normales del líquido cefalorraquídeo.

Para tener un adecuado diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad se debe basar en una comprensión adecuada de la fisiopatología subyacente, la cual presenta muchos cambios fisiológicos siendo la dilatación ventricular la más obvia.

Otros cambios observados son un aumento en la resistencia a la reabsorción de líquido cefalorraquídeo, una alteración en el sitio de reabsorción de líquido cefalorraquídeo, flujo hiperdinámico del acueducto, presión normal del líquido cefalorraquídeo, pero aumento de la presión del pulso del líquido cefalorraquídeo y una reducción global del flujo sanguíneo cerebral. ^{1,2}

El diagnóstico de sospecha de hidrocefalia normotensa se sustenta en la información clínica, exploración neurológica y neuroimagenología, en la actualidad las exploraciones complementarias para confirmar el diagnóstico ayudan a retrasar el deterioro cognitivo, y con esto se obtiene mayor mejoría posterior al tratamiento quirúrgico. El tratamiento de elección constituye en realizar un sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo, ya sea una derivación ventriculoperitoneal o ventriculoatrial ⁽³⁾.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El LCR se forma mayoritariamente en los plexos coroideos. Aproximadamente dos terceras partes de este se forman por secreción a partir de estos plexos coroideos.

Sin embargo, se ha demostrado que existen otras fuentes de producción de líquido cefalorraquídeo. El líquido restante se secreta por las superficies endimarias de los

ventrículos y las membranas aracnoideas; mientras que una pequeña parte del líquido cefalorraquídeo procede del propio encéfalo a través de los espacios perivasculares que rodean a los vasos sanguíneos cerebrales ^{3,4}.

La formación de líquido cefalorraquídeo está sujeta a un ritmo circadiano, siendo máxima de madrugada y mínima por la tarde.

El líquido cefalorraquídeo formado en los ventrículos laterales pasa al III ventrículo a través de los agujeros de Monro. Posteriormente fluye hacia el IV ventrículo a través del acueducto de Silvio. Desde allí se comunica a través de tres orificios situados en el suelo del IV ventrículo (agujeros de Luschka y de Magendie) hacia las cisternas magna y pontocerebelosa respectivamente, para distribuirse por todo el espacio subaracnoideo.

La aracnoides emite unas prolongaciones mamelonadas hacia los senos venosos, especialmente al seno venoso longitudinal superior, llamadas vellosidades aracnoideas (o granulaciones de Paccioni). Estas formaciones entran en contacto con el torrente sanguíneo y se encargan de la absorción de una importante proporción del LCR. No todo el líquido se reabsorbe de este modo, sino que cierta cantidad de LCR se elimina a través de la pared de los capilares del SNC y la piamadre ⁴.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es uno de los tres principales elementos que contiene el cráneo y contribuye con 10% del volumen intracraneal. La capacidad total de la cavidad cerebroespinal en el adulto es de 1,600 a 1,700 ml^{1,2}. El volumen de LCR varía de 50 a 70 ml en lactantes, hasta 75 a 270 ml en el adulto³⁻⁷ dividido entre el sistema ventricular (25%), canal espinal (20 a 50%) y espacio subaracnoideo (25 a 55%). Por su parte, el volumen del fluido en el intersticio cerebral se estima en 100 a 300 ml. El volumen del LCR no es constante, pero sufre variaciones por diferentes motivos; puede reducirse por cambios fisiológicos en hiperventilación o compresión abdominal, en 10 y 28%, respectivamente. Por

otro lado, el volumen de sangre dentro de la cavidad craneal se estima en 75 a 150 ml, volumen que puede ser igual o menor al LCR. Respecto a sus funciones, el LCR ejerce efecto protector tanto al cerebro como a la médula espinal, ya que mantiene a la masa encefálica en suspensión para disminuir su peso de 1,400 en el aire a 50 g cuando está suspendida. Además, realiza funciones de nutrición y transporte de sustancias del metabolismo cerebral

La tasa de formación del LCR es de 0.35 a 0.40 ml/min, que equivale a 20 ml/h o 500 a 650 ml/día^{2-4,6,7}. Esta velocidad permite reponer el volumen total de LCR 4 veces al día⁷, su recambio total ocurre en 5 a 7 hs^{2,4}. Los plexos coroideos pueden producir LCR a una tasa de 0.21 ml/min/g tejido, la que es mayor a la de cualquier otro epitelio secretor⁵.

Condiciones patológicas

La acumulación de LCR en los espacios ventriculares recibe el nombre de hidrocefalia. Este trastorno se divide en hidrocefalia comunicante y no comunicante.

