

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

COMPARACIÓN DE LOS CAMBIOS DE VOLUMETRÍA CEREBRAL EN
PACIENTES CON VIH/SIDA Y POBLACIÓN SANA MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE
IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA, SERVICIO DE RESONANCIA
MAGNÉTICA NUCLEAR,
HOSPITAL R.A. CALDERÓN GUARDIA, 2012-2013.

Tesis sometida a la consideración de la Escuela de Tecnologías en Salud para optar
por el grado de licenciatura de la carrera de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Proponente:

Sergio Solís Barquero, carné B16392

Comité Asesor:

Director: Dr. Donato Salas Segura

Lector: M.Sc. Gustavo Vega Garbanzo

Lector: Lic. Álvaro Barahona Navarro

Fecha de entrega: Jueves 06 de octubre de 2016

Hoja de aprobación

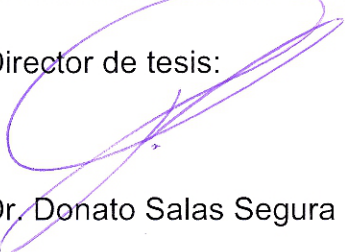
Este Trabajo Final de Graduación fue aceptado por la Escuela de Tecnologías en Salud de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado de licenciatura en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, el día jueves 06 de octubre de 2016.

Director de la Escuela de Tecnologías en Salud:



Dr. Horacio Chamizo García

Director de tesis:



Dr. Donato Salas Segura

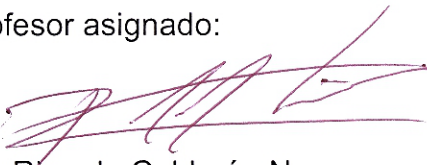
Lector:

M.Sc. Gustavo Vega Garbanzo

Lector:

Lic. Álvaro Barahona Navarro

Profesor asignado:



Lic. Ricardo Calderón Navarro

Derechos de propiedad intelectual

Yo, Sergio Manuel Solís Barquero, declaro que todo lo consignado en este trabajo de investigación es de mi autoría. Y que los trabajos utilizados de otras fuentes han sido citados en cada uno de los casos y al final del trabajo se encuentra al lista completa de la bibliografía citada.

Dedicatoria

A mi mamá, porque si de alguien he de estar orgulloso es de ella, la que me ha enseñado a ser quién soy, y llegar siempre a donde he querido estar.

Agradecimiento

Agradezco a mis profesores, tutores, guías que estuvieron en todo mi desarrollo profesional acompañándome y enseñándome en cada una de lecciones que me dieron. Enseñanzas que me acompañarán por el resto de mi vida.

Gracias a Donato, Gustavo y Álvaro por darme su apoyo en esta investigación.

Índice general

Introducción	1
Capítulo I	4
1.1 Planteamiento del problema	4
1.2 Objetivos	4
1.2.1 Objetivo general.....	4
1.2.2 Objetivos específicos.....	4
1.3 Justificación	5
Capítulo II	10
2.1 Marco teórico	10
2.1.1 VIH/sida.....	10
2.1.2 Epidemiología del sida	11
2.1.3 Métodos terapéuticos para el sida.....	12
2.1.4 Efectos sobre el SNC del sida.....	12
2.1.5 Modalidades de imagenología.....	14
2.1.6 Imágenes por Resonancia Magnética	14
2.1.7 Ventaja de la Resonancia Magnética en el cambio morfológico temprano de cerebros por el sida	22
Capítulo III	24
3.1 Metodología	24
3.1.1 Descripción general de la estrategia	24
3.1.2 Descripción metódica	25

3.1.3 Definición de las variables.....	27
3.1.4 Definición de los procedimientos de recolección de información	28
3.1.5 Definición de los procedimientos y técnicas de análisis.....	29
3.1.6 Consideraciones Éticas	29
3.1.7 Cuadro de variables	30
Capítulo IV.....	32
4.1 Análisis de resultados.....	32
4.1.1 Características de la población de pacientes con VIH/sida.....	32
4.1.2 Características de los controles: sexo y edad.....	36
4.1.3 Campana de Gauss, edad de casos y controles.....	37
4.1.4 Proceso de la Morfometría por voxel.....	40
4.1.5 Descripción de los cambios observados por la morfometría por voxel.....	48
4.1.6 Análisis del espesor cortical	65
Capítulo V.....	69
5.1 Conclusiones	69
5.2 Recomendaciones	71
Bibliografía.....	73
Anexos.....	81

Índice de ilustraciones

Gráfico 1: Distribución por edades en años entre casos y controles.	39
Gráfico 2: Distribución del volumen cerebral supratentorial en mm ³ con respecto a la edad en años al momento del estudio para casos y controles.....	51
Gráfico 3. Volumen cerebral supratentorial y cargas virales.	52
Gráfico 4. Medidas del volumen del hipocampo derecho con respecto a la edad para casos y controles.	56
Gráfico 5. Medidas del volumen del hipocampo izquierdo con respecto a la edad para casos y controles.	56
Gráfico 6. Medidas del volumen de la amígdala derecha con respecto a la edad para casos y controles.	58
Gráfico 7. Medidas del volumen de la amígdala izquierda con respecto a la edad para casos y controles.	58
Gráfico 8. Medidas del volumen de núcleo caudado derecho con respecto a la edad para casos y controles.	60
Gráfico 9. Medidas del volumen de núcleo caudado izquierdo con respecto a la edad para casos y controles.	60
Gráfico 10. Medidas del volumen del cuerpo caloso con respecto a la edad para casos y controles.	62

Índice de cuadros

Cuadro 1. Resumen de las secuencias de imágenes por RM y cortes anatómicos...	18
Cuadro 2. Resumen del tratamiento de las variables.	31
Cuadro 3. Cargas virales de los casos con VIH/sida cercanas a la fecha del estudio por RM de cerebro*.	35
Cuadro 4. Resumen de la edad en años al momento del estudio para los casos y controles.	38
Cuadro 5. Resumen de los volúmenes cerebrales en mm ³ para casos y controles. .	50
Cuadro 6. Promedio de los volúmenes por estructura cerebral en estudio y desviación estándar para los casos y controles.	54
Cuadro 7. Imágenes del análisis vértex de los hipocampos de los casos y controles.	64
Cuadro 8. Imágenes de las diferencias estadísticas de espesor cortical para casos y controles.	67

Índice de abreviaturas

ARN: Ácido ribonucleico.

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.

CNRM: Centro Nacional de Resonancia Magnética.

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas.

GAM: Gran Área Metropolitana.

HCG: Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

IO: Infecciones Oportunistas.

LCR: Líquido Céfal Raquídeo.

MV: Morfometría por Voxel.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

RM: Resonancia Magnética.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TC: Tomografía Computarizada.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Glosario

Artefacto: Cualquier contribución de señal no real en la formación de la imagen de Resonancia Magnética. (1)

B_0 : Notación convencional para referirse al principal campo magnético producido por el escáner de Resonancia Magnética. (1)

Contraste: Diferencia visual en la intensidad de las señales entre las estructuras adyacentes que forman la imagen. (1)

DICOM: Por sus siglas en inglés *Digital Imaging and Communication in Medicine*, es el estándar industrial del tipo de imagen digital médica, que permite una fácil portabilidad y almacenamiento de diferente información médica en relación con el paciente. (1)

Escala de grises: La presentación normal de las intensidades de los píxeles. En un mapa de color, la intensidad cero se asigna con blanco, y un máximo con negro, donde todos los valores intermedios tienen una degradación en colores de grises. (1)

Espacio Talairach: Sistema estándar coordinado utilizado en Resonancia Magnética que permite la comparación en el análisis de estudios. (1)

Espín: Propiedad fundamental de una partícula atómica cargada. (1)

Field-of-view: También se refiere como FOV por sus siglas en inglés, es el área de visualización que se forma en la matriz de la imagen.(1)

Filtro: La utilización de un filtro de corrección del dominio de adquisición para mejorar la señal de formación de la imagen, usualmente a expensas de la resolución espacial. (1)

Frecuencia de Larmor: Frecuencia de precesión o de resonancia de los espines cuando están expuestos a un campo magnético externo. (1)

Gradiente: Un cambio linear en el campo magnético. La aplicación de un gradiente modifica la fase y la frecuencia. Se utiliza para codificar los datos de la imagen de Resonancia Magnética espacialmente. (1)

Matriz: Cantidad de píxeles asignados en cada dirección de la imagen. (1)

Momento: El pequeño campo magnético asociado a la rotación de las fuerzas nucleares. (1)

Píxel: Es el elemento más pequeño que forma la imagen, definido por la división del FOV en la matriz. Representa la imagen en 2D. La intensidad del píxel se define como el brillo de cada elemento, representado en la escala de grises. (1)

Protón: Se refiere al espín o núcleo del isótopo común del átomo de hidrógeno, que consiste en un solo protón. (1)

Pulso de radiofrecuencia: Aplicación transitoria de un campo de resonancia magnética perpendicular a B_0 con el propósito de perturbar la magnetización neta. Usualmente expresada como excitación. (1)

Radiofrecuencia: El componente de radiofrecuencia del espectro electromagnético que va en el rango de 0 a 3000 GHz. (1)

Segmentación: Remoción o aislamiento de píxeles que se encuentran en el límite de una señal dada. Permite a las estructuras volumétricas ser medidas o visualizadas.

Señal: Contribución coherente para la formación final de la imagen. (1)

Tesla: Unidad larga de medida de campo magnéticos, relacionada como 1 Tesla (T) = 10,000 gauss. (1)

Voxel: Elemento de volumen, un píxel con su correspondiente dimensión del ancho del corte en 3D. (1)

Resumen

Comparación de los cambios de volumetría cerebral en pacientes con VIH/sida y población sana mediante la utilización de imágenes de resonancia magnética, Servicio de Resonancia Magnética Nuclear, Hospital R.A. Calderón Guardia, 2012-2013.

Autor: Sergio Manuel Solís Barquero.

Los pacientes con VIH/sida han sido objeto de múltiples investigaciones debido a las complicaciones neurológicas que desarrollan en el transcurso de su enfermedad. Por medio de las imágenes por resonancia magnética se hizo un estudio del cerebro utilizando la morfometría por vóxel, lo que permitió obtener el volumen cerebral de 14 personas con VIH/sida, comparando los resultados con 26 personas sanas. Se hicieron medidas comparativas en el cerebro completo, sustancia gris, sustancia blanca, LCR, hipocampo, amígdala, núcleo caudado y cuerpo calloso. Se tomaron en cuenta otras variables como la edad y la carga viral. Se concluye que si hay una marcada disminución del volumen cerebral en los casos con VIH/sida, en comparación con los controles. Igualmente para las estructuras cerebrales en estudio. No se logra establecer cual es el comportamiento del volumen en personas con VIH/sida.

Palabras clave: Resonancia Magnética, cerebro, volumetría cerebral, VIH/sida, morfometría, imagenología.

Introducción

Los pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y que desarrollan el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida han sido objeto de estudios neurológicos por las complicaciones que se presentan en el cerebro posterior a la infección. Se catalogan importantes efectos a nivel neurológico sobre estos pacientes como el Síndrome de Demencia Asociada al VIH/sida.

En el mundo existen más de 35 millones de personas infectadas por VIH/sida, en Costa Rica existen poco más de 7600 personas infectadas, pero está entre los 30 países con mayor cobertura con antirretrovirales (2).

Los pacientes con VIH/sida llegan a desarrollar complicaciones neurológicas tales como encefalopatía por VIH, encefalitis viral secundaria, toxoplasmosis, linfoma primario, entre otras (3) que requieren el uso de métodos de imágenes médicas para su diagnóstico.

Sin embargo, un síntoma común y de urgencia diagnóstica es el deterioro cognitivo, el cual ha sido identificado en pacientes con VIH/sida desde 1984, año en que el sida fue reconocido como una entidad clínica (4).

Un problema actual de los pacientes con VIH/sida es que son pacientes que logran mantener un estilo de vida saludable bajo el tratamiento de los antirretrovirales, pasando de tener una enfermedad aguda, a una enfermedad crónica, alcanzado cada vez edades más avanzadas (5), pero dirigiéndose al deterioro cognitivo (6). Evidenciando con lo anterior lo crítico que es encontrar

respuestas sensibles a las posibles complicaciones neurológicas que puedan desarrollar estos pacientes (7).

En Costa Rica, el Ministerio de Salud, en su Plan Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud, publicado en 2012, resume la necesidad de impulsar la investigación científica para fortalecer las decisiones sobre las intervenciones para mejorar la calidad de vida de la población con VIH/sida (8).

Por ende es necesario estudiar nuevos métodos diagnósticos, o explotar los métodos actuales, para lograr dar tratamientos más efectivos para los pacientes con VIH/sida, que le permitan al paciente mejorar su vida, tanto en calidad como en cantidad.

Actualmente las imágenes por Resonancia Magnética (RM) se utilizan para obtener exploraciones en el cuerpo humano, y se reconoce como el estándar diagnóstico para estudiar de forma muy precisa la localización y la relación anatómica de lesiones ubicadas en el cerebro (9).

Herramientas tecnológicas, como la utilización de software especializado, para obtener las medidas del volumen cerebral y de sus distintas estructuras, mediante la morfometría por voxel, permite dar una interpretación por imágenes médicas un poco más certera y sensible, que un diagnóstico radiológico subjetivo.

“La gran ventaja de las RM radica precisamente en su capacidad para contrastar los distintos tejidos y para obtener imágenes de parámetros muy variados que van mucho más allá de lo morfológico”. (9)

Un alcance de la presente investigación es describir mediante la morfometría por voxel a partir de las imágenes de RM, el cambio que sufre a nivel estructural, el cerebro de los pacientes con VIH/sida en comparación con los sujetos controles sanos.

Esto permitiría valorar si la técnica de morfometría por voxel es un medio sensible para evidenciar cambios volumétricos y estructurales en el paciente con VIH/sida, lo que llevaría a analizar la posibilidad de incluir estas mediciones como una forma de observación temprana, para el análisis y tratamiento con el fin de evitar complicaciones posteriores en la salud cognitiva de los pacientes.

Las imágenes de RM se tomarían en aquellos pacientes con VIH/sida que previamente se hayan realizado un estudio en el Centro Nacional de Resonancia Magnética de la Caja Costarricense del Seguro Social. De igual manera para el grupo de los sujetos controles, se usarán imágenes por RM en cuyo reporte radiológico no se presenten complicaciones neurológicas.

Capítulo I

1.1 Planteamiento del problema

Describir mediante la morfometría por voxel, obtenida a partir de las imágenes de Resonancia Magnética, el cambio que sufre a nivel estructural el cerebro en los pacientes con VIH/sida.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Describir los cambios de volumetría cerebral en pacientes con VIH/sida y en grupo control sano mediante el uso de imágenes por Resonancia Magnética, Centro Nacional de Resonancia Magnética, Hospital R.A. Calderón Guardia, 2012-2013.

1.2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a la población de los pacientes con VIH/sida en condición de salud y socio demográficamente.
- Precisar los cambios en el volumen cerebral total y de distintas estructuras cerebrales utilizando morfometría por voxel en pacientes con VIH/SIDA y controles.
- Describir y comparar los cambios observados mediante la morfometría por voxel en ambos grupos.

1.3 Justificación

Los primeros reportes de lo que hoy se conoce como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida) aparecieron en 1981, principalmente en pacientes jóvenes, homosexuales y adictos a las drogas de aplicación intravenosa (10). El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) fue descrito primeramente como el supuesto causante del sida en 1983 (11). Cerca de 1986, las investigaciones señalaban que: “era aparente que las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad eran comunes: un 39% de pacientes con sida tenían síntomas neurológicos y un 10% tenían estos síntomas como manifestación inicial [de la infección]” (12). “La disfunción neurológica ha sido reconocida en pacientes con sida desde la aparición de la epidemia (...) [la cual] no solo se presenta de procesos oportunistas, si no también de la infección primaria del Sistema Nervioso Central (SNC) por VIH”. (3)

Ya ha sido bien establecido que el VIH infecta el tejido neurológico en etapas tempranas de la infección (13). Siendo este relacionado con la inmunodeficiencia, la neoplasia y la enfermedad neurológica (14).

Los síndromes neurológicos asociados al VIH se pueden clasificar, según Singer et al., en:

Enfermedad neurológica primaria por VIH (donde el VIH es la causa necesaria y suficiente de la enfermedad), enfermedad neurológica secundaria u oportunista (donde el VIH interactúa con otros patógenos, resultando en infecciones oportunistas (IO) y tumores), y la enfermedad neurológica asociada al tratamiento (tal como el síndrome reconstitución inflamatoria inmunitaria). (14)

Los síntomas neurológicos más comunes según la publicación de Levy & Bredesen (3) en pacientes con sida son: dolores de cabeza, alteración de la

conciencia o la cognición, debilidad, parestesias, afasias, mareos, entre otras (p. 43). Estos síntomas pueden ser causados por meningitis aséptica asociada al VIH, terapias antiretrovirales o infecciones oportunistas y neoplasias (15). Tal y como se señalaba en la clasificación de los síndromes neurológicos.

Entre otras causas de estos síntomas se señalan: la encefalopatía por VIH, la encefalitis viral secundaria, toxoplasmosis, linfoma primario del SNC; todos estos como los hallazgos comunes de lesiones en el SNC causados por el sida (3). El diagnóstico y seguimiento de estas lesiones requiere del uso de distintas técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) (16).

