

Hidrocefalia Idiopática de presión normal: Fisiopatología

Solís-Salgado Oscar¹, Mancera-Hernández Daniela², Guzmán-Salgado Juan Antonio³

¹Neurocirujano Pediatra, Cuernavaca, Morelos. México.

²Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México

³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México

Correspondencia: Oscar Solís Salgado. Neurocirujano
Pediatra, Cuernavaca, Morelos, México.

Recibido 29-octubre-2018

Aceptado 18-junio-2019

Publicado 3-julio-2019

E mail: oscar.sol73@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: La hidrocefalia idiopática de presión normal (HIPN) o síndrome de Hakim-Adams, entidad clínica distintiva por trastorno en la marcha y equilibrio, incontinencia urinaria y demencia; comparte estas características con otras entidades neurológicas que cursan con mecanismos fisiopatológicos y eventos desencadenantes en común. Existen factores de riesgo cardiovascular relacionados con su fisiopatología, afectando el mecanismo de Windkessel, compliancia venosa cerebral, hidrodinamia del líquido cefalorraquídeo (LCR), trastornos en el flujo sanguíneo subependimario de la sustancia blanca profunda (efecto Bateman-Bradley), originando la sintomatología de la HIPN.

Métodos: Con el objetivo de conocer la fisiopatología de la HIPN, se emplearon 5 términos a través de la base de datos PubMed, para obtener información acorde al tema.

Resultados: Se encontraron un total de 233 artículos. Se dividieron de acuerdo al tipo de propósito didáctico a corte al tema. I. hidrocefalia idiopática de presión normal; II. factores de riesgo cardiovascular; III. compliancia cerebral y mecanismo de Windkessel; IV. espacios paravasculares y V. isquemia de sustancia blanca profunda.

Conclusiones: En la fisiopatología de HIPN, cuatro mecanismos son afectados en conjunto en fases diferente: hidrodinamia venosa y compliancia cerebral; flujo sanguíneo cerebral e isquemia de sustancia blanca profunda; mecanismo de Windkessel y sistema glinfático. Los factores de riesgo cardiovasculares son los principales desencadenantes de HIPN, afectando los mecanismos mencionados que influyen en la homeostasis de la hidrodinamia de LCR.

Palabras claves: hidrocefalia idiopática de presión normal.

2019, Solís-Salgado O, et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Pathophysiology

Abstract

Introduction: idiopathic normal pressure hydrocephalus (HIPN) or Hakim-Adams syndrome, distinctive clinical entity due to gait and balance disorder, urinary incontinence and dementia; it shares these characteristics with other neurological entities that present physiopathological mechanisms and common triggering events. There are cardiovascular risk factors related to physiopathology, wind mechanism disorders, cerebral venous compliance, cerebrospinal fluid hydrodynamics (CSF), disorders in the subependymal blood flow of the Bateman-Bradley effect), causing the symptoms of HIPN.

Methods: With the objective of knowing the physiopathology of the HIPN, 5 terms will be used through the PubMed database, Google scholar, Nat Neurosci, to obtain information on the subject.

Results: a total of 233 articles were found. It was divided according to the type of didactic purpose cut to the topic. I-idiopathic hydrocephalus of normal pressure; II cardiovascular risk factor; III- cerebral compliance and Windkessel mechanism; IV- paravascular spaces and V - ischemia of deep white matter.

Conclusion: In the pathophysiology of HIPN, a more exhaustive investigation of the different disorders in cerebral parenchymal functioning, in the wind mechanism, the cerebral venous pressure and the subependymal blood flow disorder of the deep white matter, is fundamental for the mechanism pathophysiology of HIPN. According to the consulted reviews, we know that there are multiple risks for the pathophysiological development of HIPN and among these are cardiovascular risk factors with a Windkessel mechanism.

Keywords: hydrocephalus, normal pressure.

Introducción

La hidrocefalia idiopática de presión normal o síndrome de Hakim-Adams, se caracteriza clínicamente por alteraciones de la marcha y del equilibrio, demencia e incontinencia urinaria, y que cursa con presión de apertura de LCR "normal". Los mecanismos que regulan la homeostasis del volumen cerebral y en especial la hidrodinamia en todos los niveles de circulación de LCR son afectados por factores de riesgo cardiovascular, que en la actualidad se ha observado que afectan a otras entidades neurológicas que comparten estas bases fisiopatológicas con HIPN.