En la hidrocefalia comunicante el líquido fluye con facilidad desde el sistema ventricular al espacio subaracnoideo; la causa puede ser un bloqueo del flujo de líquido en el espacio subaracnoideo o en las propias vellosidades aracnoideas.

En la hidrocefalia no comunicante el flujo de salida de uno o más ventrículos está bloqueado, siendo el sitio más frecuente a nivel del acueducto de Silvio ^{5,6}.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la Hidrocefalia Normotensa ha sido muy difícil de determinar, debido a la inconsistencia de definiciones y de criterios diagnósticos en los diferentes estudios (por ejemplo, en neuroimágenes, síntomas clínicos y en la mejoría de

la sintomatología después de la implantación quirúrgica de una derivación de líquido cefalorraquídeo)⁶. Sin embargo, durante un estudio y monitoreo cuidadoso en Noruega, la prevalencia de una probable HPN idiopática (HPNI) fue de 21.9 en 100,000, y la incidencia fue de 5.5 en 100,000⁷. Por lo anterior, en México, con una población aproximada de 133 913 571 de habitantes, se estima que la prevalencia es de 29 327, y la incidencia se estima en 7 365.

ETIOPATOGENIA

Muchas de las teorías actuales de NPH toman el hallazgo de una reducción del flujo cerebral como la fisiopatología de esta condición, la reducción es secundaria al grado de dilatación ventricular.

La literatura, indica que mientras se ha sugerido una correlación directa entre flujo cerebral reducido y tamaño ventricular, en algunos estudios ⁸, otros han refutado este hallazgo. Algunos sugirieron que la dilatación del sistema ventricular estira las arterias cerebrales anteriores sobre el cuerpo calloso, reduciendo así el flujo, la dilatación ventricular también se ha sugerido que causa un aumento de la presión intraparenquimatosa y comprime directamente el drenaje entre el lecho capilar o venoso. ⁹

En realidad, la dilatación ventricular causa daño a la sustancia blanca profunda. Se ha reportado que puede existir isquemia de sustancia blanca profunda en la hidrocefalia normotensa, sobre todo entre los valores límites de las arterias talamoperforantes de la arteria cerebral media ¹⁰.

Otra teoría sugiere: que, con el envejecimiento, las arteriolas en la materia blanca profunda se van obliterando, lo que lleva a la isquemia profunda de la sustancia blanca, que se nota con mayor frecuencia en pacientes con hidrocefalia normotensa. Si hay disminución del flujo sanguíneo arterial, habrá menos retorno venoso, y en consecuencia menos

reabsorción del LCR a través de la vía transventricular / transparénquima.” Finalmente, también se ha sugerido que la isquemia es un epifenómeno, ocurriendo.

Secundario al estancamiento de péptidos vasoactivos, (el estancamiento ocurre en el líquido intersticial / LCR, y los péptidos se reabsorben a través de la materia blanca profunda) y que estos pueden interferir con la reactividad cerebrovascular ¹¹. El problema de colocar la isquemia en el centro de la causa de la hidrocefalia normotensa es que no todos los pacientes pueden presentar isquemia ^{12,13}.

Se han utilizado estudios de imagen como Difusión en Resonancia Magnética, así como imágenes de tomografía con emisión de positrones, encontraron el flujo sanguíneo del cerebro promedio en los pacientes con hidrocefalia normotensa era de 4.3 mL / 100 g / min, con controles, teniendo un flujo global postquirúrgico de 5.2 ml / 100 g / min. A pesar de encontrar un incremento del 19% en el flujo cerebral normal notada en los pacientes con hidrocefalia normotensa, es evidente que la disminución de flujo sanguíneo cerebral no es la única alteración dinámica que puede explicar la sintomatología y mejoría teóricamente a el resto de los pacientes con hidrocefalia normotensa ^{14,15}.

SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología de los pacientes se valora a partir de la escala NPH que cuantifica la severidad del cuadro a través de los tres síntomas principales que constituyen la triada clásica clínica característica de esta patología: alteraciones en la marcha, incontinencia de esfínteres y alteraciones cognitivas. La puntuación mínima que se obtiene con esta escala es de 3, cuando el paciente está en cama, incapaz de deambular, con mínima interacción al medio, y con incontinencia de esfínteres, la puntuación máxima que se puede obtener es de 15 cuando el paciente presenta una marcha normal, sin alteraciones neuropsicologías y sin alteración de esfínteres ¹⁶.