Los hallazgos patológicos comunes en pacientes infectados por VIH incluyen nódulos microgliales que contienen células gigantes multinucleadas, proliferación astrocítica, pérdida neuronal cortical y reducción de la densidad sináptica (4). Un síntoma común, y de urgencia diagnóstica es el deterioro cognitivo, el cual ha sido reconocido en los pacientes infectados por el VIH desde el año en que el sida fue reconocido como una entidad clínica (4).

Para Given la utilización de la imagenología en el diagnóstico de las lesiones del SNC causadas por el sida se resumen en que:

Las técnicas de imagen, particularmente la imagen por RM, son vitales en la detección y la categorización de la patología del SNC. Mientras que un diagnóstico definitivo no se puede establecer basado solo en la imagen, técnicas de imagen avanzadas (...) pueden establecer diagnósticos presuntivos. (17)

Por lo tanto, los objetivos de la examinación de pacientes infectados por VIH mediante RM, los resume Paul et al. en: entender la etiología y la patogenia de la

enfermedad, evaluar la severidad de la enfermedad, monitorear la progresión de la enfermedad, evaluar el efecto del tratamiento (4).

De igual manera, Thurnher & Post (18) señalan que el conocimiento de las anomalías que afectan el cerebro a causa de la infección por VIH permite a los neurorradiólogos detectar y diagnosticar para poder iniciar un tratamiento adecuado.

Al considerar que el VIH invade el cerebro poco tiempo después de la infección periférica, siendo así encontrado en tan solo 15 días después de una inoculación accidental (19). Resulta importante la aplicación de métodos diagnósticos tempranos, para dar un manejo adecuado a la enfermedad de los pacientes.

Es por esto que con las nuevas técnicas de imagen por RM se han logrado avances que permiten el diagnóstico temprano y la clasificación de las lesiones de la infección del VIH en el cerebro. Aunque no es tan sensitiva para mostrar la implicación patológica temprana (20).

Además, estudios recientes han señalado que realizar RM en pacientes infectados por VIH sin síntomas neurológicos es de bajo valor diagnóstico, ya que no hay información de utilidad (21). Esto, en estudios analizados radiológicamente. Por otro lado, también se señala que una consulta neurológica es más costo efectiva que una examinación por TC o por RM (15).

En cuanto la RM se utilice de manera conjunta con otras técnicas, va a brindar información cualitativa para el análisis radiológico, además de información cuantitativa generada a partir de las imágenes, las cuales son necesarias para describir de forma más exacta el proceso neurodegenerativo y los cambios

neuronales en fases tempranas de la enfermedad de los pacientes; por ejemplo, en la aplicación de análisis morfométricos (22).

Es claro que los estudios por imágenes pueden parecer normales en sus aspectos cualitativos, por lo que es necesario, evidenciar los signos de atrofia, siendo estos los hallazgos más frecuentes de anormalidad y que son evidentes en pacientes asintomáticos (23).

La RM convencional puede detectar atrofia cerebral pero no puede confirmar anormalidades estructurales tempranas en el cerebro, mientras que la morfometría si puede descubrir cambios en el volumen (6).

La importancia del estudio de la infección del VIH en el SNC, aparte de los problemas neurológicos que puede presentar el paciente, es como el SNC constituye una seria barrera para el manejo y la erradicación del virus (14). Es decir, el SNC funciona como un albergue o un reservorio protector del virus (24). Por ende, para aplicar los tratamientos y verificar la efectividad de los mismos, se requieren igualmente estudios diagnósticos por medio de imágenes.

En estudios actuales, la utilización de la morfometría por voxel (MV) ha demostrado que la infección por VIH provoca un cambio estructural y en el volumen de la materia gris en etapas tempranas sin tener ningún síntoma temprano de deterioro cognitivo, y la RM detecta estos cambios (6).

La MV es un método para calcular el volumen de la sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo del cerebro, de una manera aproximada, usando un

modelo estadístico de campos aleatorios Gaussianos¹ (25). Con esto “se permite detectar y localizar diferencias consistentes en todo el cerebro, incluso en áreas donde el análisis por región de interés (ROI) sería difícil.” (6)

Cada día son más los pacientes con VIH que alcanzan edades avanzadas de su enfermedad (5). Estos pacientes tienen un mayor riesgo por la edad y de igual manera, sufren cambios en el cerebro. “Los cambios en la estructura cerebral pueden explicar algunos síntomas clínicos en pacientes que se dirigen a deterioro cognitivo (...) evidenciando la función de la RM para la prevención, tratamiento y evaluación temprana del deterioro cognitivo asociado al SIDA.” (6) Lo que demuestra que: “es crítico encontrar indicadores sensibles de las posibles fallas cerebrales.” (7).

En vista de los beneficios que brinda la tecnología y como se resume en el Plan Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud 2012 – 2016 del Ministerio de Salud de la República de Costa Rica, hay que impulsar la investigación científica para fortalecer las decisiones sobre las intervenciones para mejorar la calidad de vida de la población con VIH/sida (8). Actualmente no existen hay estudios científicos de este tipo que se hayan desarrollado en el país.

¹ Un campo aleatorio es un conjunto de variables aleatorias con una colección de funciones para la distribución de cada punto de su espacio. Un campo aleatorio gaussiano se basa estadísticamente en la fórmula de distribución normal, que se

expresa de la siguiente manera: $f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\pi} e^{-\frac{u^2}{2}} du, x \in \mathbb{R}$.

Capítulo II

2.1 Marco teórico

La investigación que se propone enmarca teóricamente aspectos relacionados propiamente con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, su etiopatogenia con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, y el descubrimiento de este. Por otro lado, explicará las relaciones de este con el desarrollo de la enfermedad neurológica cerebral y sus implicaciones. Seguido, se dará una breve introducción a las técnicas de imágenes médicas que permiten visualizar el órgano, haciendo énfasis en la Resonancia Magnética, y el desarrollo de nuevas técnicas de análisis sobre las imágenes de Resonancia Magnética, como la Morfometría por Voxel.

2.1.1 VIH/sida

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida) fue reconocido a principios de la década de 1980 como una enfermedad que se presentaba en hombres homosexuales con múltiples parejas, en usuarios de drogas de aplicación intravenosa, o en pacientes que recibían transfusiones sanguíneas contaminada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (11). Los primeros hallazgos encontrados por Gottlieb et al. (10) señalan que estos pacientes tienen defectos en las células T, propias de la enfermedad de Hodking no tratada, sarcoidosis e infecciones virales, que se caracterizaron por presentar neumonía por *Pneumocystis carinii*, candidiasis, y otras manifestaciones, que llevaron a la conclusión de que este síndrome se asociaba a una infección por citomegalovirus que provocaba una deficiencia inmunitaria potencialmente transmisible. Es a partir de este caso que en

1981 el Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC, por sus siglas en inglés) reconoce al sida como una entidad clínica (26). Poco tiempo después del caso de Los Ángeles, aparecieron otros relacionados con sarcoma de Kaposi, toxoplasmosis, meningitis, candidiasis, extendiéndose así a otras ciudades como San Francisco y New York (4).

En 1983 el sida aún no tenía un virus causante conocido, sin embargo se catalogaba al VIH como un retrovirus linfocítico de la familia T, que era transmitido entre humanos (11). En 1984, el VIH-1 fue descrito como el causante etiológico del sida (27).

El diagnóstico del sida se hace por medio de una prueba conocida como ELISA, que responde a las siglas en inglés para ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, la cual detecta anticuerpos en personas infectadas por VIH, en un estado preclínico, temprano, de la infección (4).

Actualmente se logra entender que:

El VIH/SIDA corresponde a una enfermedad sistémica, que se caracteriza por tener como mecanismo patogénico tanto la infección celular directa por el virus como la provocación de un severo estado de inmunosupresión, que predispone a numerosas infecciones oportunistas así como también a patología tumoral y autoinmune. (28)

2.1.2 Epidemiología del sida

Existen 35 millones de personas en el mundo que viven con sida, de estas 19 millones no saben que están infectadas por el VIH. La cantidad de nuevos casos de sida va en disminución de 3,4 millones en el 2001 a 2,1 millones en el 2013, cerca de un 38% de reducción (2). Sólo en Latinoamérica existen 1,6 millones de personas

con sida y aproximadamente ocurren 10 nuevas infecciones de VIH por hora en la región (2).

Datos obtenidos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida estiman que para el 2013 en Costa Rica alrededor de 7600 personas eran portadoras de la enfermedad. Además, se menciona que se encuentra entre los 30 países con mayor cobertura con antirretrovirales para los pacientes con VIH/sida (2).

2.1.3 Métodos terapéuticos para el sida

Actualmente no existen terapias que curen el VIH, la enfermedad ha pasado de ser una enfermedad terminal a ser una enfermedad crónica permitiendo a los pacientes envejecer con la enfermedad, pero con tratamiento e intervención médica constante (4).

El tratamiento antiretroviral con mejores resultados en pruebas clínicas es conocido como el HAART (por sus siglas en inglés, Terapia Antiretroviral Altamente Activa), el cual ha sido aplicado bajo un régimen de excelencia que ha logrado demostrar su efectividad desde la infección temprana, siendo terapéutico para los pacientes por más de una década (4). La terapia con HAART ha sido tan efectiva y desarrollada que: “A finales del 2013 habían 12,9 millones de personas recibiendo tratamiento antiretroviral en el mundo”. (2)

2.1.4 Efectos sobre el SNC del sida

Las investigaciones en el campo llevaron a que se catalogara al VIH como un retrovirus que podía ser encontrado en macrófagos, lo que permitió entender que la infección podía ser suficiente para llevar a cabo cambios gliales y neuronales en el

cerebro, por lo que las complicaciones neurológicas eran innegables (4). Así también se señaló que la invasión del VIH en el cerebro se daba en etapas tempranas de la infección, ya que a los pocos días posteriores a la infección podía encontrarse al VIH en el cerebro (19).

“La manifestación más común del VIH sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) es la condición neurodegenerativa crónica caracterizada por anomalías cognitivas, motoras y de comportamiento” (14). El deterioro cognitivo fue reconocido en pacientes con sida desde 1981, en donde el complejo de demencia del sida, se caracterizaba por una función cognitiva deteriorada, baja concentración, pérdida de memoria, entre otras (4). El complejo de demencia del sida se ha estudiado por los síntomas que presentan los pacientes, ya que cerca del 20 % y el 30 % de los pacientes lo desarrollan, sin embargo hay que aclarar que existen otras infecciones oportunistas como infección por citomegalovirus o el virus Epstein Barr, además de infecciones por hongos, bacterias y parásitos, que podrían desarrollar lesiones y estas efectos sobre el SNC (29). Por esto, es importante reconocer que “el SIDA puede afectar el cerebro debido a infecciones oportunistas, neoplasias, y desórdenes primarios por la infección del VIH”. (30)

La importancia de la causa de los problemas neurológicos por la infección del VIH, es que el SNC funciona como una seria barrera para el manejo y la erradicación del virus, ya que este es impermeable a las drogas antiretrovirales, funcionando prácticamente como un reservorio, donde el VIH puede evadir al sistema inmunitario, y puede replicarse, mutar y reinfectar la circulación (14). Es por ello importante

conocer la causa de los síntomas neurológicos, y el efecto que tienen las terapias sobre el cerebro.

2.1.5 Modalidades de imagenología

Las modalidades modernas para la obtención de imágenes neurológicas permiten conocer el diagnóstico y los efectos del tratamiento de una manera rápida y poco invasiva (31). Aunque exista una coincidencia en las características de las modalidades de imagen existentes, como la Tomografía Computarizada (TC) y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM), algunos resultados de investigaciones demuestran que la IRM logra determinar de manera sugestiva una lesión, por lo que juega un rol importante en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sida (32). “Ciertamente la prueba imagenológica idónea es la resonancia magnética (RM) por su gran precisión en la visualización de estructuras anatómicas.” (33)

2.1.6 Imágenes por Resonancia Magnética

La RM es una técnica de imagen que tiene su método basado principalmente en la presencia del agua en los tejidos del cuerpo humano y sus propiedades, detectando cambios en el magnetismo de los núcleos de los átomos de hidrógeno (contenidos en el agua) para formar no únicamente imágenes anatómicas, si no también detectar cambios químicos y visualizar las áreas funcionales del cerebro (34).

La RM está basada en la actividad electromagnética de los núcleos atómicos, de ahí su nombre Resonancia Magnética Nuclear. Los protones que están en el

núcleo atómico, tienen una propiedad conocida como espín². Esta propiedad permite a todos aquellos núcleos que tienen un número impar de espines puedan ser utilizados en la obtención de imágenes, ya que el espín de sus protones al ser impar obtenga una magnetización diferente de cero en los tejidos. Cada protón rota en su propio eje. Cuando el protón gira, su movimiento induce a un campo magnético (35). El electromagnetismo básico explica que una carga en movimiento, en este caso el protón, tiene un campo magnético asociado, y este protón genera su propio campo (34). Cuando el núcleo es expuesto a un campo magnético externo de alta intensidad (B_0), la interacción de los campos magnéticos hacen que el núcleo bambolee y se alinee a la dirección del campo B_0 aplicado, provocando que el mismo precese alrededor con cierta frecuencia. La frecuencia en que esto ocurre está definido por la ecuación de Larmor (35). El efecto acumulado del momento magnético de todos los núcleos de hidrógeno es el vector neto de magnetización (M_0), y está alineado exactamente con el vector de magnetización B_0 (34).

Luego un pulso de radiofrecuencia (RF) debe de ser aplicado para causar excitación del vector de magnetización neto M_0 provocando que este gire en cierto ángulo generando dos vectores componentes de la magnetización (35). Este pulso en los sistemas de RM es transmitido por una bobina o antena transmisora de RF, la

² Se define espín al momento cinético intrínseco de las partículas subatómicas, en este caso el protón.

³ Hace referencia al corte anatómico axial del plano anatómico transversal.

⁴ Hace referencia a un corte coronal del plano anatómico laterolateral.

⁵ Se conoce como FLAIR a una secuencia de adquisición de los equipos de RM para

cual lanza un pulso por un periodo corto que debe de estar a la frecuencia de precesión de los protones para provocar que la resonancia ocurra (36). De esta forma se provoca que el vector M_0 gire lejos de la dirección longitudinal B_0 , lo que depende de la duración y la fuerza del pulso de RF (34).

Cuando se recibe un pulso de RF a 90° el plano de magnetización longitudinal (que está alineado con el B_0) se rota hasta quedar en sentido transversal, lo que se conoce como magnetización transversal. La magnetización longitudinal es casi cero, pero después de eliminado el pulso de RF, la magnetización transversal comienza a desplazarse al sentido longitudinal, lo que se conoce como relajación longitudinal T1. El grado en que la magnetización longitudinal regresa es diferente para diferentes protones asociados con diferentes tejidos, lo que es fundamental en el contraste de imágenes en imágenes ponderadas en T1 (36).


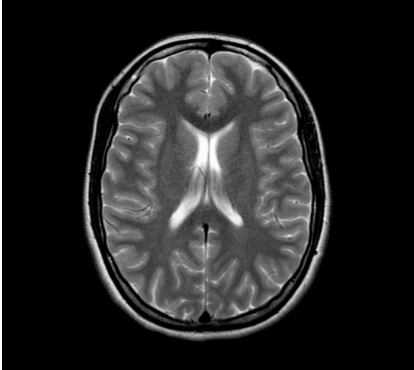
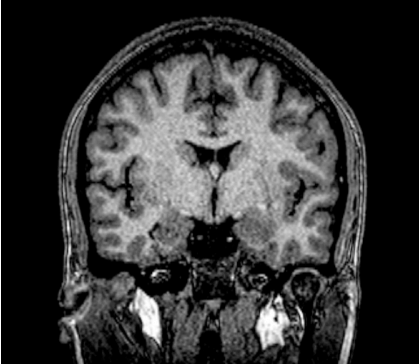
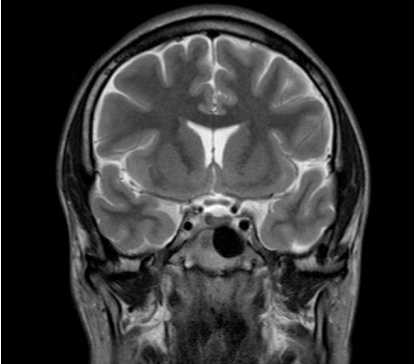
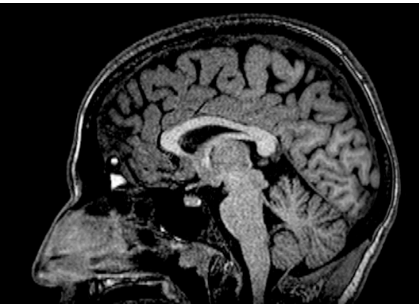
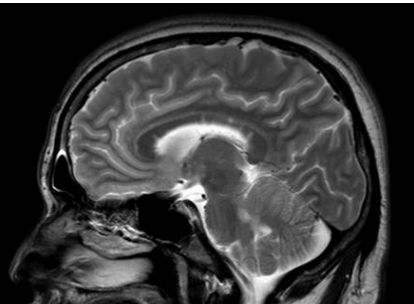
Durante la relajación T1, la magnetización longitudinal se recupera y el giro de los núcleos transmite energía al entorno (35).

