

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# CAMBIOS VOLUMÉTRICOS CEREBRALES EN PACIENTES CON VIH/SIDA MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE MORFOMETRÍA POR VÓXEL EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

## VOLUMETRIC CEREBRAL CHANGES IN PATIENTS WITH HIV/AIDS USING VOXEL-BASED MORPHOMETRY IN MAGNETIC RESONANCE IMAGES

Solís Barquero, Sergio Manuel<sup>1</sup> y Vega Garbanzo, Gustavo Alonso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Escuela de Tecnologías en Salud, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-2513-0747](https://orcid.org/0000-0002-2513-0747). [sergio.solis@ucr.ac.cr](mailto:sergio.solis@ucr.ac.cr)

<sup>2</sup>Escuela de Física, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-2691-0358](https://orcid.org/0000-0002-2691-0358). [gustavoalonso.vega@ucr.ac.cr](mailto:gustavoalonso.vega@ucr.ac.cr)

**Resumen:** Los pacientes con VIH/sida, han sido objeto de múltiples investigaciones debido a las complicaciones neurológicas que desarrollan en el transcurso de la enfermedad. Por medio de las imágenes por resonancia magnética, se pueden obtener los valores del volumen cerebral de estos pacientes, realizando una morfometría por vóxel. Se realizaron resonancias magnéticas cerebrales a catorce pacientes con VIH/sida (n = 14), y se compararon sus resultados con los valores de catorce controles sanos (n = 14). Se hicieron medidas volumétricas basadas en el vóxel, comparativas, en sustancia gris, sustancia blanca, núcleos caudados, hipocampos y cuerpo calloso. Se tomaron en cuenta otras variables como la edad. Se concluye que si hay una diferencia estadísticamente significativa en el volumen cerebral total (p=0.028) de los pacientes en comparación con los controles. Sin embargo, este es un estudio exploratorio inicial. Se deberían de tener en cuenta otras variables demográficas para establecer cuál es la relación entre el volumen cerebral y la presencia de VIH/sida en las personas estudiadas.

**Palabras clave:** virus de inmunodeficiencia humana, imagen por resonancia magnética, neuroimagen. Fuente: MeSH.

Recibido: 4 mayo 2019. Aceptado: Septiembre 2019. Publicado: 28 Octubre 2019.

**Abstract:** The patients with HIV/aids have been object of multiple researches because of the neurological complications they develop during the disease. With images of the brain acquired from magnetic resonance is possible to obtain the volumetric values of the brain area in these patients, doing a voxel-based morphometry. Fourteen magnetic resonance images were acquired from HIV/aids patients ( $n = 14$ ), and the results were compared with fourteen healthy controls ( $n = 14$ ). Measures of the volume of the brain using voxel-based morphometry were assessed, comparatively, from the gray matter, white matter, caudate nucleus, hippocampus and *corpus callosum*. Other variables, as age, were taken into consideration. In conclusion, there is a statistical significant difference in the total cerebral volume ( $p=0.028$ ) of patients with HIV/aids in comparison with healthy controls. Even though, further studies, and analysis with other variables are needed to establish the behavior of the brain volume of individuals with HIV/aids.

**Key words:** human immunodeficiency virus, magnetic resonance imaging, neuroimaging. Source: MeSH.

## INTRODUCCIÓN

En el mundo hay más de 37.9 millones de personas infectadas por VIH/sida (1), en Costa Rica se diagnosticaron 8124 casos de VIH entre 2002 y 2015 (2). Los pacientes con VIH/sida pueden llegar a desarrollar complicaciones neurológicas tales como: encefalopatía por VIH, encefalitis viral secundaria, toxoplasmosis, linfoma primario, entre otras (3). Por lo que, 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 la enfermedad del sida fue reconocida como una entidad clínica (4).

Un problema actual de estos pacientes, es que logran mantener un estilo de vida saludable bajo un estricto tratamiento con antirretrovirales, pasando de tener una enfermedad aguda a una enfermedad crónica; alcanzando cada vez edades más avanzadas (5), pero dirigiéndose al deterioro cognitivo (6).

Actualmente, las imágenes por resonancia magnética (RM) permiten conocer de manera muy precisa la localización y relación de lesiones ubicadas en el cerebro (7). Sin embargo, un estudio

reciente ha señalado que realizar una RM en pacientes infectados por VIH, sin síntomas neurológicos, es de bajo valor diagnóstico (8).