Tabla 2. Escala NPH

Marcha
5. Normal
4. Anormal pero estable
3. Marcha inestable, caídas frecuentes
2. Necesita ayuda para la deambulaci3n
1. Imposibilidad para la deambulaci3n

Funciones superiores
5. Problemas de memoria evidenciados 3nicamente a trav3s de tests cognitivos
4. Problemas de memoria evidenciados por el paciente y/o la familia
3. Problemas de memoria severos junto con alteraciones del comportamiento
2. Demencia severa
1. Estado vegetativo o de m3nima conciencia

Incontinencia de esfinteres
5. Sin problemas objetivos ni subjetivos
4. Urgencia miccional
3. Incontinencia urinaria ocasional
2. Incontinencia urinaria continua
1. Incontinencia urinaria y fecal

Tabla adaptada de Sahuquillo, et al. 1991

TRATAMIENTO QUIR3RGICO

El objetivo del tratamiento es facilitar la absorci3n de L3quido cefalorraqu3deo, para llevarlo a cabo, actualmente, se dispone de dos t3cnicas: la derivaci3n ventr3culo-peritoneal y la tercer ventriculostom3a.

El tratamiento cl3sico ha sido la derivaci3n del LCR de las cavidades ventriculares a peritoneo. Es un m3todo simple y eficaz pero sujeto a numerosas complicaciones: precoces relacionadas con infecciones y obstrucci3n del cat3ter ventricular; y tard3as relacionadas con la v3lvulo-dependencia ^(17, 18)

Existe controversia en la recuperaci3n de funciones de la marcha, as3 como cognitivas, existiendo reportes que van desde el 24 al 96 %, se ha observado que los mayores niveles de mejor3a se obtienen en estudios peque1os, se ha encontrado que la mejor3a cognitiva puede corresponder al aumento de flujo sangu3neo en el t3lamo hipocampo y en el l3bulo frontal ¹⁹.

Se ha observado que el porcentaje mayor de mejoría cognitiva se obtiene a los 6 meses posteriores a la cirugía de derivación ⁽²⁰⁾

Por lo cual se considera la hidrocefalia normotensa, como una demencia curable, la cual presenta un adecuado pronóstico y mejoría cognitiva en base a un tratamiento neuroquirúrgico, sencillo, poco mórbido, sin embargo la naturaleza de la enfermedad no ha sido dilucidada por completo, ya que involucra numerosos mecanismos fisiopatológicos, entre los más estudiados se encuentra la perfusión cerebral, siendo la dinámica del flujo cefalorraquídeo poco estudiada y la cual también puede presentar cambios significativos durante el tratamiento quirúrgico, lo cual se presente encontrar en la población mexicana a la que se someterá a esta intervención.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La literatura médica ha descrito una gran variedad de tratamientos para la hidrocefalia normotensa reconociendo que, cualitativamente, la derivación ventriculoperitoneal con una válvula de presión programable que permita el ajuste dinámico del flujo de líquido cefalorraquídeo es superior sobre los demás tratamientos derivativos del sistema ventricular en este tipo de pacientes. El estándar de oro es, por ende, la derivación con válvula de presión programable. No obstante, se desconoce el alcance objetivo de dicha aparente mejoría. Es por esto que nos planteamos cuantificar dicho evento en pacientes con diagnóstico de Hidrocefalia Normotensa con la finalidad de contrastar la condición clínica por medio de una batería neuropsicológica y de imagen por medio de una resonancia magnética funcional antes y después de llevar a cabo la derivación. Reconocer las alteraciones clínicas y por imagen preoperatorias y postoperatorias en pacientes con Hidrocefalia Normotensa, nos permitirá entender su relación con la mejoría cognitiva y de sintomatología de esta enfermedad.

4. JUSTIFICACIÓN

Conocer y cuantificar la condición cognitiva (memoria verbal y atención) tanto de manera clínica (batería neuropsicológica de memoria verbal y atención) como imagenológica (resonancia magnética funcional de memoria) tanto antes como después de la cirugía de derivación ventriculoperitoneal con válvula de presión programable en pacientes operados en el Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social es importante dado el caso de que dichos casos son tratados de manera regular en el hospital y conocer el grado de mejoría puede permitir continuar con dicho manejo o proponer cambiarlo por técnicas de derivación internas como por ejemplo la endoscopía ventricular.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes mexicanos adultos con diagnóstico de hidrocefalia normotensa operados con una derivación ventriculoperitoneal con válvula de presión programable en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Instituto Mexicano del Seguro Social:

¿Cuál es flujo de circulación cerebral y dinámica de flujo cefalorraquídeo traducido en el estado cognitivo establecido por clínica y por imagen antes y después de la cirugía?