La definición de T1 es el tiempo que le toma a la magnetización longitudinal en llegar al 63 % de su valor máximo (36). Por otro lado, al mismo tiempo del T1, existe el T2, que se define como el tiempo en que la magnetización transversa decrece o decae (35). La definición de T2 es el tiempo que le toma a la magnetización transversal en decaer al 37 % de su valor original (36).

“Las imágenes adquiridas en el T1 usualmente tienen excelente contraste: los fluidos se ven oscuros, los tejidos con base en agua son grises, y los tejidos con contenido graso son brillantes”. (34) Estos tejidos tienen diferentes tiempos de relajación T1 por lo que los rangos de relajación a la magnetización longitudinal

permiten establecer diferencias en el contraste. Por ejemplo, la sustancia blanca del cerebro tiene T1 cortos, por lo que se relaja muy rápido; el líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene T1 largos y se relaja muy lento, mientras que la sustancia gris tiene un rango intermedio (36). Esto hace que las imágenes por RM sean ideales para el diagnóstico y evaluación del cerebro, ya que sus estructuras se diferencian adecuadamente.

Cuadro 1. Resumen comparativo de las secuencias de imágenes por RM y cortes anatómicos.

Corte Anatómico	T1	T2
Axial		
Coronal		
Sagital		

Fuente: Elaboración propia, a partir de imágenes de RM de control del estudio.

2.1.6.1 Historia de la Resonancia Magnética

Existe una disputa acerca de quién es el fundador de la RM, sin embargo se conocen investigaciones realizadas en 1959 por Singer en la Universidad de California, Berkeley, que señalan que la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) podía ser utilizada para medir el flujo de sangre en vivo, y otro estudio realizado en 1971 señala el descubrimiento de Damadian sobre los tiempos de relajación de ciertos tejidos tumorales en ratones en comparación con tejidos normales; sin embargo la tecnología no se esparció hasta la década de 1990, cuando realmente su desarrollo permitió hacer estudios rápidos y de alta calidad (34).

2.1.6.2 Resonancia Magnética del cerebro

La RM del cerebro es el estudio diagnóstico que más se realiza en distintas instituciones clínicas, y es el que brinda información más compleja acerca del órgano cerebral (34). Los estudios por RM se adquieren usualmente en una secuencia combinada de pulsos de RF para obtener distintos grados de contraste en las imágenes, lo que se conoce como un protocolo de adquisición. La examinación básica del cerebro, en el caso del Centro Nacional de Resonancia Magnética (CNRM) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) consiste en:

1. Una imagen de referencia y de localización o exploración.
2. Una imagen simple en T1 Volumétrica en 3D.
3. Una imagen axial³ tomada en T2.

³ Hace referencia al corte anatómico axial del plano anatómico transversal.

4. Una imagen coronal⁴ tomada en T2.
5. Una imagen FLAIR⁵, o con Recuperación de la Inversión de la Atenuación del Fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés), que se toma sobre la T2 pero con supresión de la señal producida por el LCR (34).
6. Una imagen obtenida con tensor de difusión, la cual es una técnica emergente para detectar la difusión y la anisotropía, que usualmente se coloca en los protocolos de adquisición de estudios de RM (37). La difusión valora el movimiento aleatorio de las moléculas de agua, que en caso de presentarse una disminución en el espacio celular, se puede apreciar una restricción al movimiento, por lo que es capaz de estimar la densidad celular del tejido (9).
7. Una imagen obtenida en T2 Axial en técnica FFE⁶ (*fast field echo*), que es una secuencia de la casa comercial Phillips que consiste en una imagen rápida adquirida con estado estacionario de precesión (1).

⁴ Hace referencia a un corte coronal del plano anatómico laterolateral.

⁵ Se conoce como FLAIR a una secuencia de adquisición de los equipos de RM para imágenes cerebrales, que se toma sobre una imagen en T2, donde se suprime la señal del LCR, y la sustancia blanca se observa con menor intensidad, donde algunas lesiones se pueden observar de alta intensidad.

⁶ Se conoce como *fast field echo* a una secuencia de adquisición de imágenes cerebrales por RM que consiste en una adquisición rápida, con tiempos de repetición cortos. Obteniendo con esto diferentes contrastes, dependiendo de los parámetros de la secuencia.

2.1.6.3 Morfometría

La medida cuantitativa del tamaño del cerebro, la forma y los cambios temporales han tomado importancia en el análisis biomédico por medio de imágenes (22).

La morfometría basada en voxel es un método para identificar diferencias volumétricas estructurales regionales en la sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo del cerebro a partir del análisis estadístico en el contexto de campos Gaussianos aleatorios (25). Las medidas volumétricas pueden representar un método robusto para cuantificar la integridad del cerebro en la presencia del VIH (38). El procedimiento es relativamente automatizado y envuelve la normalización espacial de imágenes de RM de alta resolución (T1) en un espacio estereotáxico, seguido de una segmentación automática de la sustancia gris de las imágenes normalizadas espacialmente y la aplicación de filtros, lo que permite que después se puedan analizar estadísticamente (25).

El método más común para realizar este proceso es utilizando un software automatizado, conocido como *FreeSurfer*, que está documentado y disponible de manera gratuita en línea (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

En resumen, se debe de realizar una corrección por movimiento de las imágenes volumétricas por RM adquiridas en T1, se remueven todos los tejidos que no están relacionados con el cerebro usando un proceso de deformación, se realiza una transformación Talairach automatizada, la cual es una segmentación del cerebro en coordenadas siguiendo parámetros estándar; se segmenta la sustancia blanca y la sustancia gris en estructuras volumétricas, se realiza una normalización de la

intensidad, se dividen los límites de la sustancia gris y blanca en un patrón geométrico, además hace una corrección automatizada de la topología y por último una deformación de la superficie, seguido de la intensidad de gradientes para ubicar óptimamente los bordes de la sustancia blanca, la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo en donde los mayores cambios de intensidad sean los que definan la transición de los diferentes tipos de tejidos (39,40). Es importante reconocer que las imágenes pesadas o adquiridas en T1 antes de procesarse, deben de ser transformadas a formatos compatibles con el programa *FreeSurfer*, como el NIfTI, para que se permita el procesamiento de imágenes volumétricas estructurales (7).

Una de las principales ventajas del sistema automático es que reduce los tiempos de ubicación y marcación de estructuras, además da una confiabilidad excelente (41). Sin embargo, “por años, la delineación manual de estructuras realizada por expertos se ha utilizado como el estándar de oro de exactitud en las volumetrías.” (41) Pero estos procesos, al ser usuario dependientes, traen mayores errores, y los métodos de comparación se ven en desventaja.

2.1.7 Ventaja de la Resonancia Magnética en el cambio morfológico temprano de cerebros por el sida

El cerebro puede ser afectado de distintas maneras asociadas con una infección por VIH, el conocer estas anomalías y características permiten conocer el diagnóstico temprano, y dar un adecuado tratamiento (18).

Sin embargo, actualmente la discusión establece que el uso de la RM para la detección de lesiones tempranas en pacientes asintomáticos con sida es de poco valor (21). Esto en el caso de los análisis radiológicos.

Pero la identificación de los cambios en todo el cerebro por medio de la RM, con técnicas como volumetrías, permite el análisis de la presencia y la severidad de la destrucción tisular tanto en pacientes con y sin deterioro cognitivo; por lo que la RM si tiene el valor potencial para descubrir cambios patológicos tempranos en pacientes sin síntomas y antes de una pérdida de volumen cerebral significativa (42). En el caso de la volumetría, el cambio en el cerebro se va demostrar cuantitativamente, volumen cerebral en mm^3 , por lo que su cambio no va a ser dependiente de un análisis radiológico, lo cual es una ventaja principal.

Capítulo III

3.1 Metodología

3.1.1 Descripción general de la estrategia

Esta investigación se desarrolló de manera cuantitativa observacional cuasi experimental transversal, bajo los criterios de Rodríguez (43), con un componente cualitativo para el desarrollo del tercer objetivo específico. Se recolectaron datos a partir de imágenes de RM en T1 (T1 Volumétrica 3D) de cerebro realizadas a pacientes con VIH y a pacientes sin lesiones aparentes por diagnóstico radiológico, que participaron como estudios controles. Estas RM fueron realizadas en el Centro Nacional de Resonancia Magnética (CNRM) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), a pacientes con las características descritas. A partir de estos datos se realizaron morfovolumétricos a los pacientes con un software gratuito descrito anteriormente (*FreeSurfer*). Los datos obtenidos entre los participantes con VIH y los controles se analizaron estadísticamente. Además se determinó una correlación cualitativa cruzada entre la información obtenida por la morfometría y la detección de lesiones relacionadas con manifestaciones neurológicas en pacientes con VIH.

Se ha estimado que el uso de distintas técnicas de análisis de imágenes de RM permiten ver datos cuantitativos valorables para el diagnóstico de los pacientes, haciendo que el uso de las imágenes médicas se complemente para describir de forma más confiable los cambios neuronales estructurales de los pacientes con enfermedades que afecten los procesos cognitivos. Siendo importante, para la población de VIH, valorar si la técnica de morfometría por voxel permitirá establecer

cambios neuronales estructurales. Se ha descrito recientemente que los cambios de atrofia cerebral y la disminución del volumen cerebral si pueden ser encontrados por esta técnica complementaria (6).

3.1.2 Descripción metódica

El estudio es de tipo cuantitativo observacional cuasi experimental transversal. Se utilizaron imágenes obtenidas en RM de pacientes con VIH, masculinos, en un periodo de tiempo delimitado del 2012 al 2013, además se establecieron controles con personas sanas. En este caso de estudio transversal, se estimaron los volúmenes estructurales del cerebro en general, de la sustancia blanca y gris y del líquido cefalorraquídeo (LCR) además de los hipocampos, amígdalas, cuerpo caloso y el núcleo caudado, de estos pacientes. Esto se hizo a partir de una única serie de imágenes, usando el método de normalización espacial a partir del cráneo con respecto a una imagen estándar, ya que en los estudios transversales de este tipo, sólo se puede estimar la reducción estructural del volumen del cerebro a partir del tamaño del cráneo, el cual es un marcador confiable debido a su relación estrecha con el cerebro (22).

La imagen a utilizar fue la adquirida en un equipo Phillips Achieva 1.5T bajo la secuencia T1 3D FFE, adquirida con una tamaño de voxel de 1mm x 1mm x 1mm, con un campo de visión (FOV) de 240mm, TE de 8.45 ms y TR de 3.9 ms, ángulo de 8°, sin medio de contraste.

3.1.2.1 Población

La población de análisis fueron las personas VIH positivos que se sometieron a pruebas diagnósticas por RM, cuya justificación de estudio es la propia infección por VIH que genera síntomas neurológicos, y que se realizaron el estudio entre el 2012 y el 2013 en el CNRM de la CCSS. Estos pacientes tuvieron como criterios de inclusión: edad mayor a los 18 años, infectados por VIH, con síntomas neurológicos o sospechas de lesiones sobre el SNC, con una imagen en T1 adecuada para la aplicación de morfometría por voxel. Por lo que su selección no será probabilística. En este caso se seleccionó toda la población de pacientes que cumplieran con las características.

Por otro lado, estas se compararon con estudios de personas con la misma edad, pero con resultado de un estudio previo de RM de cerebro un encéfalo normal y sin lesiones focales, y que sin ninguna enfermedad de fondo que comprometa la disminución del volumen cerebral o atrofia cerebral. Su selección fue probabilística, donde sólo se requirió que cumplieran con una edad similar al objeto de estudio, y sin ninguna lesión en el cerebro. Se determinó la cantidad de casos controles según la cantidad de personas con la enfermedad.

Los pacientes seleccionados son masculinos o femeninos, sin embargo la gran mayoría de la población que se realizó una RM de cerebro con las características descritas para los casos fueron masculinos, por lo que no se hicieron comparaciones con respecto al sexo de los pacientes.

3.1.3 Definición de las variables

Las variables utilizadas para lograr el objetivo de la investigación son cuantitativas.

Se obtuvieron valores cuantitativos volumétricos estructurales del cerebro en general, de la sustancia blanca y gris y del LCR, además de estructuras específicas como los hipocampos, la amígdala, cuerpo caloso y el núcleo caudado, que se han referido en investigaciones previas como posibles zonas de atrofia en pacientes con VIH (6,42,44). Estos datos son los volúmenes general del cerebro, de la sustancia gris, blanca y LCR, y de las estructuras específicas señaladas obtenidos a partir de la imagen de RM. Al ser valores cuantitativos, fueron analizados estadísticamente entre ellos mismos y en comparación con los controles sanos.

Para obtener estos datos, las imágenes de RM en T1, de los pacientes con la enfermedad y los controles sanos, se transformaron automáticamente con el procedimiento descrito. Se prefirió utilizar el proceso automático para reducir el tiempo de determinación de las estructuras a comparar. Es importante mencionar, que a pesar de que el proceso es automático, la reconstrucción por software requiere de cierto tiempo (24 horas por cada imagen T1) para el procesamiento de las imágenes, por lo que la población se pretendía mantener dentro de un número limitado en caso de ser necesario. Se definió que si la población era mayor a 20 personas, se iba determinar una muestra de este tamaño. Pero al final la población total que cumplía con los criterios de inclusión era menor.

3.1.4 Definición de los procedimientos de recolección de información

Para la selección de los participantes enfermos y sanos, se analizó la base de datos del CNRM de todos los pacientes que se habían realizado una RM de cerebro entre el 2012 y el 2013. Se tomaron estos años porque son los que se registran en la base de datos, además de que son casos clínicos que brindan mayor detalle después del diagnóstico radiológico, en caso de que los controles tengan una enfermedad de fondo, que no muestre evidencia en las imágenes por RM.

Se seleccionó toda la población de personas con las condiciones descritas en los criterios de inclusión que estaban en la base de datos del CNRM. Seguido de su selección, recolectaron las imágenes adquiridas de RM de estos pacientes en un disco, además del reporte radiológico del estudio.

Por otro lado, para las personas sanas, participantes controles, se determinó a todos los pacientes que se habían realizado una RM, con resultado radiológico sano o sin lesiones, que cumplieran con los criterios de inclusión, y que estuvieran en un rango de edades similar a los pacientes enfermos. A partir de su determinación, se eligieron aleatoriamente pacientes controles, por muestreo probabilístico, en una cantidad que duplicara a los pacientes enfermos. Una vez seleccionados los controles, se recolectaron las imágenes obtenidas por RM de estos pacientes, así como su reporte radiológico.

Es importante destacar que una vez recolectadas las imágenes y los reportes radiológicos, se tuvo que hacer una revisión de los datos. Principalmente una revisión de las imágenes, para que no contengan ningún tipo de artefacto y que su formato

permita la transformación para su aplicación en el software descrito. Por otro lado, una revisión de los reportes radiológicos para que los pacientes controles sean verdaderamente candidatos sanos, y que los pacientes enfermos no contengan otras enfermedades no relacionadas con el VIH/sida.

Seguido de la recolección de la información cruda, las imágenes fueron transformadas por el software, delimitándose las regiones determinadas del cerebro a estudiar, para así obtener los valores volumétricos. Se utilizó una imagen en T1 3D por participante enfermo o control sano, con un proceso de 24 horas por cada una.

3.1.5 Definición de los procedimientos y técnicas de análisis

La información obtenida a partir de los estudios previos procesados con el software gratuito *FreeSurfer*, se analizó estadísticamente, al comparar estudios de personas con VIH/sida con controles sanos, esto para definir el o las áreas de reducción o atrofia cerebral.

Para el análisis descriptivo de la relación entre personas sanas y enfermas se utilizaron distribuciones absolutas, porcentuales, y otros valores como la media aritmética y la desviación estándar.

3.1.6 Consideraciones Éticas

Los datos que se utilizaron para lograr los objetivos de la investigación provienen de fuentes de información como los expedientes clínicos, imágenes de estudios por RM y resultados radiológicos de estudios diagnósticos de RM de pacientes con VIH. Estos datos se trataron con confidencialidad de la identidad del

paciente, ya que sólo se requirió conocer sexo, edad, diagnóstico y proceso del estudio realizado, además de su estado de salud en general. Estos datos ya están consignados en el expediente clínico del paciente y en los estudios por RM que se le realizaron, por lo que no se requirió entrevistar al paciente. Dichos datos se obtuvieron de los resultados de las RM hechas por el CNRM y de los expedientes de pacientes.

Estos se tomaron únicamente para la recolección de la información necesaria y vinculante con la investigación, y únicamente para fines científicos. No se requirió información alguna que implicara contacto del paciente. No se requirió de un consentimiento informado. No se tuvo contacto alguno con el paciente.

El compromiso con los datos fue de mantener la anonimidad del paciente y la confidencialidad durante la investigación y en la presentación de los resultados en la versión final.

Se puede declarar que esta investigación no tuvo riesgos biológicos, fisiológicos, psicológicos o sociales.

Todo el proceso metodológico de la investigación fue evaluado por el Comité Ético Científico del HCG (número de protocolo asignado CLOBI-36-09-2015) y de la Universidad de Costa Rica.