En el presente, se sabe que los factores de riesgo cardiovascular juegan importante papel en enfermedades relacionadas con el trastorno de la hidrodinamia venosa y de LCR, dentro de las principales enfermedades originadas son la Esclerosis Múltiple, enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo de origen vascular.

Estas enfermedades contribuyen a un aumento de la morbi-mortalidad de la población adulta en países desarrollados, que cursan con factores de riesgo cardiovascular.

Bases fisiopatológicas de la HIPN, enfocadas en lo siguiente:

- I. Hidrodinamia venosa y compliancia cerebral.
- II. Flujo sanguíneo cerebral e Isquemia de sustancia blanca profunda (ISBP).
- III. Mecanismo de Windkessel y capacidad elástica de la aorta.
- IV. Sistema Glinfático.

I. Hidrodinamia venosa y compliancia cerebral

El sistema venoso cerebral juega un rol importante en la hidrodinamia intracraneal¹:

- a. Regula el movimiento del LCR (hidrodinámica de LCR)²
- b. Influye en la perfusión del parénquima cerebral³

La compliancia vascular es un grado de cambio de volumen, resultado de cambios de presión que ocurren durante el ciclo cardíaco². La HIPN o síndrome de Hakim-Adams, está asociada con una compliancia vascular intracraneal baja⁴. Bateman, et al.³ observó una reducción en la compliancia venosa a nivel del Seno Sagital Superior (SSS) asociada con HIPN e isquemia, a lo que nosotros denominamos "efecto Bateman-Bradley".

El sistema venoso superficial tiene una mayor compliancia que el sistema arterial¹. En HIPN la compliancia de venas corticales esta reducida significativamente⁵. Posterior a la cirugía de derivación de LCR la compliancia aumenta, sugiriendo cambios funcionales y no estructurales^{1,6}. La hipertensión en el SSS puede aumentar la presión en las venas corticales, resultando una disminución de la compliancia funcional de estos vasos¹. La HIPN se asocia con una reducción en la reabsorción de LCR en el SSS a nivel de las vellosidades aracnoideas^{7,8}. Esto refleja desarrollo de hipertensión venosa en los senos derales. Bateman sugiere reabsorción de LCR en el parénquima cerebral subependimario (sistema glinfático).

La reabsorción reducida o limitada de LCR a nivel de las vellosidades aracnoideas en pacientes con HIPN puede explicar parcialmente el aumento de la pulsatilidad del LCR a nivel del acueducto de Silvio⁹. La retención y pobre circulación del LCR inicia una cascada de eventos que se dividen en dos tipos:

- Mecánicos
- Tóxicos/osmóticos

Los efectos mecánicos se deben a la dilatación ventricular activa (ventriculomegalia) que comprime al parénquima cerebral, capilares, vénulas y venas corticales superficiales^{1,15}. La pérdida de la compliancia (cerebral/vascular/espacios subaracnoideos) facilita más la ventriculomegalia (ciclo vicioso). La disrupción de la sístole ventricular conduce a HIPN (trastorno del mecanismo de Windkessel)⁸.

II. Flujo Sanguíneo Cerebral e ISBP

El control del flujo sanguíneo cerebral (FSC) regional, conocido como acoplamiento neurovascular o hiperemia funcional, aporta un rápido incremento en el índice de FSC¹⁰. La unidad neurovascular (UNV) formada por astrocitos, células murales [células de musculo liso vascular (CMLV) y pericitos] y células endoteliales, contribuye al acoplamiento neurovascular. Las CMLV y pericitos, son las únicas con propiedades contráctiles, afectan directamente el diámetro vascular y el FSC¹¹. La disrupción de la UNV y del acoplamiento neurovascular afecta el FSC, el aporte de O₂/nutrientes y daña la actividad neuronal¹². Las ramas de las arterias piales se dirigen a la profundidad cerebral originando pequeñas arteriolas que se encuentran rodeadas por una extensión del espacio subaracnoideo lleno de LCR (espacios perivascuales o espacios de Virchow-Robin). Los espacios de Virchow-Robin tienen un rol en el aporte y eliminación de proteínas y productos del metabolismo. A medida que las arteriolas intracerebrales alcanzan la profundidad del parénquima cerebral su diámetro es más pequeño.

Los astrocitos contribuyen y regulan el tono arteriolar; los pericitos regulan la angiogénesis durante el desarrollo cerebral, formación y mantenimiento de la BHE, eliminan productos tóxicos, regulan el FSC y el tono vascular capilar, modificando el diámetro capilar. La degeneración de la UNV conduce a desacoplamiento neurovascular y reducción del aporte de O₂¹².