6. OBJETIVOS

V.I OBJETIVO GENERAL

Establecer si existe mejoría en la dinámica de la circulación cerebral tanto sanguínea como de líquido cefalorraquídeo en pacientes con hidrocefalia normotensa posterior a la cirugía de derivación ventricular en pacientes operados en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

V.II OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Cuantificar la memoria verbal en pacientes con hidrocefalia normotensa que van a ser sometidos a derivación ventricular interna en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Cuantificar la memoria verbal en pacientes con hidrocefalia normotensa, los cuales hayan sido sometidos a derivación ventricular interna en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
3. Cuantificar la atención en pacientes con hidrocefalia normotensa, los cuales hayan sido sometidos a derivación ventricular interna en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
4. Cuantificar la atención en pacientes con hidrocefalia normotensa, los cuales hayan sido sometidos a derivación ventricular interna en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
5. Comparar el estado cognitivo (memoria verbal y atención) en el preoperatorio con él, postoperatorio inmediato de cada paciente sometido a derivación ventricular interna en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

7. HIPÓTESIS

En pacientes del Hospital de Especialidades con diagnóstico de Hidrocefalia Normotensa programados para cirugía de derivación ventriculoperitoneal con válvula de presión programable:

El flujo de circulación cerebral y dinámica de líquido cefalorraquídeo traducidos en el estado cognitivo (memoria verbal y atención) será superior después de la cirugía que antes de la misma.

8. MATERIAL Y METODOS.

VII.I Diseño del estudio

Se realizó un estudio de casos y controles, prospectivo transversal, en pacientes con hidrocefalia normotensa que se intervengan durante el periodo mayo 2019 y julio 2019,

VII.II Universo de trabajo

Población: Todos los pacientes con hidrocefalia normotensa operados durante mayo a julio de 2019 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Muestra: Pacientes con hidrocefalia normotensa que contaron con valoración neuropsicológica, y resonancia magnética funcional de memoria que traduzca la perfusión cerebral y dinámica de flujo cefalorraquídeo en cada paciente.

VII.III Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- 1.-Pacientes diagnosticados de hidrocefalia normotensiva por el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, atendiendo a criterios clínicos (triada de Ha Kim: alteración de la marcha, demencia e incontinencia urinaria) y de pruebas de imagen (dilatación ventricular desproporcionada para el tamaño de los surcos acompañado de un mínimo edema intersticial periventricular); y candidatos a tratamiento quirúrgico.
- 2.- Edad. Mayores de 18 años.
- 3.- Expediente Clínico disponible.

Criterios de exclusión

- 1.-Pacientes externos al Instituto Mexicano del Seguro Social
- 2.- Pacientes menores de 16 años

- 3.- Pacientes mujeres embarazadas
- 4.- Pacientes a los que no se les pueda realizar una resonancia magnética: portadores de implantes cocleares y neuroestimuladores incompatibles; portadores de marcapasos, clips de aneurisma y expansores de mama desconocidos o incompatibles; sospecha de existencia de fragmentos férricos orbitarios.
- 5.- Pacientes afectos de patologías cerebrales que puedan ser causa de hidrocefalia como son: patología cerebrovascular, tanto isquémica como hemorrágica, neoplasias.
- 6.- Pacientes con clínica de demencia no atribuible a hidrocefalia normotensa: enfermedad de Alzheimer, Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy.

Criterios de eliminación

- 1.- Pacientes sin expediente clínico
- 2.- Pacientes que se nieguen a tratamiento quirúrgico
- 3.- Pacientes que se nieguen a valoración neuropsicologica
- 4.- Pacientes que fallezcan por una causa distinta a la enfermedad

VIII.IV Tamaño de la muestra

Se incluyeron todos los pacientes operados de hidrocefalia normotensa en el servicio de Neurocirugía del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre mayo y julio de 2019 que cumplan con los criterios señalados

VIII.V VARIABLES

Variables independientes	Tipo de escala	Categoría
Edad	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Cualitativa nominal	0= Mujer 1= Hombre

Memoria verbal clínica	Cuantitativa	Grado de batería verbal
Memoria verbal por imagen	Cuantitativa	Pixeles/seg
Atención	Cuantitativa	Grado de batería de atención
Variable dependiente		
Derivación ventriculoperitoneal	Cualitativa nominal	0= No (Antes) 1= Si (Después)

VIII.VI DESCRIPCION GENERAL

Los pacientes que se presentaron al ingreso a nuestro servicio ya sea por admisión continua o por la consulta externa con una clínica sugerente de hidrocefalia normotensa, se les realizó un estudio de resonancia magnética funcional que demostró indirectamente la perfusión cerebral y dinámica de flujo de líquido cefalorraquídeo a través de la identificación cognitiva de memoria verbal. Fue realizada una valoración por neuropsicología tanto de memoria verbal como de atención.