3.1.7 Cuadro de variables

El Cuadro 2 resume las variables que se tomaron en cuenta en el presente estudio y su relación con los objetivos específicos. Se toma en cuenta que la definición conceptual es qué se entiende por la variable y la definición operacional

define qué valor se le asignará a cada una de las variables; la instrumentalización hace referencia a como se va a obtener el valor de la variable o a como se va a tratar la información referente a la variable.

Cuadro 2. Resumen del tratamiento de las variables.

Objetivo Específico	VARIABLES	Definición Conceptual	Definición Operacional	Instrumentalización / Herramienta
Caracterizar a la población de los pacientes con VIH/sida en condición de salud y socio demográficamente.	Edad	Edad del paciente al momento del estudio.	Edad en años.	Datos de la solicitud del estudio de RM.
	VIH sida	Estado de la Infección. Estado del Síndrome.	Positivo / Negativo Positivo / Negativo	Datos clínicos / Expediente Datos clínicos / Expediente
	Carga Viral	Cantidad de copias de ARN de VIH en 1 ml.	Copias de ARN de VIH en 1 ml.	Prueba de laboratorio / Expediente
Precisar los cambios en el volumen cerebral total y de distintas estructuras cerebrales utilizando morfometría por voxel en pacientes con VIH/SIDA y controles.	Vol. del Cerebro	Volumen del Cerebro		
	Vol.del Lóbulo Der.	Volumen del Lóbulo Derecho		
	Vol. del Lóbulo Izq.	Volumen del Lóbulo Izquierdo		
	Vol. del Hipocampo Der.	Volumen del Hipocampo Derecho		
	Vol. del Hipocampo Izq.	Volumen del Hipocampo Izquierdo		
	Vol. de la Amígdala Der.	Volumen de la Amígdala Derecha	Volumen en mm ³	
	Vol. de la Amígdala Izq.	Volumen de la Amígdala Izquierdo	Promedio Normalizado	Datos obtenidos a partir de la secuencia T1 3D por RM
	Vol. del Núcleo Caudado Der.	Volumen del Núcleo Caudado Derecho		
	Vol. del Núcleo Caudado Izq.	Volumen del Núcleo Caudado Izquierdo	Desviación Estándar Normalizada	
	Vol. del Cuerpo Caloso Post.	Volumen del Cuerpo Caloso Posterior		
	Vol. del Cuerpo Caloso Med-Post	Volumen del Cuerpo Caloso Medial Posterior		
	Vol. del Cuerpo Caloso Central	Volumen del Cuerpo Caloso Central		
	Vol. del Cuerpo Caloso Med-Ant	Volumen del Cuerpo Caloso Medial Anterior		
Cuerpo Caloso Ant.	Cuerpo Caloso Anterior			

Fuente: Elaboración propia.

Capítulo IV.

4.1 Análisis de resultados

4.1.1 Características de la población de pacientes con VIH/sida.

La población seleccionada para el estudio, bajo los criterios de inclusión y exclusión, fue de un total de 16 personas. Estas personas tenían edades que iban desde los 29 años a los 68 años, cumplidos a la fecha en que se les realizó el estudio, entre 2012 y 2013.

Cabe aclarar que la población de casos, o personas infectadas por VIH/sida, fue seleccionada a partir de que ya tenían realizado el estudio de RM de cerebro en el CNRM. Toda la población de estudio tenía resultados de sangre positivos de infección por VIH y se encontraban en estudio por alguna sospecha de lesión en el SNC. Por lo que se les había realizado una RM diagnóstica en el CNRM. Los resultados de dicho estudio fueron analizados por cuatro radiólogos del CNRM, en su mayoría por el médico asistente especialista en neurorradiología.

Las lesiones encontradas en los pacientes hacían diagnósticos presuntivos de toxoplasmosis, lesiones granulomatosas, aspergilosis, linfoma, entre otras; todas relacionadas a una enfermedad infecciosa inmunodeficitaria de fondo.

Para enero de 2016, del total de personas en estudio, cuatro habían fallecido. Una a los 24 días del estudio, y que al momento de estudio se conocía que no estaba recibiendo tratamiento para el VIH. Dos personas fallecieron a los cuatro meses del estudio, una presentaba déficit cognitivo y la otra alteración del sensorio en el

momento del estudio. Y una persona falleció al año y cuatro meses del estudio, presentando como síntoma para el estudio de RM una cefalea.

Debido a los distintos tratamientos que se le realizaron a las imágenes de los casos, se tuvo que excluir a dos de estos, puesto que la imagen, a pesar de la aplicación de los filtros correspondientes para el mejoramiento de los datos a obtener, no demostró una corrección adecuada. La imagen de RM de estos casos presentaba un artefacto causado por el movimiento al momento de la realización del estudio. Por lo que la población final de casos fue de 14 personas.

4.1.1.2 Sexo

De las personas seleccionadas, 16 estudios, 14 eran hombres y solo 2 eran mujeres. Razón suficiente para que no se hicieran comparaciones entre los sexos, ya que el tamaño de la muestra a utilizar no iba a demostrar datos representativos. Se excluyó a dos de los casos, un hombre y una mujer, por lo que la cantidad final fue de 13 hombres y 1 mujer.

4.1.1.2 Edad

Los casos seleccionados ($n=14$) tienen edades que van desde los 29 a los 56 años de edad, cumplidos al momento de la realización del estudio. Estos datos se analizaron en conjunto con la selección de controles por medio de una Campana de Gauss, representando su distribución.

4.1.1.3 Condición de salud.

Las personas seleccionadas como objetos de estudio dentro de la investigación se encontraban en una fase de diagnóstico médico por la presencia de uno o varios síntomas neurológicos, que podrían estar relacionados con su enfermedad de fondo, en el caso de las personas con VIH/sida confirmado, o que más bien el estudio neurológico permitió llegar a conocer y diagnosticar la enfermedad de fondo.

En el caso de las personas con síntomas, se refería a hacer una RM por sospecha a posible lesión neurológica. Esto permite conocer a mayor profundidad el origen de los síntomas neurológicos y su relación con la enfermedad de fondo.

Por otro lado, se hicieron estudios correspondientes a las cargas virales de estos pacientes para conocer realmente el efecto de su enfermedad de fondo y la respuesta a los tratamientos.

4.1.1.4 Análisis de los estudios de cargas virales

Un factor determinante de la condición de salud de los casos con VIH/sida es el análisis de las cargas virales al momento de haberse realizado el estudio. Con esto se puede determinar verdaderamente el grado de infección y el estado viral del caso, la posibilidad de estar bajo un tratamiento adecuado, además de los efectos del mismo sobre el organismo.

El estudio de las cargas virales que se realizó fue por medio de la técnica de PCR (Reacción de la cadena de la polimerasa) en tiempo real del ARN (ácido ribonucleico) del VIH, el cual da resultados a partir de las copias de ARN que se

encuentren en la muestra. El mismo fue realizado por el Hospital R.A. Calderón Guardia.

Los estudios de cargas virales se obtuvieron a partir de los datos clínicos de los casos en que fuera posible. Dos de los casos no tienen registro de cargas virales, porque fueron atendidos inicialmente en hospitales fuera del Gran Área Metropolitana, y la información no constaba en el expediente clínico del HCG, lugar donde se realizaron las RM y la mayor parte de la información clínica de los pacientes se obtuvo de los datos aportados para la realización del estudio, en caso de que no fueran pacientes propios de este hospital.

El resumen de los valores de las cargas virales para los 14 casos que se tiene registro se resume en el siguiente cuadro (Cuadro 3).

Cuadro 3. Cargas virales de los casos con VIH/sida cercanas a la fecha del estudio por RM de cerebro*.

	Promedio	Desviación Estándar
Edad	45,36 años	9,53 años
Carga Viral	350.610,79 copias/ml	541.806,06 copias/ml
Diferencia en días entre la toma de la muestra y el estudio de RM	11,47 días	63,77 días

*Sólo incluye a los 14 casos con los datos de Cargas Virales.

Fuente: Elaboración propia.

Con el cuadro anterior (Cuadro 3) se demuestra que las cargas virales de los casos eran altas, pero variaban mucho entre los mismos (desviación estándar mayor), esto porque algunos casos si estaban bajo tratamiento estricto al momento del estudio por RM, mientras que otros no se encontraban bajo ningún tratamiento o no les estaba haciendo efecto. Se evidencia entonces que pueda que exista alguna relación entre la carga viral, el tratamiento y el volumen cerebral.

La diferencia en días entre la prueba y el estudio de cargas virales es poca en la mayoría de los casos. Va desde 1 día hasta los 140 días. Esto permite establecer relaciones entre la carga viral y el volumen cerebral, lo que pretende esta investigación. Al ser pocos los días de diferencia, se puede entender que el valor de carga viral es muy cercano al que tenía la persona al momento de habersele realizado el estudio.

4.1.2 Características de los controles: sexo y edad.

Se seleccionaron un total de 32 controles, de los cuales 28 eran hombres y 4 eran mujeres. Con esto, se duplicaba el número de los casos de la población en un inicio de la investigación ($n=16$). Estas personas tenían edades que van desde los 20 años hasta los 58 años, cumplidos a la fecha de la realización del estudio por RM.

Todos los estudios cerebrales de RM de los controles fueron revisados y diagnosticados por cuatro radiólogos del CNRM, en su mayoría por el médico especialista en neurorradiología. Estos fueron examinados en búsqueda de anomalías anatómicas, incluyendo cambios congénitos, diferencias en la intensidad de la señal que tuvieran relación con patologías o diferencias en sustancia

blanca y sustancia negra, además de anomalías de los espacios de LCR. En ninguno de los casos seleccionados ($n=32$) se encontraron hallazgos sugestivos de patología. Lo que permitía establecer a los estudios como controles para la investigación.

Sin embargo, la muestra seleccionada de controles ($n=32$) no cumplía en su totalidad con los criterios de inclusión, por lo que fueron excluidas algunas imágenes de RM al momento de su tratamiento con los distintos procesos para obtener los datos. Del total de casos, 32, se excluyeron 6 estudios. De estos, correspondían 1 a mujer y 5 a hombres. Las imágenes correspondientes a estos estudios tenían diferencias en los parámetros de adquisición, artefactos varios, y problemas del archivo en que estaba almacenado, por lo que fueron excluidos del estudio con el objetivo de evitar discrepancias mayores en la relación de los datos entre casos y controles.

La cantidad final de controles analizada fue de 26 estudios, 3 mujeres y 23 hombres. Las imágenes de los controles recibieron el mismo tratamiento de los casos, por lo que no hay diferencias en cuanto al procesamiento que se les dio.

4.1.3 Campana de Gauss, edad de casos y controles.

Para el análisis de la edad de los grupos de casos y controles se estimó la desviación estándar y el promedio de las edades de los mismos. Estos datos se resumen en la siguiente tabla (Cuadro 4):

Cuadro 4. Resumen de la edad en años al momento del estudio para los casos y controles.

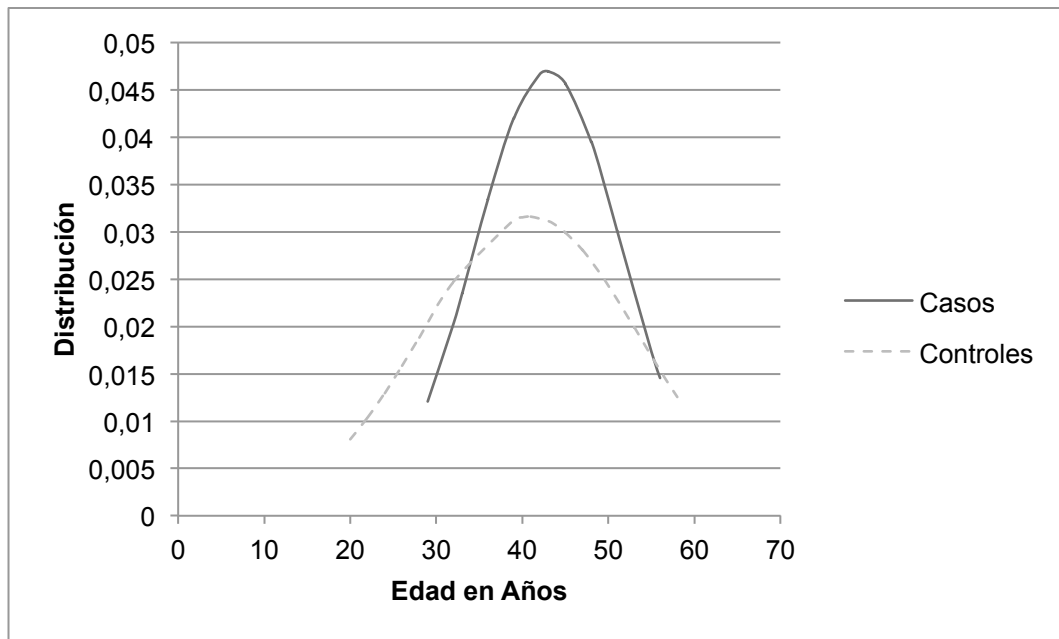
Grupo	Promedio de Edad (años)	Desviación Estándar
Casos	43,00	8,49
Controles	40,85	12,62

Fuente: Elaboración propia.

Los promedios de las edades entre ambos grupos varia en poco menos de 4 años. Con esto se puede entender que las personas que conformaban estos grupos estaban en rangos de edad similares al momento de la realización del estudio, por lo que su selección para la participación no presenta una discrepancia al compararlos.

Los datos de las edades para casos y controles se pueden representar, además, en una distribución gráfica, campana de Gauss, para conocer la divergencia que existe entre ambos grupos, y poder estimar la relación de la variable edad entre ambos. Esta información se resumen en el Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución por edades en años entre casos y controles.



Fuente: Elaboración propia.

El ajuste de las curvas de la distribución de las edades entre casos y controles evidencia una tendencia a la distribución máxima en ambos grupos en las edades medias de la selección, entre los 40 y los 50 años. Aunque la distribución para este rango de edad es mayor para los casos, hay que tener en cuenta que la cantidad de controles es mayor, por lo que su distribución aplaca un poco más a los lados, achatando la curva en el máximo.

Aunque las curvas no se acoplan perfectamente la una con la otra, la distribución es lo bastante parecida y sus máximos se conservan en un rango de edad importante. Sin embargo, hubiera sido preferible, para los objetos de la investigación, que ambas curvas y la distribución de la edad en ambos grupos fuera exacta la una con la otra. Sin embargo, esto iba a ser imposible, ya que los estudios

de todos los participantes fueron realizados de 2012 a 2013, en fechas diferentes, por lo que no se podría asegurar las mismas edades para los distintos grupos, ya que existe un rango de dos años en que fueron adquiridos los estudios.

A partir de lo anterior, se puede estimar que la relación de las edades entre casos y controles permite utilizar esta variable para realizar comparaciones, ya que ambos grupos tienen edades lo bastante cercanas, entre los 20 y los 58 años, lo que permitiría concluir que las variaciones en el volumen cerebral entre casos y controles no se deberá a una diferencia en las edades de ambos. Esto es importante de aclarar, ya que las variaciones en los volúmenes cerebrales tienen alguna relación con la edad de las personas, lo que se ha demostrado en otras investigaciones.

4.1.4 Proceso de la Morfometría por voxel.

Las imágenes de RM adquiridas como parte de los estudios diagnósticos de los casos y controles se procesaron para obtener como resultado final la MV. La serie de pasos a realizar sobre las imágenes constaba de la revisión de las imágenes para constatar la calidad de la adquisición y las secuencias de adquisición utilizadas, la transformación del formato, la aplicación de filtros, el proceso de MV, la revisión de los resultados. Aparte se hicieron algunos procesos adicionales como el análisis del espesor cortical y el análisis *vertex* de hipocampos, para valorar adicionalmente los volúmenes del cerebro y su cambio estructural. Dichos procesos se resumirán a continuación.

4.1.4.1 Proceso de la Volumetría utilizado.

Las imágenes de RM obtenidas del CNRM de casos y controles están en formato DICOM, que por sus siglas en inglés, se le reconoce como *Digital Imaging and Communication in Medicine*, o Imagen Digital y Comunicación en Medicina, que es el formato estándar para las imágenes médicas de distintos equipos, que permite además guardar otra serie de datos del paciente. Para esta investigación, las imágenes tenían como identificación un número control propio del estudio que no permitía identificar al paciente con la imagen, además se tenía como información adicional la fecha de adquisición del estudio y la edad del paciente. Dichas imágenes fueron adquiridas de discos de respaldo del CNRM, copiadas a un disco adicional, donde se obtuvo solamente la información necesaria para el estudio, salvaguardando información privada o que permita la identificación de las personas a partir de la imagen.

Todo el proceso de las imágenes se realizó en una computadora Apple, con sistema operativo Mac (OS X Yosemite 10.10), en la cual se instalaron los programas o softwares necesarios para trabajar las imágenes y obtener la información. La computadora es propiedad del investigador y todos los softwares utilizados son libres y gratuitos, obtenidos a través de sitios web reconocidos, y desarrollados por importantes grupos dedicados a la investigación y educación en el área.