Las condiciones de relevancia en la etiopatogenia de HIPN de origen vascular son:

- › Disminución del FSC.
- › Isquemia de la sustancia blanca profunda (ISBP).

La enfermedad vascular cerebral (EVC) y la isquemia causan la dilatación ventricular al dañar la SBP (pérdida de la compliancia cerebral/ disfunción sistólica ventricular cerebral)¹¹. Las lesiones de la SBP (LSBP) concentradas se les denomina leucoaraiosis, son comunes su asociación en deterioro cognitivo vascular (DCV) y tienen fuerte asociación con factores de riesgo cardiovascular¹⁴.

Bradley considera que los pacientes con HIPN siempre han mostrado disminución en la reabsorción de LCR¹⁵. Un equilibrio precario entre la producción y reabsorción de LCR puede haber existido en estos pacientes durante décadas. Bradley menciona que con la edad avanzada la ISBP puede empujarlos a un desequilibrio y alterar este mecanismo.

Con la obliteración de las arteriolas y capilares en la sustancia blanca debido a la arterioesclerosis también se esperaría que las venas y capilares de drenaje se cierran parcialmente a medida que disminuye el FSC regional. Este cierre también reduce una vía para la absorción de LCR, originando que el LCR se acumule dentro de los ventrículos, lo que lleva a una mayor dilatación ventricular y eventualmente, a los síntomas de la HIPN¹⁶.

Bradley considera que el aumento de la resistencia venosa producida por la ISBP conduce a una mayor dilatación ventricular y a los síntomas de HIPN "efecto Bateman-Bradley"^{16,17}.

La hidrodinamia alterada en la HIPN involucra una reducción en la compliancia del LCR en el espacio subaracnoideo, en el parénquima cerebral y en el árbol vascular cerebral^{17,18}. Pesa mucho la hipótesis de una isquemia cerebral focal (ganglios basales y/o en la SBP) más que una isquemia cerebral global como causa de HIPN. En HIPN se ha observado reducción en el FSC a nivel de SBP adyacente al sistema ventricular, a nivel del tálamo y ganglios basales.

Factores de Riesgo Vascular

- › Hipertensión arterial
- › Diabetes
- › Dislipidemias
- › Enfermedad isquémica coronaria
- › Antecedentes de EVC
- › Sobrepeso
- › Tabaquismo¹⁹

Lesiones moderadas a severas en la SBP se han asociado al desarrollo de HIPN. El mecanismo vascular puede estar relacionado al desarrollo de HIPN. Los antecedentes mencionados fueron asociados en pacientes con ventriculomegalia¹⁹. La ventriculomegalia estuvo relacionada con el antecedente de hipertensión, la LSBP y diabetes en una mayor relación. Las LSBP presentan una fuerte relación con ventriculomegalia y sospecha de HIPN. Los factores de riesgo vascular que están involucrados en HIPN, deben ser prevenidos como factores de riesgo modificables. La fuerte asociación entre HIPN y LSBP puede indicar que el trastorno de la microvasculatura en la SBP es parte del proceso patogénico en HIPN^{21, 22}. Hay una relación entre hipertensión y ventriculomegalia. La hipertensión y diabetes contribuyen a la rigidez de los grandes vasos,

conduciendo al deterioro del mecanismo de Windkessel. Pacientes con HIPN asociada a hipertensión y/o diabetes muestran síntomas más severos que quienes no lo son.

III. Mecanismo de Windkessel y función elástica de la aorta

El rol de la aorta y las grandes arterias dentro de la fisiología y fisiopatología vascular aporta funciones de conducción y reservorio (buffer)²⁰. Las arterias elásticas están caracterizadas por un porcentaje muy alto de fibras elásticas, disminuyendo de manera progresiva conforme el vaso se acerca a la periferia.

✓Consideraciones generales de la función de Windkessel

Mientras la sístole el ventrículo izquierdo eyecta un volumen de 60 a 100 ml a la aorta y al sistema arterial. El 50% de este volumen es enviado a la circulación periférica. La resistencia periférica y la capacidad elástica de la pared aortica son responsables del almacenamiento del restante 50% del volumen eyectado por el ventrículo izquierdo. Durante la diástole la válvula aortica se cierra y no hay manera de eyectar más sangre. Con la caída de la presión aortica, la aorta lentamente retrocede sus paredes y la fuerza elástica de la aorta presiona el volumen almacenado en su interior enviándolo a la circulación periférica^{20,22}. Durante la diástole, también la presión y el flujo de sangre se mantienen casi de manera continua con el flujo periférico. Weber en 1827, bautizó la función elástica de la aorta como mecanismo de Windkessel.