Los pacientes ingresaron de forma programada, siendo valorados por los servicios de Medicina Interna (si es mayor a 40 años), se les realizó el procedimiento quirúrgico y posteriormente estudio de resonancia magnética de control y nuevamente valoración neuropsicológica.

Las fases en las que se recopilara la información son las siguientes:

1. Identificación de los pacientes: Pacientes con diagnóstico de hidrocefalia normotensa y que serán intervenidos durante los meses de mayo a julio de 2019, a por parte del Servicio de Neurocirugía.

2. Revisión de los expedientes clínicos: Se revisaron expedientes clínicos para la obtención de variables demográficas como edad y sexo en el Servicio de DIMAC (Departamento de Información Médica y Archivo clínico), de las Historias clínicas, notas de ingreso, así como el estado de la enfermedad, y la valoración neuropsicológica
3. Revisión en el Sistema Imagenológico: Se obtuvieron resonancias magnéticas preoperatorias y postoperatorias de los pacientes de la base de datos para su análisis en el sistema digital.
4. Recolección de información y reconstrucción de la base de datos: El tesista recolectó datos clínicos y demográficos, para evaluar la información recabada.

VIII.VII ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico incluirá, asociando el grupo en base a los valores de perfusión cerebral y dinámica de flujo de líquido cefalorraquídeo pre y post operatorios, así como valoración neuropsicológica pre y post operatoria; mediante las pruebas de Chi-cuadrada de Pearson, o bien Estadístico exacto de Fisher; y en los casos donde se establezca dependencia de variables se usará la V de Cramer para definir la fuerza de asociación.

Los datos se resumirán en tablas para cada una de las clases.

La estadística descriptiva será utilizada para las variables edad, sexo, diagnóstico, estado de la enfermedad, valores de perfusión, estudios de imagen (resonancia magnética).

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Para este protocolo de investigación se toman en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las declaraciones para la investigación biomédica en seres humanos, la cual se adoptó en la 18ava Asamblea Medica Mundial de la declaración de Helsinki en Junio de 1964 y enmendada por:

29ava Asamblea Medica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975

35ava Asamblea Medica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983

41ava Asamblea Medica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989

48ava Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

y la 52ava Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

El presente estudio, conforme a la Norma Oficial de Investigación, se sujeta a su reglamentación ética, con esto se busca garantizar la confiabilidad de los resultados, no se violarán aspectos éticos, ni se expondrá la integridad o salud de ningún paciente ni la información obtenida del expediente clínico, así como la utilización de los mismos para el cumplimiento de los objetivos propuestos del estudio.

Riesgo de la Investigación. Esta investigación se considera sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, titulo segundo, capítulo I, articulo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 06 de enero de 1987.

Es sin riesgo ya que solo se va a tomar información de expedientes.

Apego a normativas y tratados. El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Consentimiento informado. Se obtuvo el consentimiento para uso de la información en el contexto del protocolo:

Estudio de casos y controles de perfusión cerebral y dinámica de flujo de líquido cefalorraquídeo en pacientes operados por hidrocefalia normotensa con válvula de presión programable.

10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Recursos financieros. El costo total de la investigación estará a cargo del investigador.

Recursos físicos. En el servicio de Neurocirugía se cuenta con los recursos necesarios: sistema de imágenes, área física para el análisis de los estudios de imagen.

Recursos humanos. Se dispone del investigador principal y la colaboración de 1 investigador asociado, así como del servicio de neuropsicología. La Dra. Talia Sánchez Garzón, será la responsable de realizar la búsqueda y revisión de los expedientes clínicos e imágenes de los sujetos,

del llenado del instrumento de recolección de datos y de la construcción de la base de datos.

El Dr. Bayrón Sandoval Bonilla, fungirá como asesor metodológico para el desarrollo de las pruebas estadísticas y fungirá como asesor clínico, el cual revisará y vigilará el desarrollo del estudio.

Factibilidad. La investigación tiene alta factibilidad, ya que el valor de los recursos materiales, así como los gastos estimados que se llevaron a cabo durante la investigación corrieron a cuenta del investigador principal. Se cuenta con la mayor parte de los recursos necesarios para la realización de la investigación. El universo de trabajo en el que se lleva a cabo la investigación está dentro de una sola unidad hospitalaria, la cual es un centro médico de Tercer nivel, en otras palabras, es un hospital de concentración, en el cual llegan la mayor parte de los casos de esta patología que son atendidos en el país, por lo que se completa satisfactoriamente el número de casos requeridos.