En el primer paso del proceso, las imágenes se revisaron utilizando el software libre de visualización OsiriX v.3.9.4 (<http://www.osirix-viewer.com>) en las que las diferentes secuencias adquiridas se analizaron en búsqueda de artefactos o

movimiento que afectaran la calidad de la misma y su posterior manipulación. Con el software también se seleccionaron las secuencias necesarias para la MV, que en este caso consistía en la T1 volumétrica, de cortes en cantidad superior a 120, y una T2 en caso de que se necesitara analizar una lesión encontrada en los casos. Dichas secuencias se exportaron a carpetas adicionales, con el número de identificación especial utilizado en la investigación para casos y controles.

Una vez que las imágenes estaban revisadas se procedió a realizar un cambio de formato requerido para la aplicación de las otras herramientas. Las imágenes tipo DICOM se transformaron a formato NIfTI, con el software libre dcm2nii del paquete MRICron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/index.html>) desarrollado por el Centro McCausland de la Universidad de Carolina del Sur, EEUU. Dicho software ayudará a normalizar la orientación de los cerebros de los casos y controles, bajo un estándar, permitiendo así que no haya variaciones en la disposición de estos, ya que no se puede asegurar que la colocación del cerebro de los pacientes fue la misma dentro del equipo. La transformación da como resultado tres grupos de imágenes.

Una vez realizada la transformación, a uno de los grupos de imágenes se le aplican los filtros SUSAN(45) y FLIRT(46) con el software FSL desarrollado por la Universidad de Oxford, Inglaterra. El mismo se encuentra disponible en línea y su descarga es gratuita (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>).

Por un lado, el filtro SUSAN ayuda a la eliminación del ruido en la imagen utilizando un patrón no lineal, lo que permite mantener la estructura. El ruido afecta la calidad de la imagen, al verse como una serie de motas en estructuras de igual

densidad. El filtro lo que hace es sobre-promediar un vóxel, con otros vóxeles cercanos locales con intensidades similares (45). Dejando al final una sola intensidad sobre un tejido de similar densidad o color.

Y el filtro FLIRT es un proceso por el cual se hace un registro lineal y una corrección del movimiento utilizando la optimización de la intensidad para obtener el mejor registro de la imagen (46,47).

Estos filtros se utilizan para obtener mejores resultados de la información que va a brindar la imagen. Algunas veces las imágenes utilizadas pueden venir con una serie de artefactos provocados por el movimiento involuntario del paciente, la modificación de algún parámetro de adquisición, o cualquier otra situación. Por lo que la utilización de los filtros permite normalizar las imágenes y hacer que en el proceso de MV no existan mayores problemas o discrepancias en los datos que se van a procesar y analizar posteriormente. Con esto se ayuda a minimizar que las diferencias encontradas de los distintos cerebros no se deban a cambios en los parámetros de adquisición, si no en cambios morfológicos de las personas.

Siguiendo con el proceso, la imagen una vez filtrada se somete a la volumetría por voxel, el cual es un proceso automatizado por el programa *Freesurfer*, el cual es un software libre que esta documentado y disponible gratuitamente para sus descarga en línea (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Este programa fue desarrollado por el Centro de Imágenes Biomédicas Athinoula A. Martinos, en colaboración con la Universidad Harvard y el Instituto Tecnológico de Massachusetts, entre otros importantes centros de investigación. Este programa permitió realizar una reconstrucción cortical y una segmentación volumétrica. Los detalles técnicos del

procedimiento están descritos en publicaciones anteriores bien documentadas (39,40). Brevemente, este procesamiento incluye una corrección del movimiento que pueda tener la imagen de RM en T1, remoción del tejido no cerebral utilizando un proceso de deformación híbrido, transformación Talairach automatizada, segmentación de la sustancia blanca subcortical y de las estructuras volumétricas en la sustancia gris profunda, que incluye el hipocampo, la amígdala, el núcleo caudado, el putamen y los ventrículos, normalización de la intensidad, división del límite entre la sustancia gris y la sustancia blanca en mosaicos con la utilización de polígonos (*tessellation*), corrección topológica automatizada, y una deformación de la superficie, seguida de intensidad de gradientes para localizar óptimamente la sustancia blanca y gris, y los bordes de los fluidos cerebroespinales con la sustancia gris, justo en el punto donde la mayor diferencia de intensidad defina la transición a otra clase de tejido (39,40).

Una vez que los modelos de los tejidos corticales están completos, se pueden realizar numerables procedimientos para el análisis de datos como la inflación superficial, registro a un atlas esférico que utiliza patrones de dobles individuales corticales para emparejarse con la geometría cortical entre los sujetos y controles, entre otros procesos que no fueron utilizados para esta investigación.

Los procedimientos morfométricos de Freesurfer han demostrado tener buena confiabilidad entre pruebas y contra pruebas en las diferentes marcas comerciales de desarrolladores de escáneres de RM y en las diferentes intensidades de campos de RM disponibles (48). En este caso, se usaron dos equipos de RM de la marca Phillips, con una intensidad de campo electromagnético de 1,5 Teslas. Ambos están

configurados con los mismos parámetros de adquisición, para que no existan variaciones en la comparación de estudios adquiridos con estos.

Al final, los datos se presentan de múltiples formas para su análisis. Los valores de los volúmenes se dividen de manera general y por estructuras cerebrales, y se presentan en una tabla individual para cada uno de los casos analizados. Además, se presentan imágenes con colores señalando las distintas estructuras marcadas, con las cuales se hace una revisión para corroborar que la marcación de las estructuras fue la adecuada y que no existen problemas en la marcación de los límites de la misma. Por otro lado, el software también brinda como resultados una serie de imágenes y datos que pueden ser utilizados en otros programas para ser analizados con mayor rigurosidad o especificidad.

Las imágenes generadas fueron revisadas visualmente para corroborar la exactitud de la segmentación. No se encontraron errores en la segmentación automatizada y no se descartó ningún estudio en la revisión.

4.1.4.2 Proceso de la obtención de datos para el análisis del Espesor Cortical.

El análisis gráfico de las diferencias en el espesor cortical entre los casos y los controles se logra realizando una comparación entre los valores de la reconstrucción volumétrica realizada por Freesurfer y dando un resultado general sobre un cerebro modelo. Con este análisis se permite reconocer cuáles áreas del cerebro son las que varían estadísticamente entre casos y controles con respecto al espesor cortical de las mismas.

Para realizar este análisis se tuvo que eliminar a uno de los controles, pues este contenía un error en la reconstrucción que no permitía obtener su ubicación para poder realizar el análisis.

Para poder realizar el análisis de espesor cortical, se debe de utilizar un programa llamado *qdec*, que viene en el mismo paquete de *Freesurfer*. Este programa permite realizar comparaciones sencillas entre los datos de los volúmenes obtenidos después de las reconstrucciones.

Antes de lograr introducir los datos al programa para su comparación, es necesario establecer una matriz en donde se disponga la diferencia entre los casos y los controles, para que de esta manera el programa pueda crear las diferencias entre la totalidad de estudios a analizar.

Los resultados de este análisis se dan gráficamente, sobre un cerebro modelo en 3D, con una escala de color que permite establecer las áreas que tienen una disminución de espesor cortical en los casos, con respecto a los controles.

4.1.4.3 Proceso de la obtención de datos para el Análisis Vértex.

Las imágenes adquiridas fueron dispuestas a la realización de un análisis vértex. Este análisis se realizó únicamente para el hipocampo, estructura cerebral de importancia por la función que cumple en el cerebro y por su relación con la disminución del volumen demostrada en estudios anteriores.

Este análisis se realiza con la totalidad de las imágenes procesadas posterior a los filtros, donde se realiza una distinción de los dos grupos de estudio, para que se permita establecer las diferencias volumétricas entre casos y controles.

El análisis realizado se reconoce por el software *FSL* como *FIRST*, el cual brinda una segmentación o herramienta de registro a partir de un modelo. Este programa es parte del paquete *FSL*, y se encuentra documentado y libre para su utilización en línea (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>). El análisis parte de un modelo que fue segmentado manualmente de imágenes proveídas por el Centro de Análisis Morfométrico de Boston. Las marcas manuales dan parámetros como puntos de la superficie dejando un modelo de distribución. Este programa utiliza principios que se montan en un campo Bayesiano, permitiendo relaciones probabilísticas entre la forma y la intensidad de las estructuras en las imágenes. En general, el programa permite trabajar con 15 estructuras subcorticales, que fueron modeladas a partir de imágenes de RM en T1(49). Las imágenes que se utilizan para ajustarse al modelo deben de ser igualmente de RM en T1.

El proceso que realiza el programa consiste en una serie de pasos automatizados que dan como resultado una imagen de la estructura en estudio en donde se demuestran las diferencias volumétricas entre los grupos. Las diferencias de los límites de las alturas de la estructura dan una medida directa y local de los cambios geométricos en la estructura de los grupos, que a diferencia de la MV no es dependiente de los métodos de clasificación del tejido, ya que se enfoca en las estructuras en estudio(49). *FIRST*, busca a través de combinaciones lineales la variación con la forma de los modelos y la forma probable dada por las intensidades de observadas en la imagen T1.

4.1.5 Descripción de los cambios observados por la morfometría por voxel.

La morfometría por vóxel, o volumetría, permitió establecer el volumen de las distintas estructuras que se encuentran dentro del cráneo de las personas en estudio, tanto casos, como controles. Además del volumen general del cerebro, de la sustancia blanca y la sustancia gris. Aunque la totalidad de las estructuras fuera analizada por el software, se va a realizar un hincapié en las estructuras que otros estudios relacionados con la investigación han sugerido que tienen mayor relevancia volumétrica con el VIH/sida. Por otro lado, la utilización de otros programas de computo permitió hacer un análisis más exhaustivo al hipocampo. Esta estructura será de importante análisis dentro de la investigación por el papel que juega en la memoria de las personas, así como su relación con el cerebro y el control de otras funciones importantes para la vida humana. Por último, debido a los datos evidenciados dentro del estudio, se realizó un análisis del espesor cortical de los cerebros de los casos y controles, analizando las diferencias en el espesor que se encontraron entre ambas poblaciones, logrando establecer las áreas que mayor diferencia volumétrica presentan.

4.1.5.1 Volúmenes cerebrales

La reconstrucción por vóxel de los volúmenes cerebrales permite obtener los valores del volumen del cerebro general, todo el volumen que se encuentra dentro del cráneo, eliminando estructuras que no pertenecen al cerebro que se encuentran dentro del cráneo, y de las diferencias entre sustancia gris y sustancia blanca. Además permite obtener volúmenes de estructuras más específicas, como las diferencias entre los hemisferios cerebrales, y estructuras de la base cerebral como

los núcleos, así como el volumen de los ventrículos y del LCR. A partir de estos datos, se pueden establecer las relaciones existentes entre los casos y controles, y sus variaciones.

Los datos se van a ir analizando desde lo más general, como lo es el volumen total del cerebro, las divisiones por hemisferios y la distribución en sustancia blanca y sustancia gris; para luego ir analizando las estructuras pequeñas más específicas del cerebro. Sin embargo, a pesar de que la cantidad de datos que brinda la reconstrucción es mayor, solo se hará un análisis de aquellas estructuras que presentan mayor variación volumétrica en pacientes con VIH/sida que se han demostrado en otros estudios, para así establecer la relación existente en la población seleccionada para este estudio.

En la siguiente tabla (Cuadro 5) se resumen los valores de los promedios de los resultados generales del volumen cerebral y otras estructuras. Se hace distinción entre los casos y los controles, no se utiliza ninguna otra variable como sexo o edad. Los resultados se analizaron estadísticamente y se presentan como promedio y desviación estándar. Estos se dan en mm^3 , tal y como se dan en la reconstrucción, ya que son valores de volumen cerebral.

Cuadro 5. Resumen de los volúmenes cerebrales en mm³ para casos y controles.

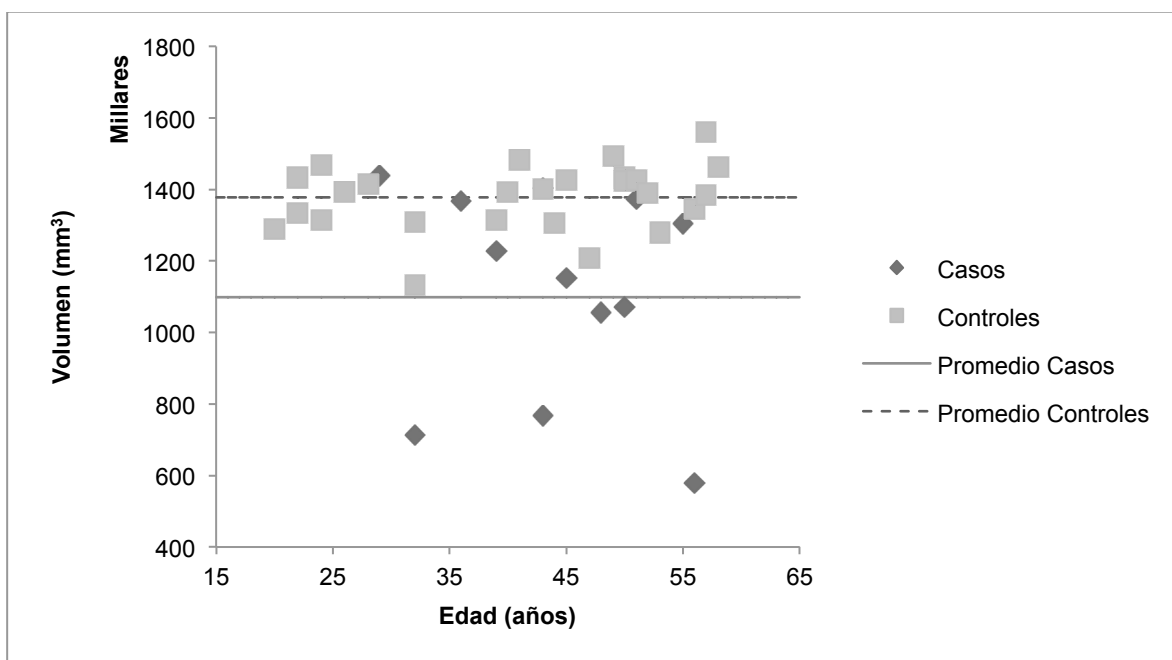
Volumen	Casos (n=14)		Controles (n=26)	
	Promedio (mm ³)	Desviación estándar (mm ³)	Promedio (mm ³)	Desviación estándar (mm ³)
Sustancia gris, hemisferio izquierdo	222.125,75	65.978,52	297.602,64	27.726,50
Sustancia gris, hemisferio Derecho	217.981,76	66.496,93	299.720,90	28.187,43
Sustancia gris, volumen cortical	440.107,51	131.618,14	597.323,54	55.798,95
Sustancia blanca, hemisferio derecho	266.364,07	82.763,87	322.106,41	22.615,24
Sustancia blanca, hemisferio izquierdo	264.836,99	84.544,83	324.175,63	23.486,58
Sustancia blanca, volumen cortical	531.201,06	165.952,10	646.282,04	45.934,00
Sustancia gris, volumen subcortical	195.524,36	47.648,95	241.445,27	20.768,82
Sustancia gris, volumen total	635.631,87	176.841,07	838.768,81	72.119,97
Volumen supratentorial	1.098.186,07	316.746,80	1.377.601,22	92.878,19
Volumen intracranial	1.614.140,94	452.811,07	1.954.444,73	118.989,01

Fuente: Elaboración propia.

De la tabla anterior (Cuadro 5) se puede apreciar que el volumen cerebral en los casos es menor en todas las divisiones de volúmenes presentes, que el volumen de los controles. Además, la desviación estándar entre los datos es mayor para los valores de los casos, que para los controles. La diferencia entre los valores de los volúmenes de las estructuras de los casos es mayor, que en los controles.

A partir de lo anterior, se puede analizar además las diferencias de los volúmenes con respecto a la edad. El siguiente gráfico (Gráfico 2) resume las diferencias entre el volumen supratentorial o volumen cerebral, ya que incluye todas las estructuras supratentoriales, y la edad.

Gráfico 2. Distribución del volumen cerebral supratentorial en mm^3 con respecto a la edad en años al momento del estudio para casos y controles.



Fuente: Elaboración propia.