La utilización de otras técnicas, como la morfometría basada en vóxel (9), que permiten brindar un análisis cuantitativo, consiguen describir de manera más exacta el proceso neurodegenerativo y los cambios neuronales en fases tempranas de la enfermedad (10). La RM convencional puede detectar cambios cerebrales, pero no puede confirmar anomalías estructurales tempranas en el cerebro. Mientras que una técnica como la morfometría sí podría demostrar estos cambios (*e.g.* en el volumen cerebral) (6).

La morfometría por vóxel, es un método para calcular el volumen de estructuras cerebrales, basada en un modelo estadístico de campos aleatorios Gaussianos (9). Estudios que utilizan morfometría, han demostrado que la infección por VIH provoca un cambio estructural, y, en el volumen de la sustancia gris en etapas tempranas de la enfermedad, sin el desarrollo de ningún síntoma de reconocimiento clínico (6).



El conocer estas anomalías y características permitirían el diagnóstico temprano de lesiones cerebrales y un eventual tratamiento adecuado (11). La hipótesis de esta investigación, es que la técnica de morfometría por vóxel, lograría demostrar cambios en el volumen cerebral en imágenes obtenidas por la resonancia magnética en pacientes con VIH/sida. El objetivo de esta investigación, es demostrar que existen en estos cambios en comparación con los valores obtenidos en voluntarios sanos.

## MÉTODOS Y MATERIALES

La investigación se realizó de manera retrospectiva transversal. Se recolectaron los datos de la población con VIH/sida ( $n=14$ , edad promedio=43 años, desviación estándar=8.49, rango= (29, 56)) que se había recopilado bajo una secuencia de RM cerebral en T1 3D FFE (*fast field echo*) (FOV=240mm, TE=8.45ms, TR=3.9m) en el Centro Nacional de Resonancia Magnética (CNRM) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) entre el 2012 y el 2013. Además, se obtuvieron imágenes de pacientes que no tenían ninguna patología cerebral, ni cambio estructural aparente en el informe radiológico de la RM cerebral, como controles ( $n=14$ , edad promedio 45.07 años, desviación estándar=11.40, rango = (24, 58)). Todo el proceso metodológico de la investigación fue evaluado por el Comité Ético Científico del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS (CLOBI-36-09-2015). No se requirió de consentimiento informado porque no hubo contacto con los pacientes. Solo se accedió al registro de sus imágenes cerebrales.

Todas las imágenes recolectadas fueron adquiridas de un equipo de RM Phillips Achieva 1.5T (CNRM, CCSS. San José, Costa Rica). A partir de estos datos, se realizaron reconstrucciones morfométricas utilizando el software FreeSurfer (Laboratorio de Neuroimagen Computacional, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts, USA. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (12,13).

Todo el procesamiento fue desarrollado en el sistema operativo Mac (OS X Yosemite 10.10). Para llevar a cabo la morfometría, las imágenes previamente se filtraron con SUSAN (14) para eliminar el ruido de la imagen, y con FLIRT (15,16) para corregir por movimientos involuntarios del paciente, esto utilizando el software FSL (Universidad de Oxford. Oxford, Inglaterra. <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>) (17). Luego, las imágenes fueron normalizadas a un estándar (MNI ICBM 152), con esto se elimina el tejido no cerebral, y se hace una segmentación de las estructuras a estudiar. A partir de este procesamiento, se obtuvieron los valores volumétricos del cerebro total, de sustancia gris, sustancia blanca, hipotálamos, núcleos caudados y cuerpo calloso. Las imágenes generadas por la segmentación, fueron revisadas visualmente para corroborar la exactitud de la segmentación. No se encontraron errores en la segmentación automatizada y no se descartó ningún estudio.

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó el test t de Student para muestras independientes para las medidas que seguían una distribución normal, y el test de Mann-Whitney como test no paramétrico. Para estudiar las variables relacionadas (e.g. las medidas comparativas de órganos bilaterales) se realizaron los mismos test para muestras apareadas. Los test se realizaron, utilizando el ambiente de desarrollo integrado R Studio dentro del software libre R (versión 3.5.1, *The R Foundation for Statistical Computing*).

## RESULTADOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las edades de ambos grupos ( $p=0.59$ ). Sin embargo, sí hay desigualdades estadísticamente significativas en las medidas de la sustancia gris, el volumen cerebral total, el cuerpo calloso y los hipocampos entre casos y controles. El resumen de las medias y los valores de  $p$  obtenidos mediante las pruebas estadísticas para cada una de las áreas en estudio se presentan en la tabla No. 1. Para el restante de las áreas en estudio, las diferencias del núcleo caudado bilateral y de la

sustancia blanca total, no son estadísticamente significativas.