11. RESULTADOS

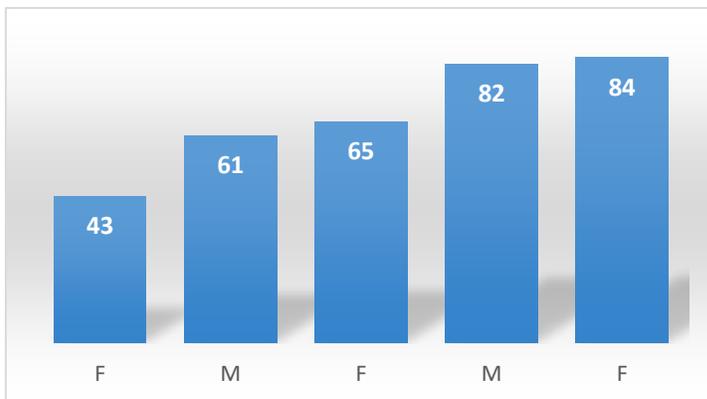
En el estudio se incluyeron un total de 5 pacientes durante el periodo comprendido de Mayo a julio de 2019, los cuales cumplían con los criterios clínicos e imagenológicos de inclusión, quienes no habían presentado algún otro tratamiento.

La población estudiada se constituyó por pacientes del género masculino en el 40% de los casos (2 pacientes) y género femenino en el 60 % de los casos (3 mujeres) (Gráfica 1).



Gráfica 1. Proporción de género de pacientes operados

En los resultados descriptivos cuantitativos la media de edad fue de 67 años con un rango mínimo de 43 años y máximo de 84 años (Gráfica 2). El promedio de inicio de sintomatología y realización de cirugía fue de 2 años.



Gráfica 2. Rango de edad de pacientes operados

Se observó que los pacientes no presentaron alteraciones de lenguaje ni orientación durante las dos medidas (Tabla 1).

Tabla 1. Variables cognitivas de los pacientes con hidrocefalia normotensa antes y después del procedimiento.

	Lenguaje			Orientación		
	Fluencia	Narración	Contenido informativo	Persona	Lugar	Tiempo
Pre (%)	100 (0)	90 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (5)
mediana						
(rango)						
Post (%)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100(5)
Mediana						
(rango)						

En el caso del procesamiento atencional se observó un desempeño bajo en el control mental (dígitos inversos) (Tabla 2). Para conocer si existieron diferencias de desempeño en las tareas de procesamiento amnésico verbal y no verbal pre y post tratamiento se realizó una Ji cuadrada.

Tabla 2. Procesos de atención y memoria pre y post tratamiento

	Atención				Memoria verbal				Memoria visual
	Dígitos directos	Dígitos inversos	Series directas	Series inversas	Inmediata libre	Inmediata Ayuda	Diferida libre	Diferida Ayuda	
Pre (%)	60 (26)	37 (20)	100 (0)	100 (25)	41 (10)	50 (32)	50 (28)	56 (46)	30 (20)
mediana (rango)									
Post (%)	85 (30)	65 (20)	100 (0)	100 (0)	61 (20)	80 (20)	68 (25)	75 (20)	45 (25)
Mediana (rango)									

Se observaron diferencias significativas en la evocación inmediata y diferida libre y con ayudas pre y post tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3. Procesos de atención y memoria pre y post tratamiento

	Atención				Memoria verbal				Memoria visual
	Dígitos directos	Dígitos inversos	Series directas	Series inversas	Inmediata libre	Inmediata Ayuda	Diferida libre	Diferida Ayuda	
<i>Pre (%)</i>	60 (26)	37 (20)	100 (0)	100 (25)	41 (10)	50 (32)	50 (28)	56 (46)	30 (20)
<i>mediana (rango)</i>									
<i>Post (%)</i>	85 (30)	65 (20)	100 (0)	100 (0)	61 (20)	80 (20)	68 (25)	75 (20)	45 (25)
<i>Mediana (rango)</i>									

Tabla 3. Diferencias significativas entre el desempeño amnésico verbal pre y post tratamiento.

		Ji cuadrada	<i>p</i>
Memoria verbal inmediata	Evocación libre	29.417	0.001
	Evocación con ayuda	59.0821	0.000
Memoria verbal diferida	Evocación libre	43.328	0.000
	Evocación con ayuda	53.929	0.000
Memoria visual		39.459	0.000

12. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente estudio, evaluamos elementos que describen el estado cognitivo, mediante una batería de pruebas neuropsicológicas, así como la dinámica de flujo de líquido cefalorraquídeo y perfusión cerebral indirectamente cuantificada por un estudio de resonancia magnética en pacientes con hidrocefalia normotensa, medidas tanto antes como después de la cirugía.

Aunque algunos estudios previos han investigado, la fisiología y patología de los pacientes Hidrocefalia Normotensa, pocos informes han analizado la redistribución de la dinámica del líquido cefalorraquídeo y perfusión cerebral que condicionan una mejoría cognitiva mediante resonancia funcional. En estudios preliminares de casos y controles, ha sido demostrado que el gradiente de presión es elevado en pacientes con Hidrocefalia Normotensa en comparación a los grupos controles de ancianos sanos. Este es el único antecedente comparativo sobre el tema. El presente trabajo es el resultado del análisis integrado de pruebas neuropsicológicas, así como estudios imagenológicos.

Los pacientes de hidrocefalia normotensa operados, tuvieron una mayor aceleración del flujo de líquido cefalorraquídeo y redistribución en la perfusión cerebral en comparación con los estudios pre operatorios, esto evidenciado por la mejoría en memoria verbal ($p < 0.001$). Además, se demostró que existe una mejoría significativa en la atención de los. Pacientes operados.

A través de este estudio podemos concluir que detectar la presencia de triada de Hakim, en pacientes con corto tiempo de evolución, así como correlación con estudios imagenológicos proveen una herramienta invaluable inicialmente para demostrar la

presencia de hidrocefalia normotensa, así como la idoneidad del tratamiento quirúrgico empleado en razón de una mejoría cuantitativa de la cognición de los pacientes.

En conjunto, estos resultados demuestran la mejoría que puede existir si se realiza un tratamiento quirúrgico temprano, por lo que dirigirse eficazmente a estos pacientes puede reducir significativamente el deterioro cognitivo y la dependencia de física y económica de los mismos. El presente estudio tiene limitaciones, principalmente el número de casos, el cual puede ser incrementado con el tiempo con la finalidad de proveer más poder a los resultados. No obstante, a manera exploratoria se confirma cuantitativamente la hipótesis planteada. Este debe ser el punto de partida de más estudios que exploren esta patología.

13. ANEXOS

ANEXO 1: Formato de Carta de Consentimiento Informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Investigación en Salud Comisión Nacional
de Investigación Científica

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION

Nombre del protocolo: "Estudio de casos y controles de perfusión cerebral y dinámica de flujo de líquido cefalorraquídeo en pacientes operados por hidrocefalia normotensa con válvula de presión programable, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI"

Nombre del paciente: _____

Lugar y fecha: _____

Justificación y objetivo del estudio: Le estamos invitando a participar en un estudio de investigación, que se lleva a cabo en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades de CMN SXXI.

El tratamiento de elección de hidrocefalia normotensa es la derivación ventricular, por lo cual queremos investigar si existe mejoría en la dinámica de la circulación cerebral tanto sanguínea como de líquido cefalorraquídeo, en los pacientes que se les realiza este procedimiento quirúrgico.

Usted ha sido seleccionado para participar en dicho estudio, considerando que tiene el antecedente de Hidrocefalia Normotensa y es candidato a Cirugía Derivativa.

Si usted acepta participar en el estudio, firmará esta carta de consentimiento. Su participación es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

- a. ¿Por qué se está realizando este estudio? El tratamiento de elección de hidrocefalia normotensa es la derivación ventricular, por lo cual queremos investigar si existe mejoría en la dinámica de la circulación cerebral tanto sanguínea como de líquido cefalorraquídeo, en los pacientes que se les realiza este procedimiento quirúrgico
- b. ¿Qué se está investigando en el estudio? Se plantea valorar si existe mejoría en la circulación cerebral tanto sanguínea como de líquido cefalorraquídeo al realizar una derivación ventricular, que se correlacione con la mejoría de la sintomatología.
- c. ¿Cómo está organizado el estudio? Este es un estudio de investigación que incluirá a los pacientes, que hayan sido diagnosticados con hidrocefalia normotensa y se sometan a derivación ventriculoperitoneal. Se tomará información a través del expediente clínico por medio de revisión de notas médicas y estudios de resonancia previos y posterior a la cirugía en el programa de imágenes del hospital.
- d. ¿Quién puede participar en este estudio? Todos los pacientes que hayan sido diagnosticados con hidrocefalia normotensa y que sean candidatos a tratamiento quirúrgico, tratados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social que acepten participar ya sea familiar responsable o el mismo paciente, si está en capacidad para toma de decisiones y firmen su carta de consentimiento bajo información
- e. ¿Cuánto de mi tiempo se requerirá para el estudio? Los datos y estudios de imagen se obtendrán durante el tiempo de su estancia hospitalaria.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Usted no recibirá ningún beneficio al participar en este estudio. El beneficio será contribuir a la generación de nuevo conocimiento que se podría aplicar en el tratamiento quirúrgico futuro de pacientes

Participación y retiro. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de Salud u otros servicios que recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento y este hecho no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación solo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea hacerlo.

Privacidad y confidencialidad: Toda información que usted nos proporcione será de carácter estrictamente confidencial, es decir, será utilizado únicamente por los investigadores del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Sus datos personales serán codificados y protegidos, a través de un número, que utilizaremos para identificar sus datos y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos, de tal manera que solo pueden ser identificados por los Investigadores de este estudio o, en su caso, de estudios futuros. Solo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegará a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia).

Nos comprometemos a proporcionar información nueva sobre los resultados del estudio durante el seguimiento a través de la consulta externa.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con: Dra. Talia Sánchez Garzón 98226014 Tel. 5556276900 ext 21493 o 21112, en un horario de 07:30 a 17:00 horas de lunes a viernes; o con el Dr. Bayrón Sandoval Bonilla, quien es el investigador responsable del estudio en el Hospital de Especialidades CMN SXXI. Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos, como participante en el estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS a través del número Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, o bien, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx, la comisión se encuentra ubicada en Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de nuestra participación en el estudio.

Sus firmas indican su aceptación para participar voluntariamente en el presente estudio.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio: _____

Acepto que mi familiar o representado participe en el estudio. _____

Nombre y firma de paciente o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, Relación, Dirección, Firma

Nombre, Relación, Dirección, Firma

14. BIBLIOGRAFIA

1.- Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal pressure: a treatable syndrome. N Engl J Med 1965;273:117

2.-G. A. Bateman. “The Pathophysiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Cerebral Ischemia or Altered Venous Hemodynamics?.” American Journal of Neuroradiology (2008) 29(1): 198-203.

3.-A. C. Guyton, J. E. Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13ª Ed. Mc Graw-Hill-Interamericana; 2017. 743-750

4.-Nathaniel B. Gunter; Automated detection of imaging features of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus using machine learning methods. NeuroImage: Clinical 21 (2019) 601-605

5.- Iván Pérez-Neri Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica Arch Neurocién (Mex) INNN, 2015, Vol. 20, 60-64

6.-Palm Wm, Saczynski Js, Van Der Grond J, Et Al. Ventricular dilation: Association with gait and cognition. Ann Neurol 2009; 66: 485–493.

7.- Brean A, Eide Pk. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. Acta Neurol Scand 2008; 118: 48–53.

8.- Ryuichi Takahashi, Regional dissociation between the cerebral blood flow and gray matter density alterations in idiopathic normal pressure hydrocephalus: results from SINPHONI-2 study, *Neuroradiology* January 2019, Volume 61, pp 37–42

9.-Mataro et. Postsurgical cerebral perfusión changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a statistical parametric mapping study of SPECT images; *J Nucl Med* (2013) 44 (12), 1884-9

10.- Bateman GA. Association between arterial inflow and venous outflow in idiopathic and secondary intracranial hypertension. *J Clin Neurosci* 2006;13:550–56

11.- Abu-Rumeileh S¹, Giannini G Revisiting the Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: The Bologna Pro-Hydro Study. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(2):723-733.

12.- Bateman GA. The reversibility of reduced cortical vein compliance in normal pressure hydrocephalus following shunt insertion. *Neuroradiology* 2003;45:65–70

13.- N. Florez, L. M. Bonmatí, J. Forner, E. Arana, D. Moratal “Valores de la normalidad de la dinámica de flujo de líquido cefalorraquídeo en el acueducto de Silvio mediante análisis optimizado de imágenes de contraste de fase en resonancia magnética.” 2009, *Radiología* 51(1):38-44.

14.- Ower BK, Pickard JD. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. *Acta Neurol Scand* 2001;104:325–42

15.- Takatsuji-Nagaso M, Miyati T, Hemodynamically self-corrected Δ ADC analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Br J Radiol. 2019 May;92-97)

16.- Marmarou A, Bergsneider M, Kling P, et al. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2005;57(suppl):S17–28

17.- Fernández-Méndez R, Richards HK, Current epidemiology of cerebrospinal fluid shunt surgery in the UK and Ireland (2004-2013). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;1–8

18.- Sofy H. Weisenberg A computational fluid dynamics simulation framework for ventricular catheter design optimization J Neurosurg, 2018,1067–1077

19.- Koivisto, A. M., Alafuzoff, I., Savolainen, S., Sutela, A., Rummukainen, J., Kurki, M., & Leinonen, V. Poor cognitive outcome in shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery, (2013) 72(1), 1-8.

20.- Robert Mathewa, d Sauda Pavithran Neuropsychiatric Manifestations of Cognitively Advanced Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2018;8:467–475