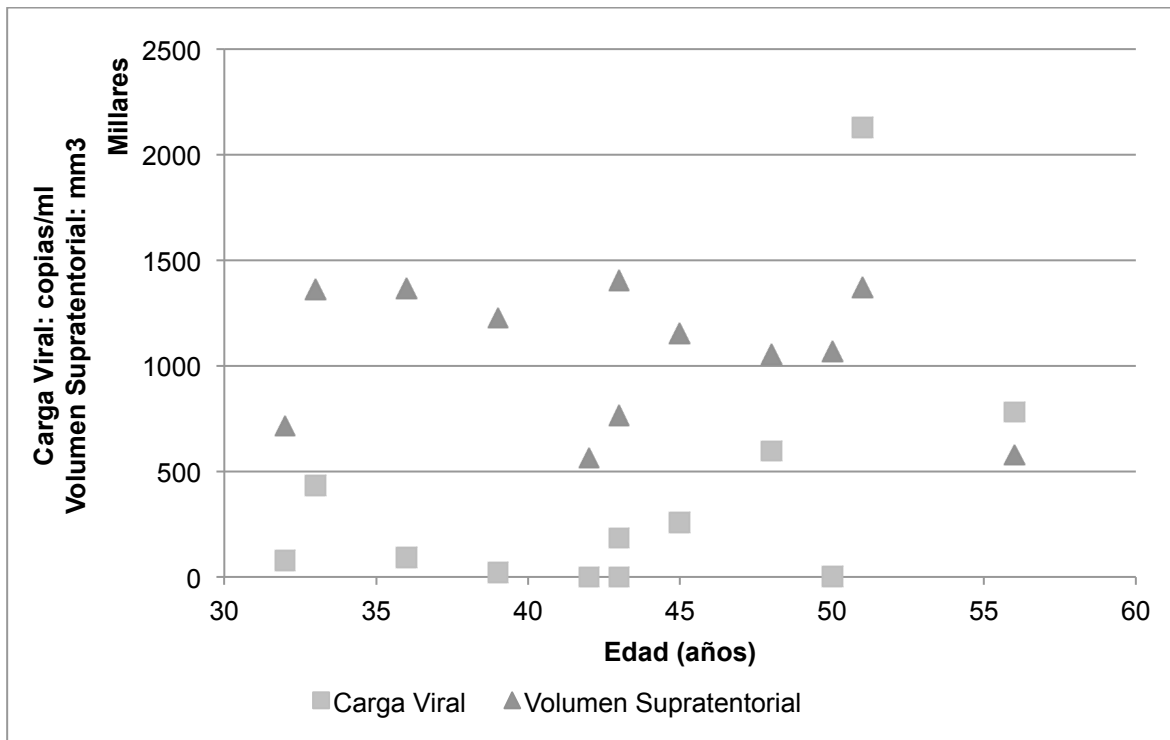
El Gráfico 2 resume de manera adecuada el volumen supratentorial y la edad de los casos y controles. Es claro que el promedio de los volúmenes de los controles es mayor que el de los casos. Si hay una disminución del volumen cerebral de los casos con VIH/sida. Sin embargo, no se denota claramente una tendencia entre el comportamiento de la disminución de los casos, puesto que algunos de estos

volúmenes si están muy por debajo del promedio de los controles, mientras que otros tienen volúmenes que se comportan de manera similar a los controles. Para los controles, si pareciera haber un comportamiento similar en el volumen cerebral. Es importante por lo tanto establecer alguna otra relación en cuanto al volumen cerebral y otra variable.

4.1.5.2 Volúmenes cerebrales y cargas virales

Los volúmenes cerebrales de los pacientes se pueden analizar adicionalmente según la carga viral o copias de ARN de VIH de los casos. En el siguiente gráfico se muestran los volúmenes cerebrales supratentoriales en comparación con la carga viral de los casos que cumplieran con los criterios de inclusión ($n=12$).

Gráfico 3. Volumen cerebral supratentorial y cargas virales.



Fuente: Elaboración propia.

No se evidencia relación alguna entre el volumen, la carga viral y la edad en el Gráfico 3, no existe algún patrón estadístico que permita establecer relación entre el volumen cerebral y la cantidad de copias de ARN de VIH de los casos, con respecto a la edad de los casos.

Sin embargo, se puede apreciar las variaciones en la cantidad de copias por ml del ARN de VIH de los casos. Esto permite reflejar que no todos los pacientes tenían el mismo nivel de infección al momento del estudio por RM, y que no todos estaban bajo un tratamiento estricto y adecuado, para su situación de VIH/sida.

Además que el nivel de la carga viral es independiente de la edad del paciente.

4.1.5.3 Volúmenes por estructuras cerebrales

Estudios anteriores enfocados en el VIH/sida de investigaciones similares han destacado en sus conclusiones la reducción de algunas áreas específicas del cerebro que presentan mayor disminución del volumen esperado. Estas áreas fueron definidas al momento del estudio, por la razones ya expresadas, en: núcleo caudado, hipocampo, amígdala y cuerpo calloso. Y a estas se les estimó la medida volumétrica en comparación entre casos y controles. La información se resume en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Promedio de los volúmenes por estructura cerebral en estudio y desviación estándar para los casos y controles.

Estructura	Casos (n=14)		Controles (n=26)	
	Promedio (mm ³)	Desviación estándar (mm ³)	Promedio (mm ³)	Desviación estándar (mm ³)
Hipocampo derecho	4107	1368	5806	551
Hipocampo izquierdo	4203	1406	5626	520
Amígdala derecha	1621	478	2081	230
Amígdala izquierda	1525	437	1999	247
Núcleo caudado derecho	3925	1184	4477	563
Núcleo caudado izquierdo	3900	1380	4447	551
Cuerpo caloso	4107	1368	5806	551

Fuente: Elaboración propia.

A pesar de los promedios generales de las estructuras demuestran que existe una buena relación con respecto a la lateralidad, las variaciones entre los valores del grupo de casos es grande, lo que denota en una desviación estándar grande.

Se realizará un análisis por estructura para conocer si existe alguna tendencia a la reducción de un área específica o si la reducción es general del cerebro y todas sus estructuras, esto en comparación con la edad al momento del estudio. Además, como la mayoría de las estructuras es bilateral, es decir, está presente en ambos lados del cerebro individualmente, se hará un análisis de lateralidad.

4.1.5.3.1 Volumen de Hipocampos

El volumen general promedio de los hipocampos para los casos con VIH/SIDA se ve disminuido con respecto a los controles sanos. Sin embargo, se mantiene la tendencia de que el comportamiento de algunos casos es similar al de los controles, aunque en promedio, el volumen del hipocampo sea menor. Para el hipocampo derecho, los casos experimentaron una reducción del 29% con respecto al promedio del volumen del hipocampo de los controles, y para el hipocampo izquierdo la reducción fue del 25%. No se evidencia una tendencia lateral.

Los volúmenes de los hipocampos derecho e izquierdo con respecto a la edad entre casos y controles se resumen en los gráficos 4 y 5.

Gráfico 4. Medidas del volumen del hipocampo derecho con respecto a la edad para casos y controles.

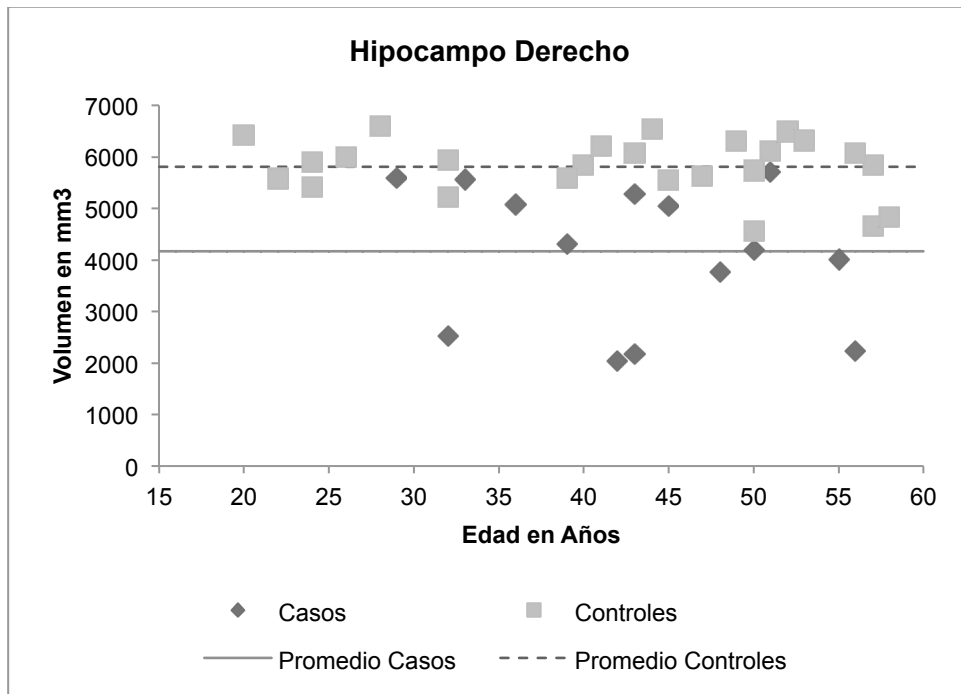
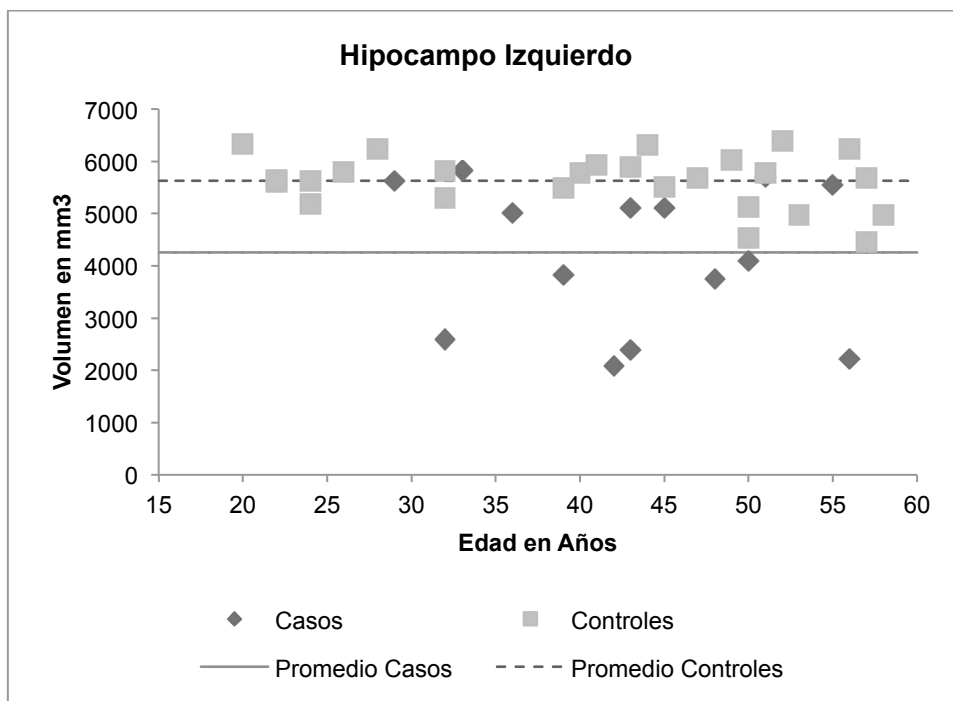


Gráfico 5. Medidas del volumen del hipocampo izquierdo con respecto a la edad para casos y controles.



Al ser los hipocampos una estructura cerebral bilateral, es decir, que existe un hipocampo por cada lado del cerebro, la diferencia que existe entre ambas medidas no se considera importante, ya que las variaciones de volumen en las estructuras bilaterales es muy poca. Sin embargo, el índice de lateralidad de los hipocampos indica que los casos tienen un mayor volumen en el hipocampo izquierdo, mientras que los controles tienen de mayor tamaño el hipocampo derecho. Pero, las variaciones existentes entre los casos son mayores, presentan una desviación estándar de 1384 en promedio para derecho e izquierdo, mientras que los controles tienen una desviación de 577.

4.1.5.3.2 Volumen de amígdalas

El comportamiento del volumen de las amígdalas es similar al cerebro en general. Hay una tendencia a una disminución del volumen de las amígdalas de los casos con respecto al volumen de los controles. La desviación estándar de los datos del volumen de las amígdalas para los casos es mayor a la de los controles. Hay una mayor variación entre los datos. Algunos casos se comportan muy similar a los controles, mientras que otros se comportan muy por debajo de la media de los controles, y de igual manera unos controles se comportan por debajo de la media de los casos. El promedio general de los volúmenes de las amígdalas de los casos son de 22 % y 23 % para derecha e izquierda respectivamente, más bajos que los controles.

Los valores de los volúmenes de las amígdalas para los casos y controles, comparados con la edad se resume en los gráficos 6 y 7.

Gráfico 6. Medidas del volumen de la amígdala derecha con respecto a la edad para casos y controles.

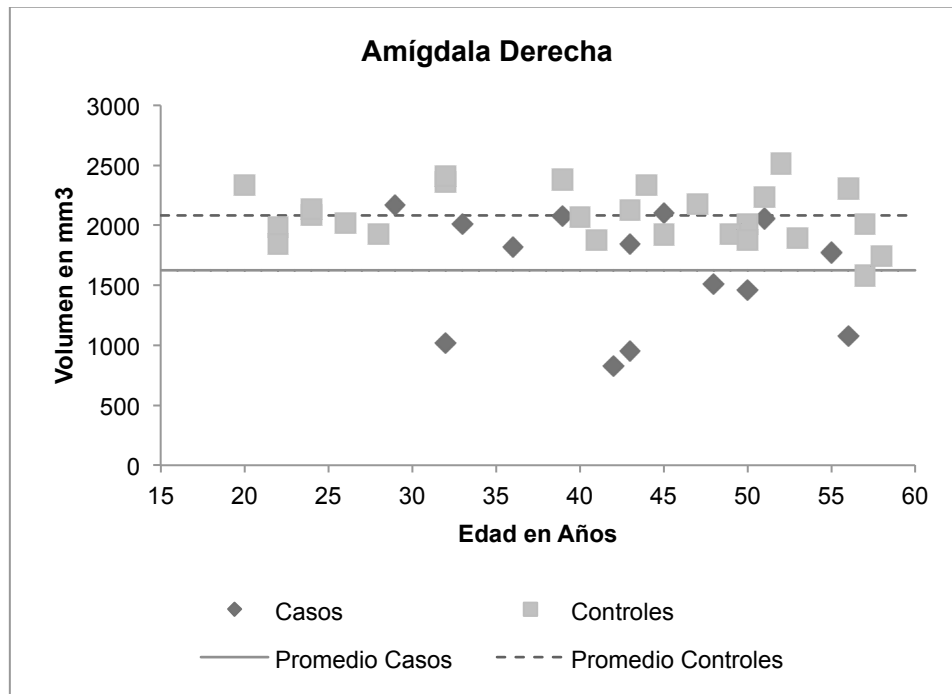
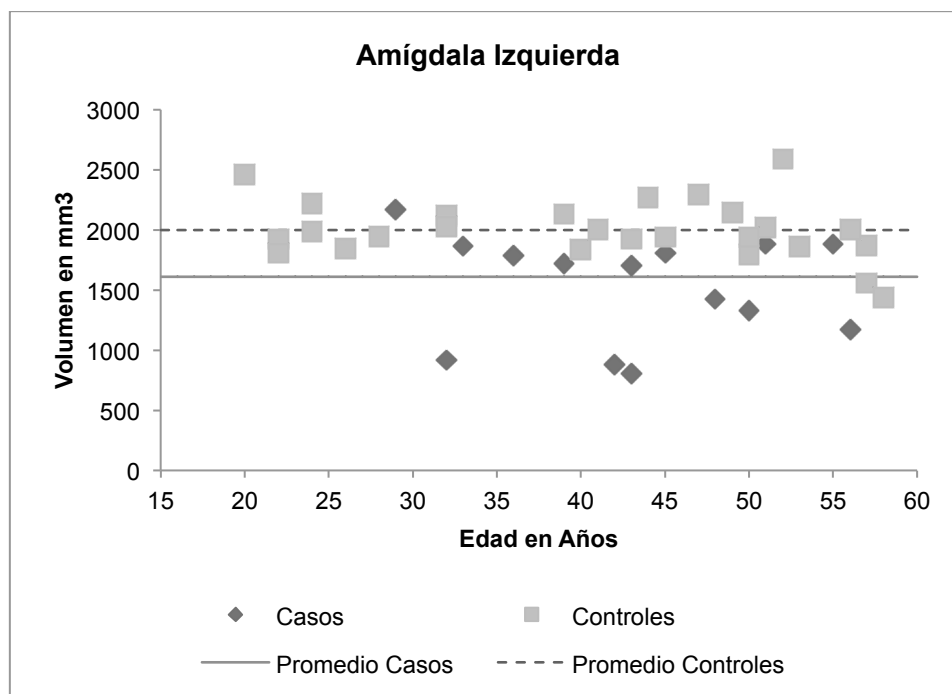


Gráfico 7. Medidas del volumen de la amígdala izquierda con respecto a la edad para casos y controles.



Los valores de los volúmenes de las amígdalas presentan mucha variación entre los grupos. Existen estudios anteriores que evidencian que el comportamiento volumétrico de las amígdalas no es muy uniforme entre las personas.

4.1.5.3.3 Volumen de núcleos caudados

El volumen promedio de los núcleos caudados para los casos es un 12 % menor que el promedio de los volúmenes de los controles. Es la estructura que representa una disminución menor, en comparación con las diferencias de las estructuras señaladas anteriormente. Además, la variación es general, no hay una diferencia en la bilateralidad de las estructuras. Casos y controles se comportan de manera muy similar. Las diferencias en los promedios, a pesar de que si se encuentra un promedio menor para los casos, no son tan marcadas como en otras estructuras.

La reducción del volumen de los núcleos caudados en personas con VIH/SIDA es citado repetidamente en investigaciones como hallazgo cuantitativo por imágenes, siendo importantes por la relación con la función cognitiva (4). Sin embargo, se es consciente de que la relación existente en la disminución del volumen de las distintas estructuras de los distintos estudios no es consistente, por lo que es diferente entender la verdadera naturaleza de la relación de estas variables (4). Siendo este el caso, en que la reducción del núcleo caudado no es tan marcado como en otras estructuras y en otras investigaciones.

Los volúmenes de los núcleos caudados, derecho e izquierdo, para casos y controles, se expresa en los gráficos 8 y 9.

Gráfico 8. Medidas del volumen de núcleo caudado derecho con respecto a la edad para casos y controles.

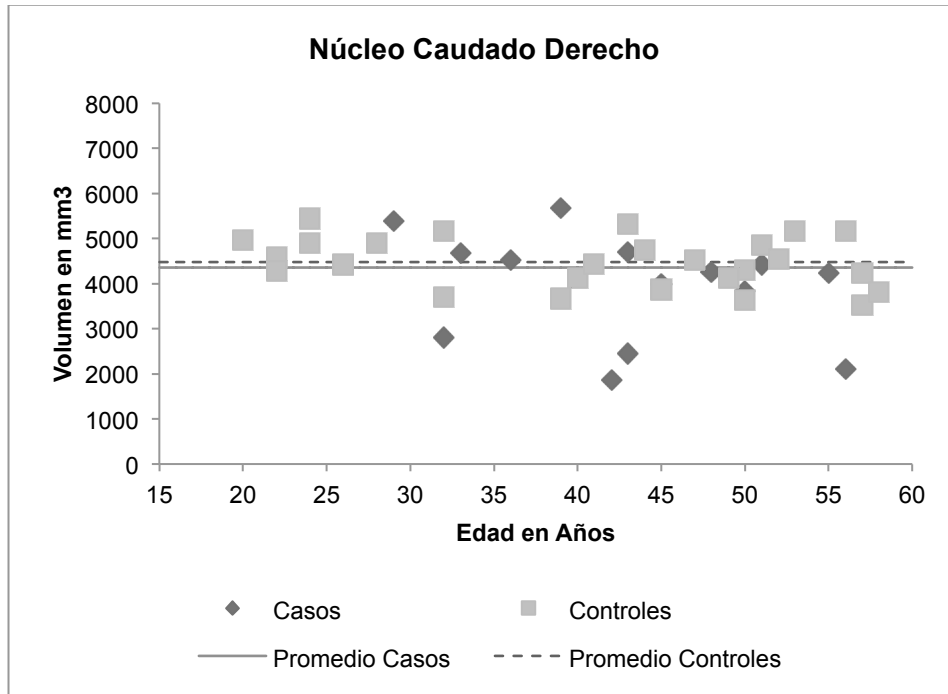
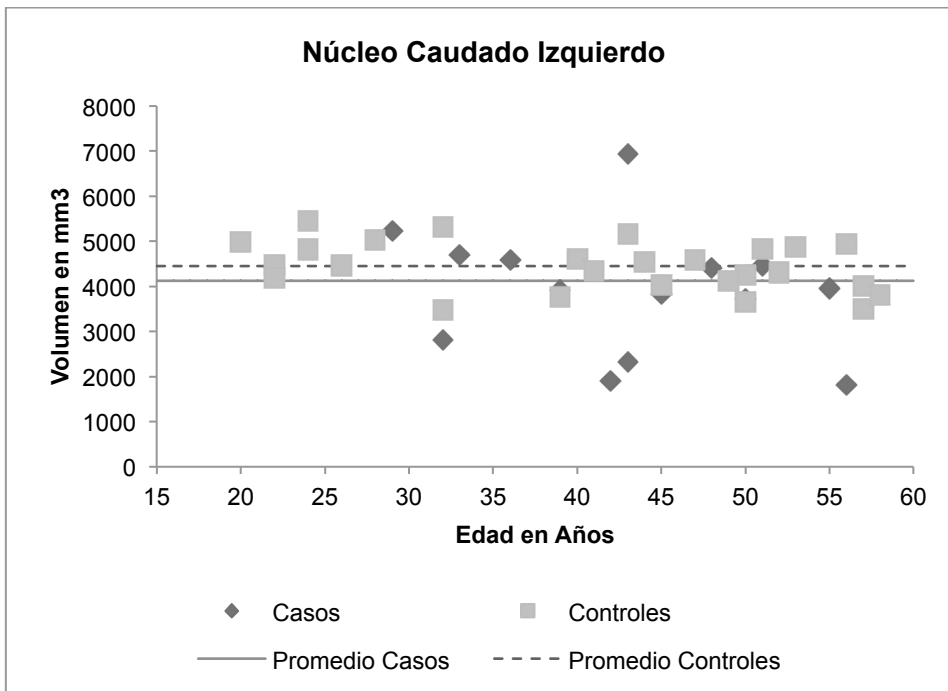


Gráfico 9. Medidas del volumen del núcleo caudado izquierdo con respecto a la edad para casos y controles.



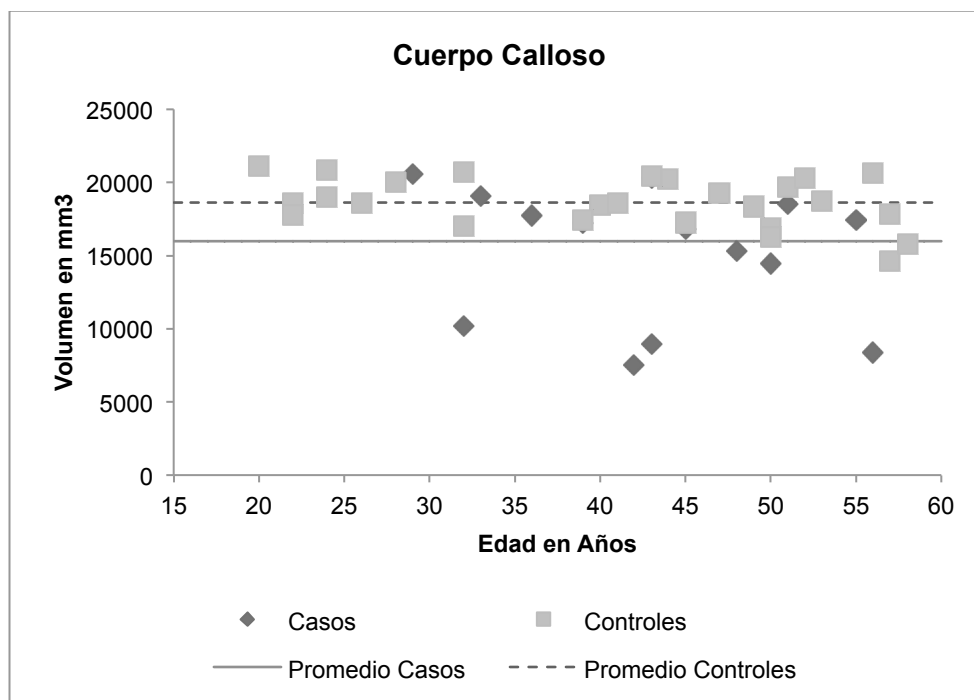
4.1.5.3.4 Volumen de cuerpo calloso

La segmentación que realiza el procesamiento de las imágenes en *Freesurfer* para el cuerpo calloso conlleva dificultad, ya que divide la estructura en cinco partes distintas (posterior, posterior medio, central, anterior medio y anterior) que no se aprecian anatómicamente, esto para facilitar otras investigaciones que se dedican a analizar con mayor detenimiento el comportamiento de las distintas partes de la estructura. Sin embargo, para los objetos de esta investigación no es requerido analizar la complejidad de las divisiones de la estructura sino su comportamiento general.

El volumen del cuerpo calloso para los casos se ve reducido en un 24%. Mantiene el mismo comportamiento que otras estructuras, algunos casos se comportan similar a los controles, mientras que algunos controles se encuentran por debajo del promedio de los casos. Sin embargo, existen algunos casos que se encuentran muy por debajo de la media de los controles.

El análisis del cuerpo calloso se hace como una estructura única, no como en los casos anteriores que se analizaban estructuras bilaterales. Los valores del volumen para casos y controles se representan gráficamente en comparación con la edad en el siguiente gráfico (Gráfico 10).

Gráfico 10. Medidas del volumen del cuerpo calloso con respecto a la edad para casos y controles.



Fuente: Elaboración propia.

Se evidencia una mayor reducción del volumen del cuerpo calloso en algunos de los casos, encontrándose estos muy por debajo de la media.

4.1.5.4 Análisis vértex de hipocampos

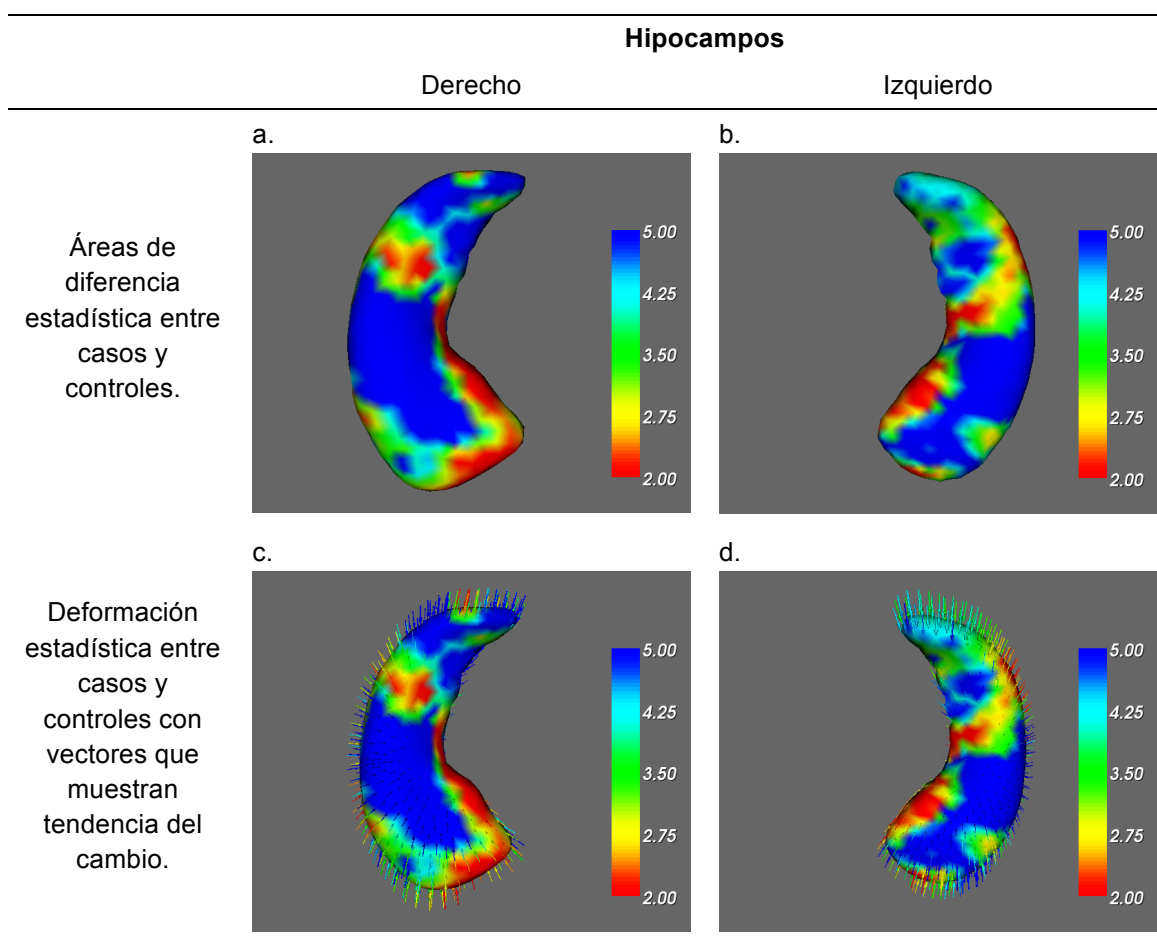
El análisis de la forma de los hipocampos se realiza por la importancia que tiene esta estructura en la memoria y el desarrollo cognitivo de la persona. Si se establecen las áreas y la afectación sobre esta área en específico para las personas con VIH/sida las implicaciones para la calidad de vida de estas personas sería mayor. El hipocampo tiene una gran participación en la memoria, el aprendizaje y la memoria a corto plazo. Además está relacionada con la memoria espacial, teniendo participación con otras estructuras cerebrales.

El estudio de esta estructura en particular facilitaría entender la participación sobre la reducción del volumen y el comportamiento que tiene el VIH/sida en el cerebro.

Es importante establecer que el análisis vertex nos da como resultado un mapa de colores basado en la diferencia estadística que existe entre los grupos de casos con VIH/sida y controles sanos del hipocampo en específico, con una serie de vectores que demuestran la tendencia del campo de ambos grupos(44).

Las imágenes obtenidas a partir del análisis son en 3D, por lo que las proyecciones utilizadas en el Cuadro 5 muestran a los hipocampos visualizados desde el sentido superior del cerebro, con la cola hacia arriba y el cuerpo hacia abajo.

Cuadro 7. Imágenes del análisis vértex de los hipocampos de los casos y controles.



Fuente: Elaboración propia.

En el resultado del análisis vértex no se ven diferencias significativas con respecto a la lateralidad. Al ser el hipocampo una estructura bilateral, no se demuestra tendencia a existir mayor afectación hacia alguno de los lados. Las áreas de mayor diferencia estadística se dan en el cuerpo del hipocampo, Cuerno de Amón 1, área CA1, y hacia la cola. Los vectores que demuestran la trayectoria de la tendencia al cambio representan una reducción del volumen de la estructura para los casos en comparación con los controles sanos. La estructura, al igual que como ya

se ha comprobado en el cerebro y en otras estructuras, presenta una reducción general de su volumen, no siendo significativamente específica para ninguna área.

Se espera que la reducción que registren otras estructuras cerebrales sea similar al comportamiento de los hipocampos, de manera general.

4.1.6 Análisis del espesor cortical

Los análisis de espesor cortical a través de imágenes de RM han demostrado ser una herramienta sensitiva para la catalogación de la disminución del espesor cortical en la comparación de grupos y la función inmune del VIH/sida sobre el cerebro (50).

Los mapas de colores estadísticos en 3D de los cerebros de los casos y los controles muestran las diferencias en el espesor cortical. Las diferencias se visualizan como patrones espaciales de la reducción cortical, en una escala de colores, sobre un modelo cerebral único.

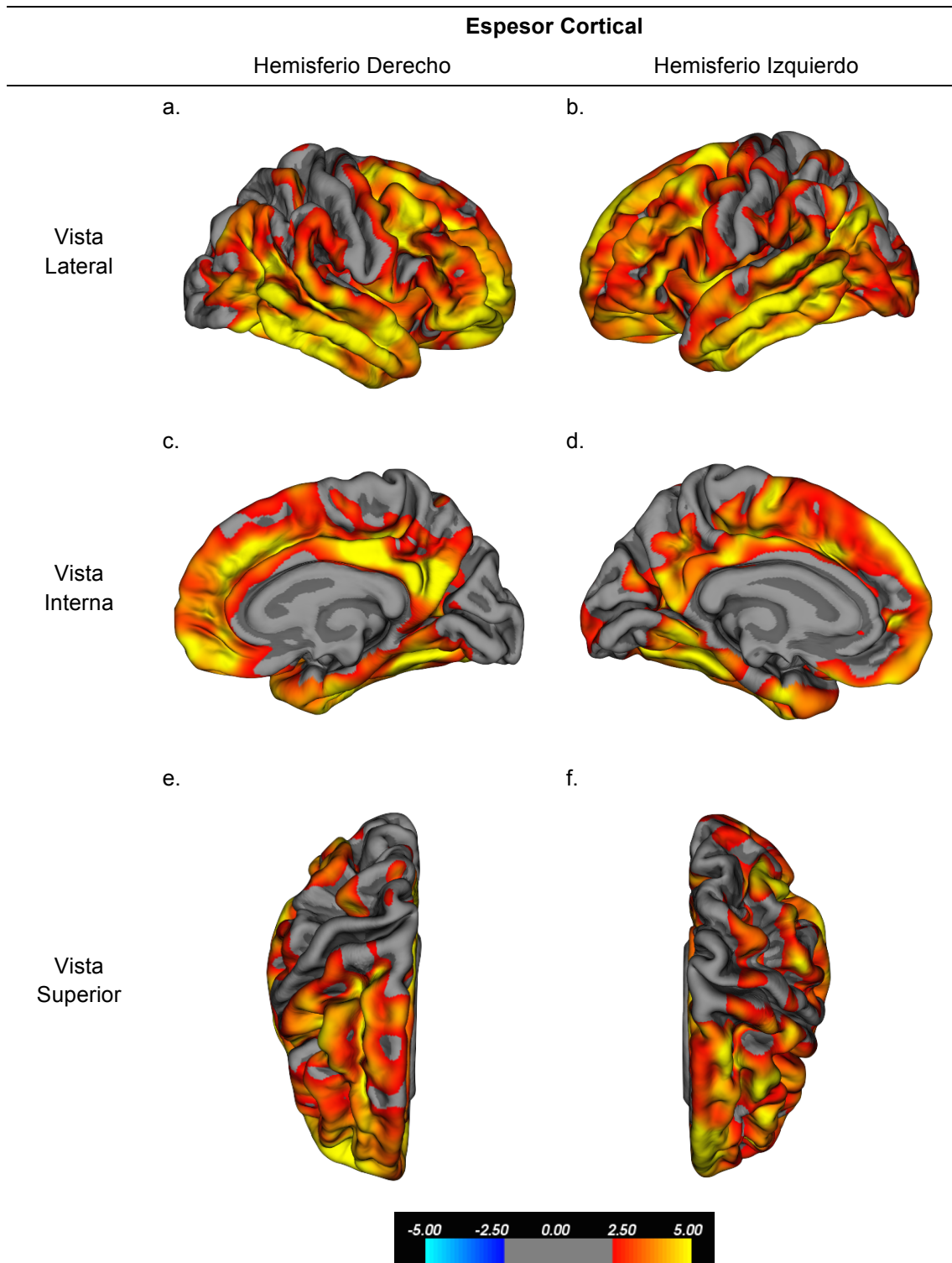
Las imágenes muestran en promedio las variaciones estadísticas de los casos con VIH/sida, comparados con los controles sanos, las cuales muestran una reducción significativa en casi todo el volumen cerebral.