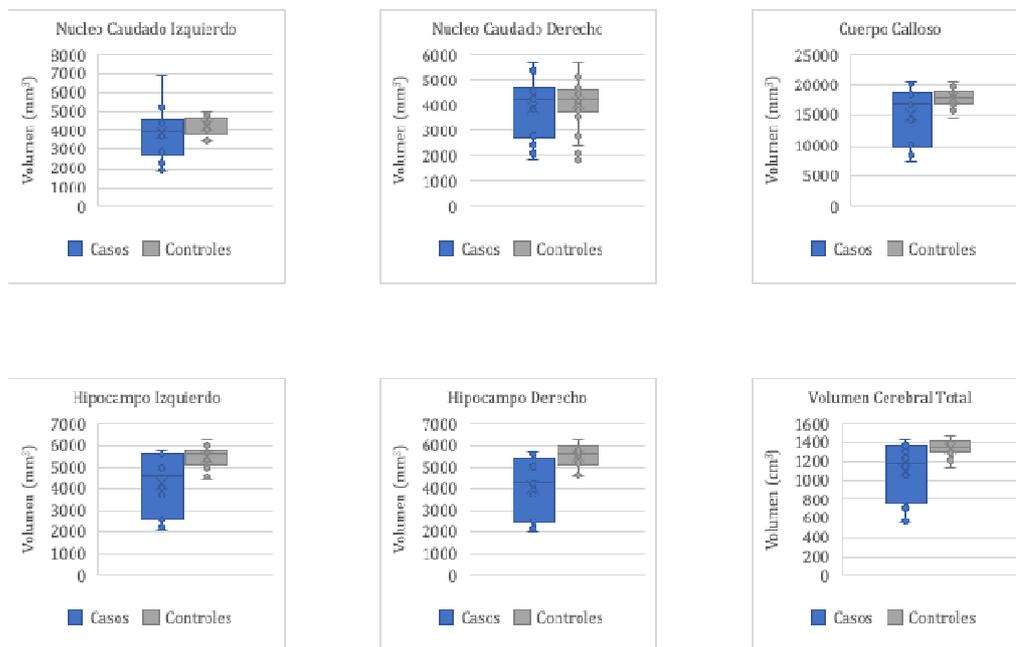
No hay discrepancias entre las medidas volumétricas de las estructuras bilaterales, como el

núcleo caudado ( $p=0.9207$ ) y el hipocampo ( $p=0.362$ ), por lo que no hay evidencia de variación entre la lateralidad de estas estructuras.

**Tabla No. 1.** Volúmenes obtenidos para casos y controles en las estructuras cerebrales en estudio.

Estructura Cerebral	Casos VIH/sida (n = 14)		Controles sanos (n = 14)		p
	Promedio (mm <sup>3</sup> )	DE	Promedio (mm <sup>3</sup> )	DE	
Sustancia Blanca	531201.10	165592.09	637652.10	37030.28	0.265
Sustancia Gris	635631.90	176841.07	811538.00	74727.62	0.002
Cuerpo Calloso	15175.07	4553.47	17912.36	1581.96	0.049
Núcleo Caudado Derecho	3924.86	1184.04	4229.86	498.71	0.387
Núcleo Caudado Izquierdo	3900.21	1380.10	4232.79	487.15	0.408
Hipocampo Derecho	4106.57	1368.48	5540.79	552.83	0.012
Hipocampo Izquierdo	4203.43	1406.08	5458.79	522.32	0.012
Volumen Cerebral Total	1098186.00	316746.81	1342519.00	93378.37	0.027

DE: Desviación estándar. p: Valor de p calculado según la naturaleza de los datos con las pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas mencionadas.



**Figura No. 1.** Gráficos de los volúmenes obtenidos por estructura cerebral, para casos y controles.



## DISCUSIÓN

En general, se observa una disminución en el promedio del volumen de todas las estructuras cerebrales analizadas, así como del volumen cerebral total. Hallazgos similares se han obtenido en otros estudios (6,18,19). Sin embargo, en esta investigación existe una mayor variación entre los datos del grupo de casos, que en el grupo de los controles (Ver Figura No. 1). Es importante mencionar, que para esta investigación no se conocían adecuadamente los valores de la carga viral al momento de la adquisición de las imágenes, el estado de la enfermedad de cada caso con VIH/sida, el tratamiento, ni el tiempo desde la infección. Estas características permitirían comprender el nivel de homogeneidad del grupo de casos, por lo que deberían de tomarse en cuenta estas variables en futuras investigaciones. Por otro lado, no se estudiaron otras variables, como el nivel de escolaridad, el sexo, etnia, y estilo de vida para hacer comparaciones más adecuadas entre ambos grupos.

Los volúmenes de sustancia blanca y núcleo caudado bilateral en un estudio anterior se reportaron sin diferencias relevantes entre casos con VIH y controles (20), de manera similar en este estudio. Por otra parte, sí se han encontrado cambios significativos en sustancia gris, no así en sustancia blanca (18). La sensibilidad para distinguir sustancia blanca mediante la volumetría por vóxel es baja (9). Además, el tratamiento estadístico utilizado, y una menor cantidad de casos (n=5) (20), pueden llevar a estas conclusiones.

Con los avances en la tecnología de la imagenología, es posible cuantificar las alteraciones estructurales del cerebro *in vivo*, por lo que futuros estudios longitudinales, con una mayor consideración sobre las variables de los casos, como edad, escolaridad y tiempo de infección, podrían evidenciar de mejor manera los efectos del VIH sobre el cerebro en etapas tempranas de la infección, y también permitirían evaluar el efecto de los fármacos que se están utilizando.

La técnica de morfometría por vóxel sí demuestra los cambios en el volumen cerebral en imágenes obtenidas por resonancia magnética de pacientes con VIH/sida.

## CONCLUSIONES

No se puede llegar a ninguna conclusión sobre la relación volumen enfermedad con este estudio, por ser un estudio exploratorio inicial. A pesar de que se aprecia una disminución del volumen cerebral total y de algunas estructuras en los pacientes con VIH/sida, en comparación con los datos obtenidos de los controles, se deberían de tomar en cuenta otras variables como el nivel de escolaridad, el sexo, etnia, el estilo de vida, así como el tiempo desde la infección y el uso de tratamientos para poder establecer una relación entre casos y controles en futuras investigaciones. Además, se requiere de muestras poblacionales más grandes, para establecer el comportamiento del volumen cerebral en estos pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Donato Salas Segura, de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, por su colaboración y asesoría durante el proceso de la investigación.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación se financió con fuentes personales de los autores, no hay conflictos de interés que declarar.

## REFERENCIAS

1. UNAIDS. [internet] Fact sheet – Global AIDS Update 2019; 2019. p. 1-6. Consultado: 4 marzo 2019. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
2. Ministerio de Salud de Costa Rica. [internet] Plan Estratégico Nacional (PEN) en VIH y sida 2016-2021. San José: Dirección de Planificación Estratégica y Evaluación de las Acciones en Salud (editorial); 2016. p.1-94. Consultado: 5 marzo 2019. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/963-plan-estrategico-nacional-pen-vih-sida/file>



3. Levy RM, Bredesen DE. Central Nervous System Dysfunction in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1988;1(1):41-64.
4. Kojic EM, Carpenter CCJ. Neurocognitive Changes in AIDS: Evolution of Treatment of HIV Infection. En: *HIV and the Brain: New Challenges in the Modern Era, Current Clinical Neurology*. Paul RH, Sacktor NC, Valcour V, Tokie K. (eds.) Humana Press, New York, Estados Unidos. 2009. P.1-8.
5. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141-155.
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 Oct;7(10):3362-3369.
7. Arbizu J, Domínguez PD, Diez-Valle R, Vigil C, García-Eulate R, Zubieta JL, et al. Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Rev Esp Med Nucl*. 2011;30(1):47-65.
8. 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*. 2014 Oct;30(10):970-974.
9. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry-The Methods. *NeuroImage*. 2000 Jun;11(6):805-821.
10. 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*. 2002 Sep;17(1):479-489.
11. 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*. 2005 Oct;26(9):2275-2281.
12. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical Surface-Based Analysis. II:Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage*. 1999 Feb;9(2):195-207.
13. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage*. 1999 Feb;9(2):179-94.
14. Smith SM, Brady JM. SUSAN—A New Approach to Low Level Image Processing. *Int J Comput Vis*. 1997 May;23(1):45-78.
15. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*. 2001 Jun;5(2):143-156.
16. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*. 2002 Oct;17(2):825-841.
17. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*. 2012 Aug;62(2):782-790.
18. Ragin AB, Du H, Ochs R, Wu Y, Sammet CL, Shoukry A, et al. Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology*. 2012 Dec;79(24):2328-2334.
19. Ances BM, Ortega M, Vaida F, Heaps J, Paul R. Independent Effects of HIV, Aging, and HAART on Brain Volumetric Measures. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Apr;59(5):469-477.
20. 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):473-484.

## Correspondencia

**Solis Barquero, Sergio Manuel.**

Correo electrónico: [sergio.solis@ucr.ac.cr](mailto:sergio.solis@ucr.ac.cr)