La función de Windkessel depende de la elasticidad de la aorta^{20,23}. Mientras el ciclo cardiaco la energía cinética del volumen eyectado es el primero que se transforma en energía potencial dentro de la pared aortica distensible. Esta energía potencial almacenada es después reincorporada como

energía cinética durante la diástole cuando la aorta lentamente se retrae. Durante la pausa diastólica del corazón, la columna de sangre dentro de las arterias periféricas no llegan a detenerse en la diástole y la presión sanguínea no cae a cero como se esperaría en un sistema de tubos rígidos.

✓Elasticidad, rigidez y compliancia

Las propiedades elásticas de la aorta incorporan tantas propiedades de dilatación por incremento de la presión y propiedades retráctiles lentas a su forma inicial cuando desciende la presión sanguínea. La resistencia elástica (elastancia), semejante a rigidez, describe la resistencia que tiene la aorta para distenderse cuando un volumen adicional es inyectado y la presión intraluminal se incrementa. Lo inverso de rigidez es compliancia, la cual describe la facilidad con la cual la aorta se expande durante la sístole^{23,24}.

✓Edad y presión sanguínea

Con la abolición completa de la función de Windkessel, el flujo de sangre sistólico a través de la aorta sería intermitente comportándose como un tubo rígido. La rigidez se incrementa con el aumento de la presión sanguínea, como lo hace la presión de distensión al aumentar esta. El envejecimiento aumenta la rigidez arterial²⁵. La hipertensión también acelera los efectos de la edad sobre la rigidez de la pared arterial. El incremento de la rigidez de la aorta con la edad es menos aparente en la población con una incidencia baja de hipertensión.

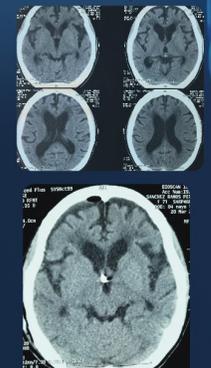
✓Mecanismo de Windkessel en la circulación cerebral y la hemodinamia de LCR

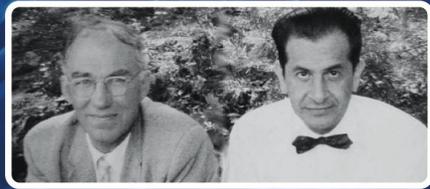
La fuerza que conduce el flujo pulsátil de LCR es principalmente el corazón^{26,27}. Existe un ciclo sistólico-diastólico para el parénquima cerebral, para el LCR del sistema ventricular y del LCR subaracnoideo. Los requerimientos para la compresión ventricular normal son:

Idiopathic normal pressure hydrocephaly (iNPH) Hakim-Adams Syndrome

Risk factor influence iNPH pathogenesis:

Senescent
Diseases of the cerebral arteries and atherosclerotic
Hypertension
SVD
DWTM
Environment
Lifestyle





Clinical Presentation:

Gait and balance disorder.
Urinary incontinence
Dementia.



Etiology:

Abnormalities in absorption of the cerebrospinal fluid
White matter Ischemia
Elastic reduction (compliance) of the cerebral parenchyma, cerebral vascular system and the subarachnoid spaces
Cerebral flow regional reduction
CSF stagnation
Toxic waste accumulation.
Osmotic imbalance in the periventricular area.

Physiopathology focus on:

Venous hydrodynamics and Cerebral Compliance.
Cerebral blood flow and Deep white matter ischemia
Windkessels mechanisms.
Glymphatic System

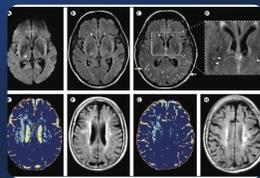


Figura 1. Hidrocefalia Idiopática de Presión Normal o Síndrome de Hakim-Adams.

- › Parénquima cerebral sano.
- › Aporte vascular intacto.
- › Hemodinamia arterial cerebral normal.

El modelo de Windkessel sugiere que en la HIPN, existan marcados cambios del sistema de LCR dentro de la dinámica intracraneal que controla el volumen y la pulsatilidad sanguínea en el lecho vascular cerebral. El pulso arterial cerebral, el pulso venoso y el pulso de LCR están estrechamente relacionados. En la HIPN muestra un colapso del mecanismo de Windkessel con alteración del FSC, de la pulsación venosa y en la hidrodinamia de LCR^{1,28}. La disfunción del mecanismo de Windkessel es un componente de la demencia senil y del envejecimiento normal según Bateman^{1,29}.