Las variaciones se muestran en regiones importantes relacionadas con la función motora y cognitiva en ambos hemisferios cerebrales, extendiéndose principalmente hacia el lóbulo frontal.

Las imágenes del espesor cortical se muestran en el Cuadro 7. La imagen generada por el equipo es en 3D, por lo que en el cuadro se muestran tres vistas: a. Hemisferio derecho visto en lateral, en sentido posterior a la izquierda y anterior a la

derecha, b. Hemisferio izquierdo visto en lateral, en sentido posterior a la derecha y anterior a la izquierda, c. Hemisferio derecho visto en lateral en el sentido interno, en la división de los hemisferios, con anterior a la izquierda y posterior a la derecha, d. Hemisferio izquierdo visto en lateral en el sentido interno, en la división de los hemisferios, con anterior a la derecha y posterior a la izquierda, e. Hemisferio derecho, visto desde el sentido superior con lóbulo occipital arriba y frontal abajo, d. Hemisferio izquierdo, visto desde el sentido superior con lóbulo occipital arriba y frontal abajo.

Cuadro 8. Imágenes de las diferencias estadísticas de espesor cortical para casos y controles.



Fuente: Elaboración propia.

Las diferencias estadísticas en el espesor cortical demuestran variaciones en la totalidad del volumen cerebral, con mayores variaciones en el lóbulo frontal y temporal. Y con menor variación hacia el lóbulo occipital y parietal. Sin embargo, la disminución cortical para los casos es general y abarca grandes áreas del cerebro. Las variaciones son consistentes entre los diferentes hemisferios, no existe un patrón hacia alguna lateralidad.

Es importante analizar que estas regiones involucran las áreas sensitivas y motoras primarias, en ambos hemisferios cerebrales, y se extienden también hacia el lóbulo frontal en los campos relacionados con la visión y la corteza premotora. Siendo consistente con otras investigaciones similares (50) lo que sugiere que existe un patrón selectivo anatómico de los déficit corticales en pacientes con VIH/sida.

Capítulo V.

5.1 Conclusiones

Se demostró una disminución del volumen cerebral y algunas estructuras en los pacientes con VIH/sida. La disminución del volumen cerebral, y de algunas de sus estructuras, en los casos con VIH/sida, se reporta con respecto al volumen cerebral de los controles sanos. Esto concuerda con los resultados obtenidos en la investigación por Li, Li, Gao, Yuan y Zhao en 2014, donde se concluye que el cambio en la estructura cerebral y su volumen es evidente en pacientes con VIH (6).

Sin embargo la población de este estudio era pequeña ($n=14$) para asegurar conclusiones de comportamiento en otras poblaciones similares.

Además es positiva la disminución cortical cerebral frontal en los casos con VIH/sida, demostrándose también la reducción del espesor cortical, este hallazgo siendo similar al de la investigación de Delgado et al. donde se observa el cambio en pacientes con VIH/sida, sin embargo se reporta como no evidente ni significativa por el trato estadístico de los resultados (44). Esto es importante de anotar, ya que el tratamiento de esta investigación no permite llegar a conclusiones evidentes estadísticamente.

Es importante entender que el comportamiento de las medidas del volumen cerebral en este estudio son similares a otros estudios, como el de Li et al. (6) y el de Ragin et al. (51), sin embargo, las investigaciones en sí difieren en el tratamiento de

las variables por lo que no hay aún un comportamiento definido para el volumen cerebral y el VIH/sida a manera general.

Para este caso no se puede evidenciar un comportamiento en la reducción del volumen cerebral con respecto a la edad. A pesar de que los estudios corresponden a casos con edades en un rango variable, no se puede establecer una relación estadística con respecto a la edad, ya que no se tiene un registro adecuado del tiempo de exposición que tiene el caso al VIH/sida, es decir, el tiempo de infección. Esta variable sería importante de tomar en cuenta en futuras investigaciones, sin embargo, es muy difícil de controlar en una población de este caso.

Por otro lado no se puede evidenciar un comportamiento entre los casos con respecto al volumen cerebral, todos tienen tiempos de infección diferentes y tiempos de tratamiento diferentes, por lo que no se puede concluir adecuadamente el motivo o la vía de acción que provocó la reducción cerebral.

Las medidas de la carga viral cercanas al estudio de RM no permiten concluir ningún detalle relacionado. A pesar de que confirman el estado de infección del paciente, no parecen tener ningún comportamiento estadístico, ni ninguna relación con el volumen o la edad. Nuevamente, se podría pensar que se debe al tiempo de exposición del caso al VIH/sida, del tratamiento, regularidad y su efectividad sobre el caso.

Debe de considerarse planteamientos de estudios longitudinales que verdaderamente permitan modelar el comportamiento dinámico del volumen cerebral en pacientes en VIH/sida. A partir de la investigación observacional de Nishijima et al. (21) se pueden encontrar importantes anotaciones sobre el tratamiento de las

variables para establecer futuras investigaciones que realmente demuestren resultados sobre la utilidad del uso de la RM en los pacientes VIH/sida para dotarles de una mejor calidad de vida.

5.2 Recomendaciones

Un estudio ideal, con un tamaño de muestra significativa, con variables mejor controladas y estudios longitudinales con múltiples imágenes de RM adquiridas para los pacientes permitiría documentar adecuadamente la reducción del volumen para las personas con VIH/sida.

Para futuras investigaciones relacionadas con el tema, sería favorable establecer una muestra de la población con VIH/sida y hacerle los estudios de RM a toda la muestra en un tiempo determinado para evitar variaciones con la adquisición. Además de poder darle seguimiento a variables como la carga viral, y extraerla al momento de la realización del estudio. Idealmente darle un seguimiento longitudinal, y realizar varios estudios en periodos de tiempo definidos para establecer si existe un patrón de disminución.

Por otro lado, sería favorable darle un seguimiento a los pacientes en cuanto al tratamiento que están tomando, el tiempo que tienen de tomarlo y cuantificar los efectos del mismo con respecto al volumen cerebral.

Es recomendable que a cada uno de los casos se les de un seguimiento personalizado, para establecer con mayor claridad las relaciones existentes en el grupo.

Además, se podrían incluir otros métodos de obtención de datos y análisis, ya que se evidencia el deterioro cerebral estructural con la RM pero no se evalúa el deterioro cognitivo de los casos con VIH/sida, y la afectación se da en áreas cerebrales importantes relacionadas con el desarrollo cognitivo de las personas.

Bibliografía

1. Liney G. MRI from A to Z. A definitive guide for medical professionals. Pediatric Radiology. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. 934-935 p.
2. UNAIDS. The gap report. Geneva; 2014.
3. Levy RM, Bredesen DE. Central Nervous System Dysfunction in Acquired Immunodeficiency Syndrome. J Acquir Immune Defic Syndr. 1988;1:41–64.
4. Paul RH, Charlton N, Valcour V, Tokie K. HIV and the Brain New Challenges in the Modern Era. Humana Press; 2009.
5. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Annu Rev Med [Internet]. enero de 2011 [citado 20 de abril de 2015];62:141–55. Recuperado a partir de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3759035&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Li Y, Li H, Gao Q, Yuan D, Zhao J. Structural gray matter change early in male patients with HIV. Int J Clin Exp Med. 2014;7(10):3362–9.
7. Ances BM, Ortega M, Vaida F, Heaps J, Paul R. Independent Effects of HIV, Aging, and HAART on Brain Volumetric Measures. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;59(5):469–77.
8. Ministerio de Salud Costa Rica. Plan Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud Plan Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud. 1era ed. San José: El Ministerio; 2012. 64 p.
9. Arbizu J, Domínguez PD, Diez-Valle R, Vigil C, García-Eulate R, Zubieta JL, et al. Neuroimagen de los tumores cerebrales. Rev española Med Nucl [Internet].

2011 [citado 20 de agosto de 2014];30(1):47–65. Recuperado a partir de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21211868>

10. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men. N Engl J Med. 1981;305:1425–31.

11. Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, et al. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Science (80-). 1983;220(4599):868–71.

12. Levy RM, Rosenbloom S, Perrett L V. Neuroradiologic findings in AIDS: a review of 200 cases. AJR Am J Roentgenol [Internet]. noviembre de 1986;147(5):977–83. Recuperado a partir de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3490168>

13. Post MJ, Levin BE, Berger JR, Duncan R, Quencer RM, Calabro G. Sequential cranial MR findings of asymptomatic and neurologically symptomatic HIV+ subjects. Am J Neuroradiol. 1992;13(1):359–70.

14. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. Neurol Clin. febrero de 2010;28(1):253–75.

15. Berger JR. Editorials: A Careful Neurologic Examination Should Precede Neuroimaging Studies in HIV-Infected Patients with Headache Funded Research and Neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21:441–2.

16. Walot I, Miller BL, Chang L, Mehringer CM. Neuroimaging findings in patients with AIDS. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* junio de 1996;22(6):906–19.
17. Given C. Neuroimaging of the HIV/AIDS patient. *Handb Clin Neurol* [Internet]. enero de 2007;85:229–60. Recuperado a partir de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3773889&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Thurnher MM, Donovan Post MJ. Neuroimaging in the brain in HIV-1-infected patients. *Neuroimaging Clin N Am.* febrero de 2008;18(1):93–117.
19. Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, Palmer DL, Llewellyn AL, Merlin TL, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* [Internet]. 1 de septiembre de 1992 [citado 6 de octubre de 2014];42(9):1736–1736. Recuperado a partir de: <http://www.neurology.org/content/42/9/1736>
20. Thurnher MM, Castillo M, Stadler A, Rieger A, Schmid B, Sundgren PC. Diffusion-tensor MR imaging of the brain in human immunodeficiency virus-positive patients. *Am J Neuroradiol.* octubre de 2005;26(9):2275–81.
21. Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K, Tajima T, Kikuchi Y, Hasuo K, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Screening Is Not Useful for HIV-1-Infected Patients Without Neurological Symptoms. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2014;30(10):970–4. Recuperado a partir de: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2014.0123>
22. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *Neuroimage* [Internet]. septiembre de 2002 [citado 19 de abril de

2015];17(1):479–89. Recuperado a partir de:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902910402>

23. Stout JC. Progressive Cerebral Volume Loss in Human Immunodeficiency Virus Infection. Arch Neurol [Internet]. American Medical Association; 1 de febrero de 1998 [citado 19 de abril de 2015];55(2):161. Recuperado a partir de: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1032894>

24. Clements JE, Li M, Gama L, Bullock B, Carruth LM, Mankowski JL, et al. The central nervous system is a viral reservoir in simian immunodeficiency virus--infected macaques on combined antiretroviral therapy: a model for human immunodeficiency virus patients on highly active antiretroviral therapy. J Neurovirol [Internet]. abril de 2005 [citado 6 de octubre de 2014];11(2):180–9. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036796>

25. Ashburner J, Friston KJ. Voxel - Based Morphometry - The Methods. Neuroimage. 2000;11:805–21.

26. CDC. Pneumocystis Pneumonia --- Los Angeles. MMWR [Internet]. 1981 [citado 21 de octubre de 2014];30(21):1–3. Recuperado a partir de: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm

27. Gallo R, Salahuddin S, Popovic M, Shearer G, Kaplan M, Haynes B, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science (80-). 1984;224(4648):500–3.

28. Miranda G, Díaz C, Dellien H, Hermosilla H. Enfrentamiento imaginológico de las lesiones cerebrales en pacientes VIH. Rev Chil Radiol. 2008;14(4):200–7.

29. Moritani T, Capizzano A, Kirby P, Policeni B. Viral infections and white matter lesions. *Radiol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; marzo de 2014 [citado 5 de octubre de 2014];52(2):355–82. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582344>
30. Everall IP, Chong WK, Wilkinson ID, Paley MNJ, Chinn RJS, Park D. Correlation of MRI and neuropathology in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:92–5.
31. Capone PM, Scheller JM. Neuroimaging of infectious disease. *Neurol Clin* [Internet]. Elsevier Inc; febrero de 2014 [citado 5 de octubre de 2014];32(1):127–45. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24287387>
32. Senocak E, Oğuz KK, Ozgen B, Kurne A, Ozkaya G, Unal S, et al. Imaging features of CNS involvement in AIDS. *Diagn Interv Radiol* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 27 de octubre de 2014];16(3):193–200. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20119906>
33. Sobrido Sampedro C, Corroto JD, Arias González M, Iglesias Castañón a., Corroto Murua J, Pumar Cebreiro JM. Neuroimagen del linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes inmunodeprimidos. *Rev Argentina Radiol* [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 5 de octubre de 2014];78(1):5–12. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004876191470033X>
34. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. MRI: From picture to proton. 2nd Editio. New York: Cambridge University Press; 2006. 1-393 p.

35. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006;26(2):513–37.
36. Pooley R a. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Fundamental Physics of MR Imaging. *Radiographics*. 2005;25(4):1087–99.
37. Filippi CG, Ulug a M, Ryan E, Ferrando SJ, van Gorp W. Diffusion tensor imaging of patients with HIV and normal-appearing white matter on MR images of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. febrero de 2001;22(2):277–83. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156769>
38. Clark US, Cohen RA. Brain dysfunction in the era of combination antiretroviral therapy: Implications for the treatment of the aging populatios of HIV-infected individuals. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(8):884–900.
39. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical Surface - Based Analysis: II. Flattening, and a Surface - Based Coordinate System. *Neuroimage*. 1999;9:195–207.
40. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. 1999;194:179–94.
41. Dewey J, Hana G, Russell T, Price J, McCaffrey D, Harezlak J, et al. Reliability and validity of MRI-based automated volumetry software relative to auto-assisted manual measurement of subcortical structures in HIV-infected patients from a multisite study. *Neuroimage* [Internet]. 15 de julio de 2010 [citado 9 de mayo de 2015];51(4):1334–44. Recuperado a partir de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2884380&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

42. Ge Y, Kolson DL, Babb JS, Mannon LJ, Grossman RI. Whole brain imaging of HIV-infected patients: Quantitative analysis of magnetization transfer ratio histogram and fractional brain volume. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(1):82–7.
43. Barrantes Echavarría R. Investigación: Un camino al conocimiento. 2da Edició. San José: EUNED; 2013. 412 p.
44. Delgado de Bedout JA, Castrillón JG, Rascovsky S, García LM, Vélez JM, Calvo VD. Cambios cerebrales en la morfometría en pacientes con VIH. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2012;41(3):473–84.
45. Smith SM, Brady JM. SUSAN—A New Approach to Low Level Image Processing. *Int J Comput Vis* [Internet]. Kluwer Academic Publishers; [citado 15 de febrero de 2016];23(1):45–78. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/article/10.1023/A%3A1007963824710>
46. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* [Internet]. junio de 2001 [citado 11 de febrero de 2015];5(2):143–56. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516708>
47. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* [Internet]. octubre de 2002 [citado 11 de febrero de 2015];17(2):825–41. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377157>
48. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* [Internet]. 16 de julio de 2012 [citado 7 de marzo de 2016];61(4):1402–18. Recuperado a partir de:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3389460&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

49. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 22 de febrero de 2016];56(3):907–22. Recuperado a partir de:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3417233&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

50. Thompson PM, Dutton R a, Hayashi KM, Toga AW, Lopez OL, Aizenstein HJ, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(43):15647–52.

51. Ragin AB, Storey P, Cohen BA, Edelman RR, Epstein LG. Disease burden in HIV-associated cognitive impairment: A study of whole-brain imaging measures. *Neurology*. 2004;63(12):2293–7.

Anexos

Anexo 1

Hoja de Cotejo de Información para Investigación

() CASO / () CONTROL

A. Datos Generales

Clave de Identificación			
Sexo	() M () F	Edad	
Hospital			

B. Datos Clínicos

VIH*		SIDA*	
CD4*		Tratamiento*	
Fecha de Infección		Fecha de Tratamiento	
Reporte Radiológico RM			

*No aplica a controles.

C. Datos Resonancia Magnética

Fecha de Resonancia		Fecha de Reporte	
Protocolo Utilizado			
Artefactos	SI / NO	Secuencia 3D	SI / NO

D. Datos Obtenidos de la Volumetría

Nombre de la Estructura	Volumen (mm³)	Promedio Norm.	Desviación Estándar.
Hipocampo D			
Hipocampo I			
Amígdala D			
Amígdala I			
Núcleo Caudado D			
Núcleo Caudado I			
Cuerpo Calloso Post			
Cuerpo Calloso Med Post			
Cuerpo Calloso Central			
Cuerpo Calloso Med Ant			
Cuerpo Calloso Ant			

D: Derecho I: Izquierdo Post: Posterior Med: Medial Ant: Anterior