IV. Sistema Glinfático y la Circulación del LCR

El LCR del espacio subaracnoideo se mueve dentro del cerebro a lo largo de la ruta paravascular que rodea las arterias cerebrales penetrantes³⁰. El intercambio de solutos del LCR con el líquido intersticial (LIT) facilita la eliminación de solutos (BA), esta vía es denominada sistema glinfático. Los espacios paravasculares o espacios de Virchow-Robin, contienen LCR y LIT, rodeando la superficie vascular de vasos penetrantes^{31,32}. Este proceso es central para mantener la homeostasis del ambiente extracelular³³. Jeffrey J, et al; proponen que las arterias cerebrales aportan una vía anatómica y fisiológica que facilita el eficiente recambio de LCR-LIT dentro del cerebro y que la pulsación arterial aporta la fuerza conductora (energía cinética) para este proceso³⁴.

La pulsatilidad o presión de pulso arterial cerebral contribuye al recambio de LCR-LIT, sugiere la posibilidad que su reducción relacionada con EVC y la edad, contribuya adicionalmente a una falla en la eliminación de solutos intersticiales incluyendo el β A. Todas las enfermedades neurodegenerativas están asociadas con trastornos en la acumulación de productos de desecho celular. El péptido β A y la proteína tau son neurotóxicos en condiciones de neurodegeneración³⁵.

El LCR se intercambia rápidamente con el LIT en una forma muy organizada mediante rutas de aclaramiento extracelular, en una serie de tres elementos^{34,36}:

- > Ruta de entrada de flujo de LCR paraarterial.
- > Ruta de aclaramiento de LIT paravenoso.
- > Vía trans-astrocítica intracelular que acopla las dos vías paravasculares extracelulares.

Los solutos intersticiales que serán eliminados por el flujo de volumen de LCR en la convexidad, cursan difusamente a través del tejido cerebral, y no a través de una estructura anatómica o funcional. Una parte del LCR drena a los ganglios linfáticos cervicales y el restante es eliminado por las granulaciones aracnoideas al SSS. El reconocimiento de estas vías de drenaje nos conduce al concepto que el LCR tiene una función linfática a través de su recambio con el LIT cerebral a lo largo de los espacios paravasculares. El pie de los astrocitos perivasculares cubre por completo la microcirculación cerebral. La AQP-4 abarca el 50% en promedio de la superficie de la red capilar y constituye una vía de baja resistencia para el movimiento de agua entre estos compartimentos. El LCR subaracnoideo entra al intersticio y se mezcla con el LIT, ambos son eliminados con algún soluto asociado incluyendo β A, a lo largo de la vía paravenosa específica. El descubrimiento de vasos linfáticos meníngeos sugiere otra ruta de eliminación de β A soluble. Con base a su dependencia en el flujo de agua glial y su función linfática en la eliminación de solutos

intersticiales, se propone que este sistema sea llamado La Vía Glinfática.

Los efectos tóxicos/osmóticos se deben a¹⁸:

- > Recambio lento de LCR/LIT con disminución en la eliminación de metabolitos.
- > Disrupción del epéndimo.
- > La acumulación de solutos incrementa la fuerza osmótica del LCR y el volumen del LIT.
- > El exceso de LIT es drenado lentamente hacia la corteza.
- > Disrupción del gradiente osmótico.

Los transportadores de las membranas (receptores y bombas) están disfuncionales debido a la isquemia y conduce a un exceso de agua a través de ellas. El resultado es edema o deshidratación celular y axonal. Los axones contraídos y distorsionados evitan el retorno de los ventrículos a su tamaño original. Cambio osmótico (posiblemente electrolitos) en la zona periventricular.

Conclusión

El Sistema Venoso Cerebral mantiene la homeostasis hidrodinámica de LCR y la adecuada perfusión cerebral. En pacientes con HIPN se observa una pérdida de la compliancia venosa cerebral (funcional), afectando el movimiento de LCR en el espacio subependimario y subaracnoideo. El ocaso de estos sistemas lleva a la acumulación de solutos en el LIT y acumulación de LCR dentro de los espacios subependimario e intraventricular. La hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular son desencadenantes y favorecen el curso de HIPN. El mecanismo de Windkessel se ve afectado por la edad y la hipertensión arterial. Estos factores instigan una pérdida de la función elástica y compliancia aórtica originando disfunción del mecanismo sistólico-diafólico del LCR ventricular, de la compliancia cerebral y de la dinámica del LCR en los espacios subaracnoideo y subependimario.

El trastorno al flujo sanguíneo cerebral dirigido a la sustancia blanca profunda (SBP), producto de una afectación a la microvasculatura cerebral, es la base para un golpe final (efecto de Bateman-Bradley) a la unidad neurovascular causando cambios a la SBP que se traducen en lesiones producto de isquemia.

El sistema glinfático juega un papel determinante en la hidrodinamia del LCR en los espacios paravasculares y subaracnoideos, del movimiento y recambio de solutos dentro de estos espacios y del propio espacio intraventricular. Este sistema depende en gran medida del espléndido mecanismo de Windkessel.

Referencias

1. Bateman GA. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiol* 2002;44:740–8. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0812-0>.
2. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, et al. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol* 2009;24:133–8.
3. Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y, Lovett EC. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: Windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiol* 2008; 50:491–7. <https://doi.org/10.1007/s00234-008-0374-x>.
4. Beggs CB. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Medicine* 2013; 11:142.
5. Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:198–203. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0739>.
6. Stephensen H, Tisell M, Wikkelso C. There is no transmantle pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurg* 2002;50:763–71; discussion 71–3. <https://doi.org/10.1097/00006123-200204000-00016>.
7. Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb JS, Mannon LJ, et al. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1539–47.
8. Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1574–85.
9. Miyati T, Mase M, Kasai H, Hara M, Yamada K, Shibamoto Y, et al. Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:274–8. <https://doi.org/10.1002/jmri.20999>.
10. Graff-Radford NR, Rezai K, Godersky JC, Eslinger P, Damasio H, Kirchner PT. Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psych* 1987;50:1589–96.
11. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:419–34. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.48>.
12. 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;2:506–11. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00487-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00487-3).
13. Mollenhauer B, Caspell-Garcia CJ, Coffey CS, Taylor P, et al. Longitudinal CSF biomarkers in patients with early Parkinson disease and healthy controls. *Neurol* 2017; 89:1959–69. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004609>.
14. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013; 80:844–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>.
15. Bradley WG, 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;12:31–9.

16. Bradley WG, Jr. CSF flow in the brain in the context of normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:831–8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4124>.
17. 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?. *Neuroradiol* 2005; 47:741–8. <https://doi.org/10.1007/s00234-005-1418-0>.
18. Chrysikopoulos H. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: thoughts on etiology and pathophysiology. *Med Hypotheses* 2009;73:718–24. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.04.044>.
19. Jaraj D, Agerskov S, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Guo X, et al. Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurol* 2016; 86:592–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002369>.
20. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:73–83.
21. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9:689–701. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70104-6).
22. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurol* 2008; 70:1208–14. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9>.
23. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension. *J Hypertens* 2011; 29:1469–77. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328347cc17>.
24. Zhang JH, Badaut J, Tang J, Obenaus A, Hartman R, Pearce WJ. The vascular neural network—a new paradigm in stroke pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2012; 8:711–6. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.210>.
25. Owler BK, Momjian S, et al. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a pet study of baseline values. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:17–23. <https://doi.org/10.1097/01.wcb.0000093326.88757.49>.
26. 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; 127:965–72. <https://doi.org/10.1093/brain/awh131>.
27. Larsson A, Bergh AC, Bilting M, Arlig A, Jacobsson L, Stephensen H, et al. Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus: diagnostic and prognostic aspects. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:118–23.
28. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol* 2018; 17:232–40. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30006-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30006-1).
29. Brundel M, de Bresser J, et al. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:425–36. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.200>.
30. Kisler K, Nelson AR, Rege SV, Ramanathan A, Wang Y, Ahuja A, et al. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nat Neurosci* 2017; 20:406–16. <https://doi.org/10.1038/nn.4489>.
31. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:347–60. <https://doi.org/10.1038/nrn1387>.
32. Nedergaard M. Garbage truck of the brain. *Science* 2013; 340:1529–30. <https://doi.org/10.1126/science.1240514>.
33. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:723–38. <https://doi.org/10.1038/nrn3114>.
34. 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. *Sci Transl Med* 2012; 4:147ra11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>.
35. Rungta RL, Charpak S. Astrocyte endfeet march to the beat of different vessels. *Nat Neurosci* 2016; 19:1539–41. <https://doi.org/10.1038/nn.4446>.
36. Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev* 2008; 88:1277–340. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2007>.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias