



# Volumetría cerebral por resonancia magnética en la evaluación de pacientes con patología neuropsiquiátrica

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 05 de Febrero del 2020 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

Objetivo: Determinar el volumen por resonancia magnética (RM) del encéfalo de un grupo de pacientes con patología neuropsiquiátrica. Métodos: Se segmentaron RM cerebrales de pacientes con trastornos neuropsiquiátricos y de un grupo sano con el software Freesurfer. Resultados: incluimos 34 pacientes, de 4 - 82 años, en 3 grupos: Trastorno Cognitivo (TC, N: 9), Síndrome Epiléptico (SE, N: 9), y otros trastornos (N: 10). El grupo control tuvo N: 6. El volumen cerebral general (VCG) y el de sustancia gris fueron inversamente proporcionales con la edad. SE y TC presentaron menores volúmenes (VCG: SE:  $920 \pm 121$  ml-TC:  $904 \pm 130$  ml); sustancia blanca total: SE:  $366 \pm 105$  ml-TC:  $376 \pm 77$  ml; hipocampos: SE: 3,23 ml-TC: 3,09 ml). Los pacientes mostraron menor volumen hipocampal derecho (3,22 ml) que el GC (3,93 ml). Discusión: La volumetría cerebral automatizada de imágenes de RM es una herramienta útil en la detección de alteraciones volumétricas encefálicas en pacientes neuropsiquiátricos.

**PALABRAS CLAVE:** volumetría cerebral, resonancia magnética, trastornos neuropsiquiátricos

## MAGNETIC RESONANCE BRAIN VOLUMETRY IN THE EVALUATION OF PATIENTS WITH NEUROPSYCHIATRIC PATHOLOGY

### SUMMARY

Objective: to establish the brain volumetry of a group of patients with neuropsychiatric pathology by magnetic resonance imaging (MRI). Methods: brain Segmentation using Freesurfer software of brain MRIs from patients with neuropsychiatric disorders and a healthy group Results: we include 34 patients, 4 - 82 years old, in 3 groups: Cognitive Disorder (CD, N: 9), Epileptic Syndrome (ES, N: 9), and other disorders (N: 10). The control group had N: 6. The overall brain volume (GVC) and the gray substance were inversely proportional with age. ES and CD had lower volumes (VCG: ES: 920-121 ml-CD: 904-130 ml); total white substance: SE: 366x105 ml-TC: 376-77 ml; hippocampus: ES: 3.23 mlâ€“CD: 3.09 ml). Patients showed lower right hippocampal volume (3.22 ml) than CC (3.93 ml). Discussion: Automated brain volumetry using MRI imaging is a useful tool in the detection of brain volumetric alterations in neuropsychiatric patients.

**KEY WORDS:** brain volumetry – magnetic resonance– neuropsychiatric disorders

## VOLUMETRÍA CEREBRAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON PATOLOGÍA NEUROPSIQUIÁTRICA

### INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética (RM) ha abierto una nueva ventana para el estudio del cerebro en pacientes sanos o con patologías cerebrales. Esta técnica permite tener versatilidad en los protocolos de adquisición de imágenes, que generan diversa información, adaptable a la obtención de datos según la sospecha clínica que se tenga. Se cuentan entre estas técnicas las imágenes anatómicas y las funcionales, estas últimas generadoras de detalles acerca del funcionamiento *in vivo* del cerebro<sup>(1)</sup>, contribuyendo a la comprensión fisiopatológica de los trastornos neuropsiquiátricos.

Entre las técnicas anatómicas, se cuenta la morfometría cerebral, que es el estudio de las estructuras neuroanatómicas con el uso de análisis volumétricos. Estudios previos han demostrado que las anomalías morfométricas cerebrales se pueden utilizar como un indicador de una condición neurológica específica. Las primeras incursiones en la volumetría cerebral requirieron esfuerzos para la realización de la segmentación regional del cerebro en sub-unidades estructurales o funcionales específicas, basadas en el conocimiento neuroanatómico<sup>(2)</sup>. Realizar una morfometría cerebral precisa y fiable, es un reto, ya que requiere muchos marcadores anatómicos, así como información adicional que no se puede obtener solo a partir de las intensidades de señal de la RM, ya que a menudo se superponen entre las regiones adyacentes del cerebro<sup>(2)</sup>.

Las imágenes volumétricas del cerebro pueden obtenerse tanto por TC como con RM y

aportan una valoración cuantitativa de la atrofia regional en algunos trastornos psiquiátricos siendo el estudio de RM más sensible y específico que la TC para la evaluación de SNC, que permite obtener imágenes en los planos axial, coronal y sagital evaluando la anatomía del SNC, diferencian la sustancia blanca y gris, así como el líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>(3)</sup>.

Los estudios volumétricos obtenidos por RM que se empezaron a utilizar en la década de los 80, permiten medir el grado de atrofia cerebral, el tamaño ventricular, el espesor parenquimatoso de la corteza y la cantidad de LCR acumulado en las cisuras. También permiten evaluar el lóbulo temporal, la amígdala y el hipocampo. Los estudios volumétricos de RM cuantitativos proporcionan los medios para investigar el cerebro humano, específicamente el lóbulo temporal *in vivo*<sup>(4)</sup>.

Entre los hallazgos más importantes encontrados en estudios de volumetrías cerebrales, han sido volúmenes más pequeños del hipocampo reportados en la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, deterioro cognitivo leve, lesión traumática del cerebro envejecido, status post paro cardiaco, Parkinson, enfermedad de Huntington, Cushing, encefalitis por herpes simple, síndrome de Turner, síndrome de Down, sobrevivientes de bajo peso al nacer, esquizofrenia, depresión mayor, trastorno de estrés postraumático, alcoholismo crónico, trastornos de límite de la personalidad, trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de la personalidad tipo antisocial.

Volúmenes significativamente más grandes del hipocampo se han correlacionado con autismo y niños con síndrome X frágil. En cambio, se han descrito volúmenes hipocampales normales en niños con el síndrome de alcoholismo fetal, anorexia nerviosa, déficit de atención y trastorno de hiperactividad, trastorno bipolar y el trastorno de pánico<sup>(5,6)</sup>.

El siguiente trabajo tuvo como finalidad aplicar la técnica de volumetría cerebral semiautomatizada, para evaluar su utilidad en la medición de los volúmenes de diferentes estructuras cerebrales, en pacientes con patología neuropsiquiátrica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue descriptivo, retrospectivo y transversal, con muestreo intencional y no probabilístico, en el que se incluyeron los estudios de imagen de Resonancia Magnética Cerebral, con protocolo de evaluación volumétrica, de todos los pacientes ambulatorios y hospitalizados que acudieron al servicio de Imagenología de la Policlínica Metropolitana de Caracas, en un periodo de un año (diciembre 2012- diciembre 2013), que presentaran alguna de los siguientes trastornos neuropsiquiátricos: déficit cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, depresión, epilepsia, trastorno generalizado del espectro autista, esquizofrenia, depresión, psicosis paranoide, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de agresividad, déficit de atención e hiperactividad o adicción a cocaína, así como un grupo control con ausencia de patología neuropsiquiátrica.

### Procedimientos y recolección de datos:

Se adquirieron las imágenes con protocolo para evaluación volumétrica con Equipos: Philips

Intera y General Electric MR450w, ambos de 1.5 Tesla, con secuencia única ponderada en T1 volumétrica (3D), con los siguientes parámetros: TR/TE 7.8/2.4 ms, campo de visión 24 × 12 cm, matriz 256x 256, 150 cortes promedio, grosor por corte de 1 mm, secuencia que permite obtener imágenes con alta resolución espacial y excelente contraste sustancia gris/sustancia blanca. Mediante el programa semiautomatizado FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)(3) , desarrollado en el Centro para el análisis de morfometría (CAM) del Hospital General de Massachusetts (HGM), se realizó la segmentación volumétrica., usando un procesador Intel Xeo de 4.0 GHz, Sistema Operativo Mac OS, Memoria RAM 10 GB.

La variabilidad poblacional en el tamaño de la cabeza ha sido correlacionada con un número de factores, que incluyen<sup>(7)</sup> : la altura, peso y sexo. Autores trabajando con ambos<sup>(129,130,131)</sup>, datos: de autopsia y RM, han observado que se puede lograr una reducción significativa de esta varianza de los volúmenes de las estructuras del cerebro mediante la normalización por el VIC. Para corregir las variaciones de la población en cuanto al sexo y al tamaño cefálico, se realizó una corrección basada en el volumen intracraneal (VIC) para cada sujeto, sumando los volúmenes de sustancia gris y blanca, se divide esto por el VIC, y resulta en una relación que luego se multiplicó por cada volumen obtenido.

La muestra fue dividida en 4 grupos, con fines de simplificar los datos estadísticos y el análisis de los mismos: Síndrome Epiléptico (incluye epilepsia refractaria), Trastorno Cognitivo (déficit cognitivo leve, Alzheimer), Otras patologías (autismo, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, psicosis paranoide, adicción a cocaína, trastorno de agresividad, depresión, déficit de atención e hiperactividad) y grupo control (sin patología). La información recabada, fue vaciada en un formulario para la recolección de datos.

#### **Tratamiento Estadístico:**

Los datos fueron presentados en tablas y gráficos, a través de un Modelo Lineal General de Medidas repetidas procesados en Software SPSS 24, así como el uso de la estadística descriptiva. Se calculó la media y la desviación estándar de la edad; en el caso de las variables nominales, se calculó las frecuencias y porcentajes. La comparación de las medias de estructuras cerebrales generales y específicas entre grupos (síndrome epiléptico, trastorno cognitivo, otros diagnósticos y controles) se realizó con la prueba análisis de varianza de una vía (ANOVA), así como prueba T para la diferencia de media de muestras independientes, buscando probar las diferencias entre los promedios de las medidas según las patologías. Entonces, el procedimiento arroja un valor-p llamado global-significancia, que evalúa si hubo diferencias estadísticas entre los grupos. La correlación de la edad y las medidas de estructuras cerebrales se realizó con el coeficiente de correlación de Pearson. Las diferencias de las medidas de estructuras cerebrales en relación con el sexo, así como de comparación de estructuras cerebrales entre todos los pacientes patológicos y el grupo control, se evaluó con la prueba t de Student para muestras independientes. Para todas las pruebas se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

La muestra estuvo representada por 34 pacientes, con una edad promedio de 47 años, con mayor representación del sexo femenino (64,7%). Los pacientes fueron agrupados en 4 grupos: Síndrome epiléptico (SE), 9 pacientes (26,5%) con edad promedio de 39 años (mínima 4 años, máxima 81 años); Trastorno Cognitivo (TC) (26,5%), edad promedio 71 años (mínima 57 años máxima 82 años), incluyendo pacientes con Déficit Cognitivo Leve (6) y Enfermedad de Alzheimer (3); y un grupo de otros trastornos neuropsiquiátricos (OTN), con edad promedio de 30,6 años (mínimo 10 años máximo 59 años) que incluyeron: trastorno del espectro autista (2), abuso de sustancias psicotrópicas (cocaína: 2), trastorno obsesivo-compulsivo (1), psicosis paranoide (1), trastorno de agresividad (1), déficit de atención e hiperactividad (1), esquizofrenia (1) y depresión (1), siendo un total de 10 pacientes (29,4%). Por último, hubo un grupo control (GC) de 6 pacientes con edad promedio de 52 años (mínima 34 años máxima 70 años), sin patologías neuropsiquiátricas conocidas (Ver Tabla 1).

**Tabla N° 1.** Volumetría cerebral por resonancia magnética en pacientes con patología neuropsiquiátrica. Características de la muestra según indicadores epidemiológicos

<b>Variables</b>	<b>Estadística</b>	
<b>N</b>	34	
<b>Edad (años)</b>	$47 \pm 24$	
<b>Género</b>	#	%
Masculino	12	35,3%
Femenino	22	64,7%
<b>Diagnósticos</b>	#	%
Trastorno cognitivo	9	26,5%
Síndrome epiléptico	9	26,5%
Otros trastornos neuropsiquiátricos	10	29,4%
Control	6	17,6%

Edad expresada en años, como media ± desviación estándar

Los volúmenes de las estructuras intracraneales generales y específicas seleccionadas, están representados en sus tablas respectivas con un análisis de varianza y coeficiente de correlación para cada medida de acuerdo al diagnóstico, en mililitros; además, teniendo en cuenta que todos los valores volumétricos fueron normalizados para corregir las variaciones de la población en cuanto a sexo y tamaño craneal, a través de factor calculado por el Volumen Intracraneano (VIC), mencionado en Métodos. El Volumen Cerebral General (VCG) no normalizado entre los pacientes masculinos y femeninos presentó diferencia estadísticamente significativa ( $1054 \pm 148$  ml vs  $894 \pm 160$  ml), pero al aplicar la normalización, la diferencia no fue significativa ( $968 \pm 134$  ml vs  $944 \pm 113$  ml) (Ver Tablas N° 2, 3 y 4).

**Tabla N° 2.** Comparación de las medidas de volumen intracraneano y cerebral general por sexo

Volúmenes	Sexo	Media (ml)	DE (ml)	Dif de medias	p
VIC	M	1505	187	205,30	0,002
	F	1300	165		
VCG normalizado	M	968	134	24,87	0,570
	F	944	113		
VCG sin normalizar	M	1054	148	159,69	0,007
	F	894	160		

Para el cálculo de la p se empleó prueba T para diferencia de media para muestras independientes.

**Tabla N° 3.** Correlación entre la edad y estructuras cerebrales

**Correlación entre la edad y estructuras cerebrales.**

Estructuras	R	p
Volumen sustancia gris cortical izquierda	-0,457	0,007
Volumen sustancia gris cortical derecha	-0,558	0,001
Volumen sustancia gris cortical total	-0,518	0,002
Volumen sustancia blanca cortical izquierda	-0,015	ns
Volumen sustancia blanca cortical derecha	-0,061	ns
Volumen sustancia blanca cortical total	-0,096	ns
Volumen sustancia gris subcortical	-0,134	ns
Volumen sustancia gris total	-0,475	0,004
Volumen supratentorial	-0,105	ns
Volumen intracraneano	-0,341	ns
Volumen hipocampo izquierdo	0,080	ns
Volumen hipocampo derecho	0,093	ns
Volumen amígdala izquierda	0,191	ns
Volumen amígdala derecha	0,105	ns
Volumen tálamo izquierdo	-0,198	ns
Volumen tálamo derecho	-0,101	ns
Volumen caudado izquierdo	0,318	ns
Volumen caudado derecho	0,283	ns
Volumen putamen izquierdo	0,104	ns
Volumen putamen derecho	-0,105	ns

**Tabla N° 4.** Relación entre el sexo y estructuras cerebrales

<b>Estructuras</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>p</b>
	<b>N: 12</b>	<b>N: 22</b>	
	<b>Volumen (ml)</b>	<b>Volumen (ml)</b>	
Volumen sustancia gris cortical izquierda	206 ± 38	196 ± 16	ns
Volumen sustancia gris cortical derecha	206 ± 37	197 ± 19	ns
Volumen sustancia gris cortical total	412 ± 75	393 ± 33	ns
Volumen sustancia blanca cortical izquierda	208 ± 33	209 ± 33	ns
Volumen sustancia blanca cortical derecha	206 ± 31	210 ± 35	ns
Volumen sustancia blanca cortical total	395 ± 81	409 ± 78	ns
Volumen sustancia gris subcortical	162 ± 13	156 ± 18	ns
Volumen sustancia gris total	574 ± 85	545 ± 40	ns
Volumen supratentorial	936 ± 107	870 ± 185	ns
Volumen intracraneano	1505 ± 187	1300 ± 165	0,002
Volumen encefálico total	968 ± 134	944 ± 113	ns
Volumen hipocampo izquierdo	3,42 ± 0,30	3,36 ± 0,81	ns
Volumen hipocampo derecho	3,24 ± 0,56	3,40 ± 0,86	ns
Volumen amígdala izquierda	1,19 ± 0,18	1,39 ± 0,71	ns
Volumen amígdala derecha	1,28 ± 0,28	1,41 ± 0,39	ns
Volumen tálamo izquierdo	7,20 ± 0,72	6,29 ± 1,31	ns
Volumen tálamo derecho	6,98 ± 0,68	6,38 ± 0,64	0,015
Volumen caudado izquierdo	3,67 ± 0,46	3,34 ± 0,90	ns
Volumen caudado derecho	3,64 ± 0,39	3,23 ± 0,72	ns
Volumen putamen izquierdo	5,58 ± 0,79	5,29 ± 1,34	ns
Volumen putamen derecho	5,30 ± 0,80	5,01 ± 1,29	ns

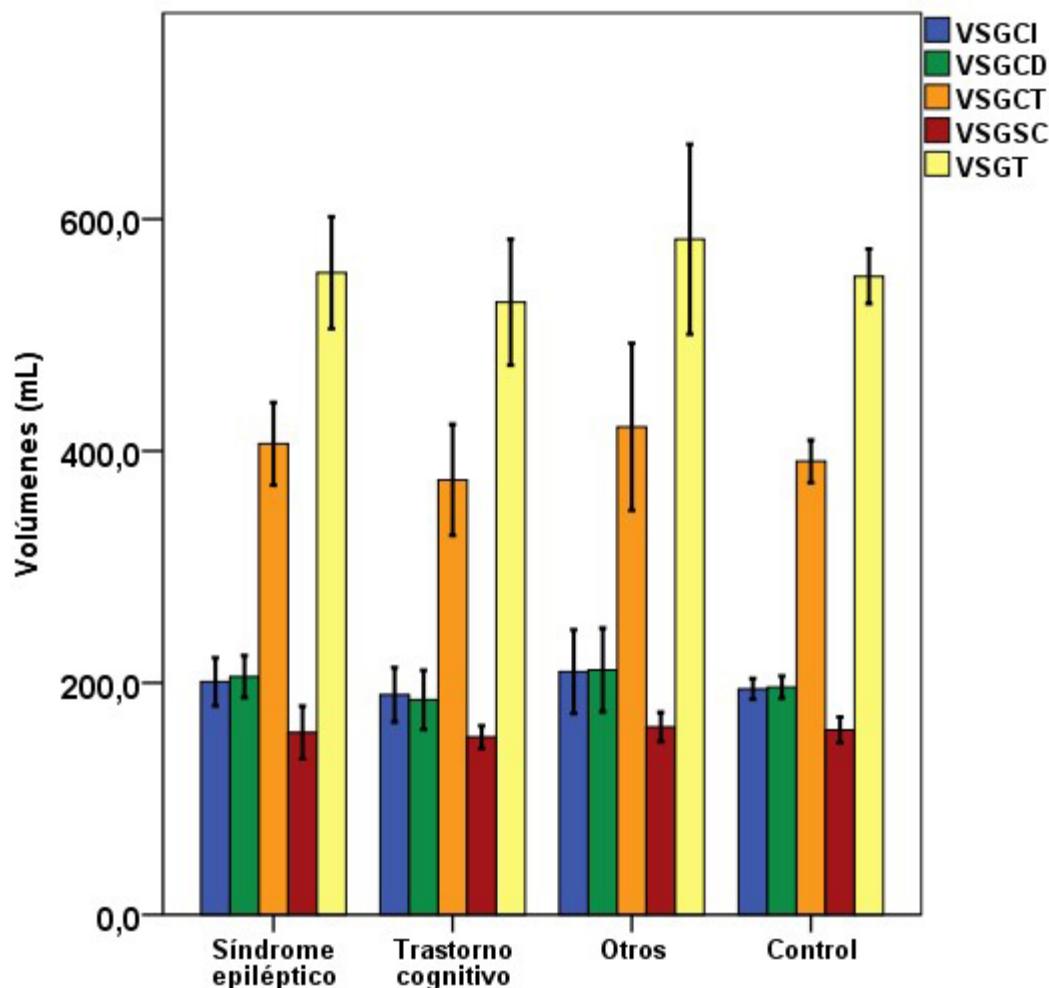
ns = correlación no estadísticamente significativa

Valores expresados como media ± desviación estándar

Para el cálculo de la p se utilizó prueba t de student para muestras independientes.

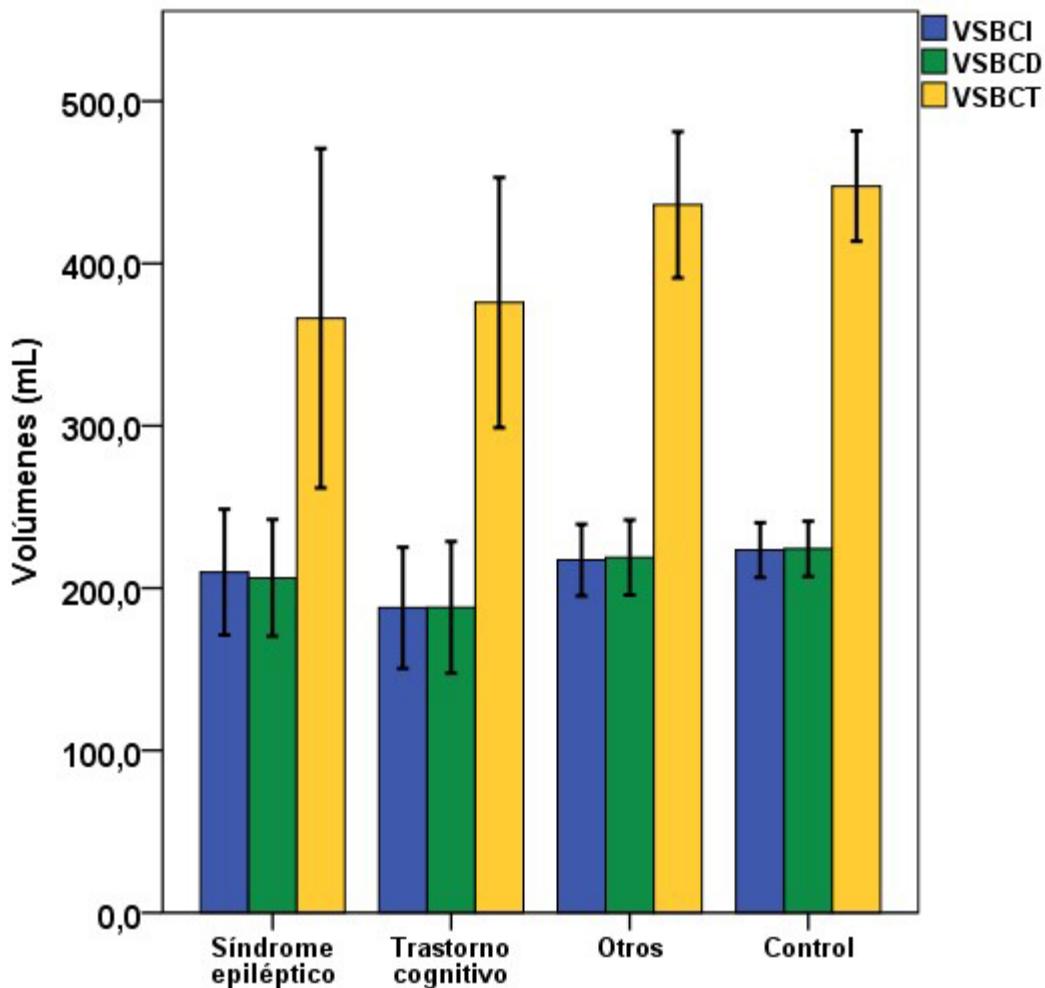
El Gráfico N° 1 muestran como el volumen de sustancia gris cortical ( $375 \pm 48$  ml), gris subcortical ( $153 \pm 10$  ml) y gris total ( $528 \pm 54$  ml) son menores en los pacientes con TC, seguidos por el grupo de pacientes con SE, en comparación con los pacientes del grupo control y el de otros trastornos psiquiátricos respectivamente, no siendo estadísticamente significativa la diferencia.

**Gráfico N° 1.** Comparación de las medidas de volumen sustancia gris cortical según grupos



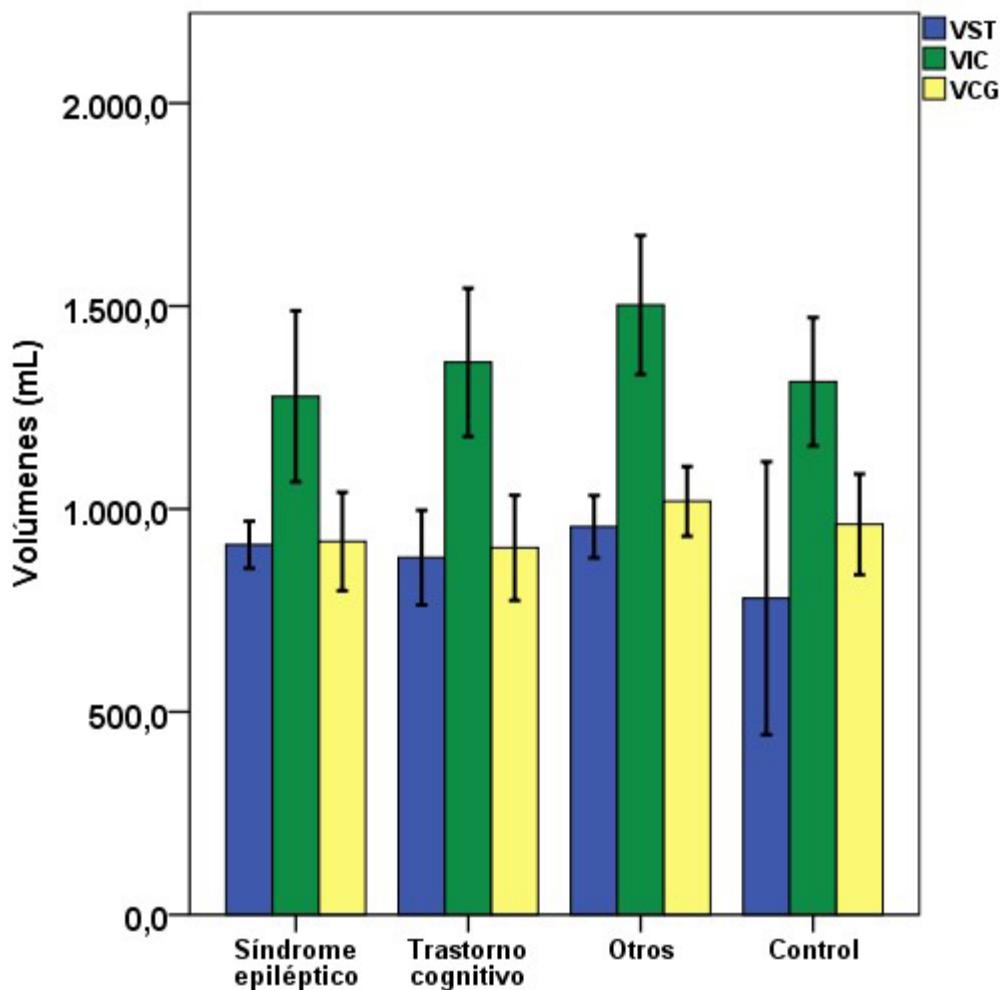
Caso contrario sucede con la sustancia blanca cortical total, en la que menores volúmenes en pacientes con SE ( $366 \pm 105$  ml) al comparar con los otros grupos (Gráfico N° 2), seguido por el grupo de pacientes con TC ( $376 \pm 77$  ml), ambos con significancia estadística al comparar con el GC ( $448 \pm 33$  ml). No se demostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los volúmenes de sustancia gris y blanca entre los hemisferios cerebrales (derecho e izquierdo), al dividir a los pacientes por edad, sexo y patología.

**Gráfico N° 2.** Comparación de las medidas de volumen sustancia blanca cortical según grupos



El VIC, representado en el Gráfico N° 3, resultó menor en los pacientes del grupo con SE ( $1277 \pm 211$  ml).

Gráfico N° 3. Comparación de las medidas de volumen general según grupos

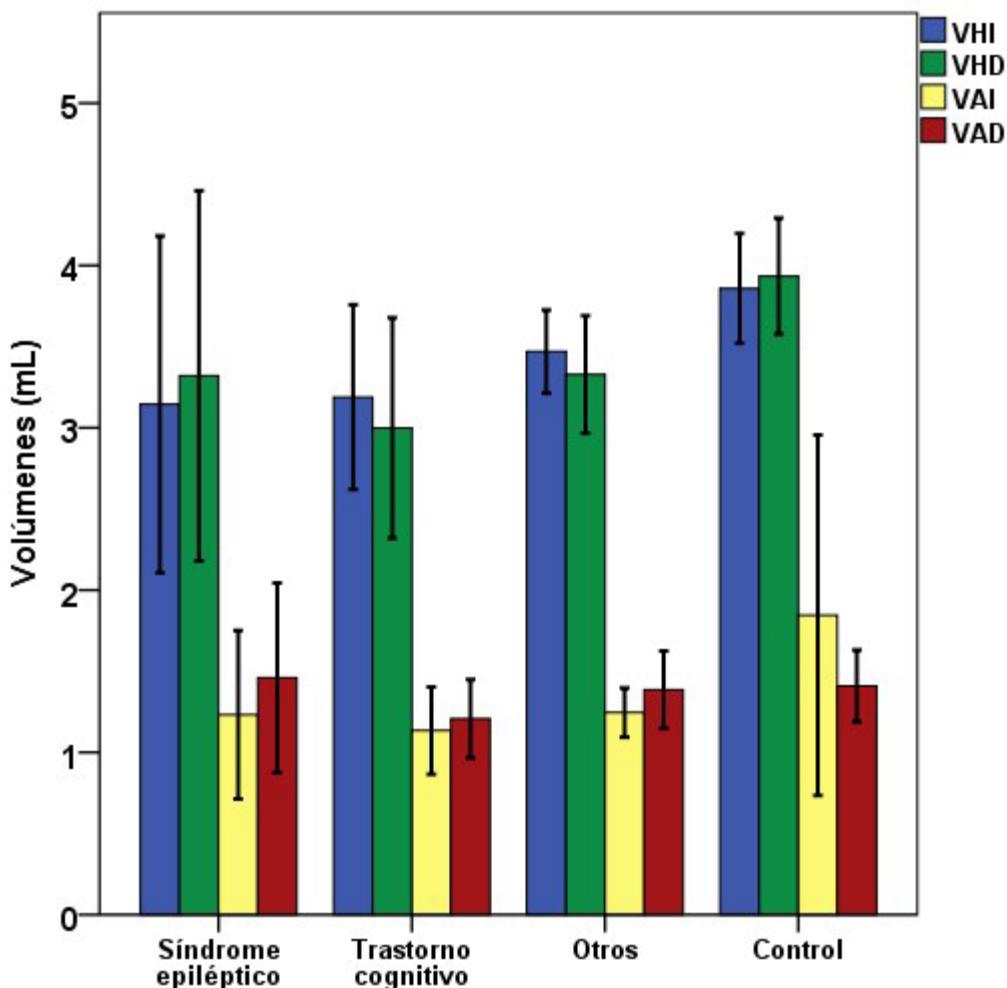


En cuanto al VCG el grupo con el menor valor fue el de TC ( $904 \pm 130$  ml), seguido por el grupo de SE ( $920 \pm 121$  ml), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa entre todos los grupos. Se presentó diferencia estadísticamente significativa al correlacionar la edad con el volumen de la sustancia gris cortical de ambos hemisferios cerebrales, así como la sustancia gris cortical/gris total, siendo inversamente proporcional estos volúmenes con la edad (Tabla N° 3).

El VIC también presentó diferencia estadísticamente significativa al compararlo según el sexo, teniendo mayor VIC el sexo masculino ( $1505 \pm 187$  ml) que el femenino ( $1300 \pm 165$  ml) (Tabla N° 4).

De las estructuras del sistema límbico evaluadas, (Gráfico N° 4), el hipocampo izquierdo presentó menor volumen en el grupo de SE ( $3,14 \pm 1,04$ ), caso contrario a los volúmenes del hipocampo derecho, que demostraron menor valor en el grupo de pacientes con TC ( $3,00 \pm 0,68$  ml), teniendo ambos grupos los menores valores (3,23 ml y 3,09 ml, respectivamente).

**Gráfico N° 4.** Volúmenes de estructuras del sistema límbico



Con respecto al grupo de OTN y el GC; se presentó significancia estadística entre los volúmenes de ambos hipocampos al comparar los grupos de TC y OTN vs el GC.

En general no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el volumen del hipocampo derecho vs el izquierdo en toda la muestra; al comparar a todos los pacientes de los grupos patológicos contra el GC hubo diferencia estadísticamente significativa para el volumen del hipocampo derecho, siendo menor en los grupos patológicos ( $3,22 \pm 0,77$  ml) vs el GC ( $3,93 \pm 0,36$  ml); con respecto a las amígdalas, ambas mostraron menores valores en el grupo de TC (derecha  $1,20 \pm 0,24$  ml; izquierda  $1,13 \pm 0,26$  ml), seguido por el grupo de OTN (promedio 1,31 ml), siendo en los 3 grupos patológicos la derecha de mayor tamaño que la izquierda, sin significancia estadística.

Al evaluar los volúmenes de los núcleos grises basales (Tabla N° 7), de los grupos con patología, destaca el de SE, que muestra menores volúmenes que los talamos (derecho  $6,42 \pm 0,58$  ml; izquierdo  $6,60 \pm 0,45$  ml) y que los núcleos caudados (derecho  $3,15 \pm 1,09$  ml; izquierdo  $3,05 \pm 0,46$  ml), sin significancia estadística. Al correlacionar el volumen del tálamo derecho con el sexo, hubo diferencia estadísticamente significativa, teniendo mayor volumen el tálamo derecho en los pacientes masculinos ( $6,98 \pm 0,68$  ml) que en los femeninos ( $6,38 \pm 0,64$  ml).

**Tabla N° 5.** Volúmenes de los núcleos grises nasales

<b>Volúmenes</b>	<b>Síndrome epiléptico</b>	<b>Trastorno cognitivo</b>	<b>Otros</b>	<b>Sin patología</b>	<b>p</b>
N	9	9	10	6	
<b>Tálamo</b>					
Izquierdo	$6,60 \pm 0,45$	$6,68 \pm 0,55$	$7,20 \pm 0,83$	$5,53 \pm 2,33$	0,058
Derecho	$6,42 \pm 0,58$	$6,54 \pm 0,60$	$6,96 \pm 0,87$	$6,38 \pm 0,72$	0,219
<b>Caudado</b>					
Izquierdo	$3,15 \pm 1,09$	$3,75 \pm 0,60$	$3,51 \pm 0,29$	$3,39 \pm 1,02$	0,441
Derecho	$3,05 \pm 0,46$	$3,74 \pm 0,57$	$3,53 \pm 0,25$	$3,03 \pm 0,16$	0,054
<b>Putamen</b>					
Izquierdo	$5,32 \pm 2,03$	$5,30 \pm 0,56$	$5,65 \pm 0,77$	$5,17 \pm 0,72$	0,858
Derecho	$5,14 \pm 1,98$	$4,86 \pm 0,49$	$5,38 \pm 0,75$	$4,97 \pm 0,69$	0,788

Valores expresados como media ± desviación estándar

En relación con los volúmenes del putamen, el grupo de TC presentó los valores más bajos (derecho  $4,86 \pm 0,49$  ml; izquierdo  $5,30 \pm 0,56$  ml) con respecto al resto de los grupos con patología analizados, sin diferencia estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas los núcleos grises de la base derecho e izquierdo, destacando que el putamen izquierdo fue de mayor tamaño que el derecho.

## DISCUSIÓN

A pesar de que este estudio no tuvo como objetivo analizar las variaciones por edad y sexo, las diferencias observadas en estos datos son consistentes con lo ya demostrado en otras investigaciones, como el caso de Blatter(7) , Whitwell(8) , Murphy(9) , Jernigan(10) , Hubbard (11) , donde la sustancia gris disminuyen con la edad, es decir una relación inversamente proporcional. En el total de la muestra, el volumen intracraneano y cerebral general, fue mayor en el sexo masculino que en el femenino como se demostró en la investigación de Blatter(7) , Lüders(12) , así como el trabajo venezolano de Luna y cols(13).

Las variaciones de la población en el tamaño cefálico han sido relacionadas con ciertos factores como la estatura, peso y género. Está descrito que se puede lograr una reducción significativa en la variación poblacional del volumen cerebral general a través de la normalización con el VIC (8, 14-15) . En este estudio, la diferencia por género se minimizó al corregir las medidas por el volumen intracraneal. Además, la desviación estándar de las medidas se redujo por esta corrección.

La normalización de los datos volumétricos generales y específicos corregidos por el VIC, permiten la comparación de los datos absolutos de cada grupo de la muestra, así como con los datos de otros estudios clínicos, como fue realizado en la investigación de Blatter(7) , Whitwell (8) , Luna(13) , Free(16) , Suphaphong (17) , Voievodskaya(15) . Sin embargo al analizar estadísticamente los valores volumétricos absolutos se presentaron diferencias significativas

que no se mantuvieron post-normalizados, que se pensaría relacionados principalmente al sexo y a la edad, pero al ser una muestra no numerosa, con un grupo control pequeño, la normalización basada en la fórmula mencionada en métodos por el VIC, no permitió evaluar diferencias relacionadas a otras variables.

El grupo de pacientes con SE mostró los menores valores volumétricos al relacionarlo con el volumen cerebral general y de la sustancia blanca total, esto podría ser debido al grado de atrofia observado en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y puede sugerir que el impacto de las crisis temporales está extendido fuera de las estructuras temporales inmediatas de la región epileptogénica. Además, la distribución bilateral de la atrofia sugiere que la atrofia neuronal se extiende a ambos hemisferios, independientemente del lado de origen epiléptico focal. Estos resultados sugieren que los pacientes con epilepsia desarrollan atrofia crónicamente, sobre todo de la sustancia blanca y de diversas estructuras de sustancia gris profunda subcortical: particularmente del hipocampo y la amígdala bilateralmente. Se ha informado de alteración de la integridad de la sustancia blanca en pacientes epilépticos, con asociación a los perfiles cognitivos y clínicos, según los estudios de imágenes de tensor de difusión (DTI, sigla del inglés diffusion tensor imaging) en las estructuras temporal, cerebelosa y frontoparietal, como lo detalló Golberg(18) en su trabajo de segmentación cerebral por RM en pacientes con epilepsia vs grupo control.

La sustancia gris total presentó los menores valores en el grupo de TC, equivalente a los datos demostrados por Yücel(19) que estudiando el volumen por RM de pacientes sanos vs pacientes con EA, al evaluar la sustancia gris cortical, los pacientes con EA presentaron menores volúmenes, lo cual es uno de los fundamentos neuro anatómicos básicos que explican el deterioro cognitivo de los pacientes que sufren esa patología.

Similar al trabajo de Geuze et al(20) , los resultados demostraron disminución bilateral del volumen hipocampal en el grupo de pacientes con SE, TC y OTN.

En el grupo de pacientes con SE, los volúmenes talámicos se encontraron disminuidos así como el de ambos hipocampos y núcleos caudados, similar a los resultados de Szabo et al (21) (25), quienes también realizaron normalización de los datos volumétricos obtenidos por RM. siendo el hipocampo izquierdo el de menor tamaño en ese grupo. Posibles efectos de las crisis parciales complejas, convulsiones febriles, o medicamentos antiepilepticos en las estructuras subcorticales deben ser tomados en cuenta en futuras investigaciones.

El enfoque de esta investigación del procesado sistematizado y la segmentación automática a través de un software de imágenes cerebrales obtenidas por RM no sólo permite la evaluación de volúmenes macro, si no que adicionalmente de estructuras específicas y vitales en el diagnóstico precoz de enfermedades neurodegenerativas como el Déficit Cognitivo Leve o más graves como la Enfermedad de Alzheimer, donde es de vital importancia la volumetría hipocampal, semejándose a los resultados obtenidos por Jaba et al con el software ImageJ(22) , Varon et al (23) así como los Luna(13) , donde el volumen hipocampal estuvo disminuido al comparar con el grupo control, como los del grupo de TC. Promoviendo estos datos, esfuerzos para establecer algoritmos de uso clínico para diagnósticos más económicos, iniciar tratamiento temprano y mejorar la calidad de vida del paciente con estas patológicas cognitivas.

El hipocampo y la amígdala son estructuras sutiles, pequeñas, por lo que su evaluación por imágenes de RM de forma estándar, es muy difícil, no permitiendo diferenciar los pacientes con volúmenes absolutos bajos de los normales. Es por ello que la evaluación volumétrica de ambas estructuras requiere la segmentación automática, la cual es más apropiada para mayor cantidad de escaneos y con un uso clínico de aceptable consistencia y reproducibilidad, como lo demostrado en la presente investigación, donde los volúmenes de ambas estructuras se encontró disminuido en el grupo de TC, coincidiendo con Suphaphong y cols(17), Luna(13) quienes también emplearon el software FreeSurfer detallado en el estudio de Fischl(24).

Un aspecto beneficioso de este estudio en comparación con otros enfocados únicamente en el volumen hipocampal para el diagnóstico de DCL y EA, es el hecho de asociar en el análisis otras estructuras como el tálamo, núcleo caudado, putamen y amígdala. Esto puede resultar en mayor precisión de los resultados debido a que la disminución del volumen del hipocampo también se observa en patologías como: parkinsonismo, esquizofrenia, alcoholismo y otras formas de demencia.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el hipocampo derecho e izquierdo en el grupo de pacientes con TC, lo cual concuerda con la investigación de Elshafey(25).

Así mismo, en otras estructuras del sistema límbico diferentes de los hipocampos, como lo son las amígdalas, se obtuvo disminución del volumen en los pacientes tanto del grupo TC como en el de SE, hecho relevante teniendo en cuenta que, además del hipocampo, la amígdala es un componente elemental del sistema de memoria del lóbulo temporal. El daño a esta región provoca un deterioro de los recuerdos de hechos y eventos. Estudios histopatológicos como el de Insausti han demostrado daño de dicha zona en trastornos tales como la EA y en la epilepsia del lóbulo temporal, que en parte pueden explicar el deterioro de la memoria asociado comúnmente con estos trastornos (26).

En la presente investigación, así como también en el estudio de Suphaphong(17) , y Luna(13) se obtuvo disminución del volumen de la amígdala en pacientes con TC, remarcando la importancia del volumen de esta estructura en el diagnóstico del DCL y EA.

El volumen de la amígdala derecha fue mayor que la izquierda en todos los grupos, haciendo hincapié en los grupos de TC y SE, lo cual se corrobora con la investigación de Soinien(18) y la de Luna(13) , quienes evaluaron el volumen de la amígdala e hipocampo por RM en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad, así como lo mencionado por Singh(27) estudiando la volumetría amigdalar en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal demostrada por electroencefalograma con normalidad imagenológica en RM. Resalta la importancia de la volumetría de esta estructura por RM a través de software automatizado, ya que disminuciones de su volumen no son perceptibles en el análisis visual tradicional.

Se obtuvo disminución volumétrica del tálamo, núcleo caudado y putamen en pacientes del grupo de TC. Esto se correlaciona con los hallazgos de Zarei(28) , donde demostró que la gran red neuronal alterada en DCL y EA abarca también sustancia gris profunda, particularmente, se ha confirmado la atrofia y pérdida neuronal del tálamo y los núcleos basales. En el estudio de Jong(29) y Luna(13) , se encontraron volúmenes de putamen, núcleo caudado y tálamo reducidos significativamente en los pacientes con DCL, y la disminución del volumen se

correlacionó linealmente con la alteración del rendimiento cognitivo global. Según Moretti estos hallazgos sugieren fuertemente que los procesos degenerativos en los núcleos basales y el tálamo pueden contribuir notoriamente al deterioro cognitivo(30) . De acuerdo al estudio de Keller SS(31) , el volumen talámico disminuido en pacientes con DCL refleja el papel crucial del mismo en las funciones cognitivas, así como también sensoriales y motoras, es por ello que ha sido gran objeto de investigación en la neurociencia.

En varias investigaciones se ha demostrado la disminución del volumen en los talamos de pacientes con epilepsias tanto de origen temporal como extra-temporal, focales y generalizadas: Peng(34), Keller(33). El tálamo, siendo una estructura subcortical gris, está mutuamente unido a la corteza cerebral por tractos de fibras blancas, así como al tallo encefálico. Se supone que las conexiones corticales generalizadas están implicadas en la sincronización o propagación bilateral de la electricidad epiléptica. Además de los estudios electrofisiológicos que implican el tálamo en la epileptogénesis, las tecnologías emergentes utilizadas en la adquisición y procesamiento de la neuroimagen han permitido la caracterización adicional de las conexiones estructurales y funcionales entre la corteza cerebral y el tálamo, tal cual se demuestra en nuestro estudio. El grupo de SE tuvo valores volumétricos de ambos talamos disminuidos en esta investigación.

El grupo de pacientes con SE demostró valores disminuidos en relación al volumen de los núcleos caudados, así como en relación a los putámenes. En el estudio de Peng(34) reflejan la disminución de estructuras grises subcorticales basales, incluidos los putámenes y los núcleos caudados, demostrando así como en esta investigación la relación entre los ataques epilépticos y estas estructuras. Mencionan que estos núcleos tienen concordancia entre la edad de aparición de los primeros ataques y la propagación de la onda epiléptica. A pesar que los resultados de los estudios de neuroimagen estructural impliquen patología y disfunción tanto en el n úcleo caudado como en la sustancia blanca, la interpretación única de los datos estructurales es problemática, porque sus consecuencias funcionales son inciertas. Dada la heterogeneidad de patologías incluidas en el grupo de otros trastornos neuropsiquiátricos, no resulta práctica la interpretación y generalización de los resultados, mencionando a los 2 pacientes con autismo y consumo de cocaína respectivamente, por ser las únicas patologías que se repetían en este grupo, sin embargo los resultados estadísticos no permiten hacer conjeturas ni ser correlacionables con otras investigaciones. El grupo de otros trastornos neuropsiquiátricos presentó mayores volúmenes tanto de estructuras generales (cerebral total, sustancia gris total, gris cortical total, subcortical total, intracraneano) como específicas (tálamos) en comparación con el grupo control, lo que puede ser explicado por el menor número de integrantes del grupo sano (6 pacientes) en relación al grupo de otras patologías (10), y que la edad promedio del grupo control fue de 52 años con 100% del sexo femenino vs 30,6 años con 70% masculinos el de otros trastornos neuropsiquiátricos; generando estas inconsistencias diferencias de muestreo a pesar de la normalización de los valores absolutos.

En virtud de los hallazgos obtenidos, es posible aseverar que la RM es un apoyo fiable para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas ampliamente demostrado, y puede revelar además de los cambios en la intensidad de señal y estructurales visibles en el análisis de las imágenes en la secuencias básicas, las nuevas técnicas de neuroimagen

permiten a través del análisis por segmentación automatizado por software avanzados como el FreeSurfer, la adquisición de datos cuantitativos precisos y fidedignos, reproducibles y extrapolables a poblaciones sanas y patológicas atrofia cortical, disminución del parénquima y el volumen del hipocampo, amígdala, tálamo, núcleo caudado y putamen en diversidad de patologías, como en el caso de la epilepsia, déficit cognitivo leve y Alzheimer. Todo esto conduce a aumentar la eficiencia de los tratamientos clínicos, retardo de la institucionalización y mejorar el rendimiento global y la calidad de vida de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Broderick D. Técnicas de neuroimagen en neuropsiquiatría. Clínicas psiquiátricas de Norteamérica. 2005, vol. 28, pp. 549-566.
2. Nasel C, Azizi A, Veintimilla A, Mallek R, Schindler E A standardized method of generating time-to-peak perfusion maps in dynamic-susceptibility contrast-enhanced MR imaging. Neuroradiología 21. 2000; 1195-1198.
3. Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Wiser AK, Bailey JM, et al. Human frontal cortex: an MRI-based parcellation method. Neuroimage 1999; 10: 500-19.
4. Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: an update. J Psychosom Res 2006; 61: 289-93.
5. Cuevas J, Campayo A, Gutiérrez L, García P, López R. Fundamentos y hallazgos de la neuroimagen en la esquizofrenia: una actualización. Revista de Neurología 52 (1): 27-36.
6. Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traveré JM, Murray RM, Frith CD, et al. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. Neuroimage 1995; 2: 244-57.
7. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16:241-251.
8. Whitwell JL, Crum WR, Watt HC, et al. Normalization of Cerebral Volumes by Use of Intracranial Volume: Implications for Longitudinal Quantitative MR Imaging. AJNR Am J Neuroradiol 22:1483-1489, September 2001.
9. Murphy DGM, DeCarli C, Schapiro MB, Rapoport SI, Horowitz B. Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. Arch Neurol 1992;49:839-845.
10. Jernigan TL, Archibald SL, Berhow MT, Sowell ER, Foster DS, Hesselink JR. Cerebral structure on MRI, I: localization of age related changes. Biol Psychiatry 1991;29:59-67.
11. Hubbard BM, Anderson JM. A quantitative study of cerebral atrophy in old age and senile dementia. J Neurol Sci 1981;50:135-145.
12. Lüders E, Steinmetz H, Jäncke L. Brain size and grey matter volume in the healthy human brain. Neuroreport. 2002 Dec 3;13(17):2371-4.
13. Luna-Velásquez C, Freites-García D, García-Castillo M. Volumetría cerebral como método de imagen en pacientes con déficit cognitivo. Vitae. Academia Biomedica Digital. EneroMarzo 2017 N°69 . ISSN 1317-987X

14. Voevodskaya O, Simmons A, Nordenskjöld R, Kullberg J, Ahlström H, Lind L, Wahlund LO, Larsson EM, Westman E. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 264.
15. Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti A, Partanen K, Vainio P, Laakso M, Pitkänen A. MR Volumetric Analysis of the Human Entorhinal, Perirhinal, and Temporopolar Cortices. *American Journal of Neuroradiology.* 1998, vol. 19, pp.659 -671.
16. Free S, Bergin P, Fish D, Cook M, Shorvon S, Stevens J. Methods for normalization of hippocampal volumes measured with MR. *American Journal of Neuroradiology.* 1995, vol. 16, pp. 637-643.
17. Suphaphong S, Tritanon O, Laothamatas J, Sungkarat W. MRI volumetry of hippocampus and amygdala in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease subjects. Ramathibodi Hospital, Mahidol University. Bangkok, Thailand. Thai Medical Physicist Society and Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University. 6 th Annual Scientific Meeting, Phitsanulok. Thailand.
18. Goldberg H, Weinstock A, Bergsland N, Dwyer MG, Farooq O, Sazgar M, Poloni G, Treu C, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Zivadinov R. MRI segmentation analysis in temporal lobe and idiopathic generalized epilepsy. *BMC Neurol.* 2014 Jun 17;14:131.
19. Yücel F, Yaman SO, Ozbabalık D, Ozkan S, Ortuğ G, Ozdemir G. Morphometric measurements of MRI findings in patients with Alzheimer's disease. *Adv Clin Exp Med.* 2014 Jan-Feb;23(1):91-6.
20. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2005 Feb;10(2):160-84.
21. Szabo CA, Lancaster JL, Lee S, Xiong JH, Cook C, Mayes BN, Fox PT. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. 31/12/2020 Vitae [https://vitae.ucv.ve/index\\_pdf.php?module=articulo\\_pdf&n=6163&rv=161](https://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=6163&rv=161) 15/15 AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27:2155-2160.
22. Jaba L, Shanthi V, y Singh D. Estimation of hippocampus volume from MRI using ImageJ for Alzheimer's diagnosis. *Atlas Journal of Medical & Biological Sciences.* 2011, vol. 1, pp. 15-20.
23. Varon D, Loewenstein D, Potter E, Greig M, Agron J, Shen Q, et al. Minimal atrophy of the entorhinal cortex and hippocampus: progression of cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2011, vol. 31, pp. 276-283.
24. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage.* 2012 Aug 15;62(2):774-81.
25. Elshafey R, Hassanien O, Khalil M, Allah M, Saad S, Baghdadi M, El Zayady M. Hippocampus, caudate nucleus and entorhinal cortex volumetric MRI measurements in discrimination between Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2014, vol. 45, pp. 511-518.
26. Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti A, Partanen K, Vainio P, Laakso M, Pitkänen A. MR Volumetric Analysis of the Human Entorhinal, Perirhinal, and Temporopolar Cortices. *American Journal of Neuroradiology.* 1998, vol. 19, pp.659 - Singh P, Kaur R, Saggar K, Singh G, Aggarwal S. Amygdala Volumetry in Patients with Temporal Lobe Epilepsy and Normal Magnetic Resonance Imaging. *Pol J Radiol.* 2016 May 5;81:212-

8.

27. Singh P,Kaur R,Saggar K,Singh G,Aggarwal S. Amygdala Volumetry in Patients with Temporal LobeEpilepsyand NormalMagnetic Resonance Imaging. Pol J Radiol.2016 May 5;81:212-8.
28. Zarei M, Patenaude B, Damoiseaux J, Morgese C, Smith S, Matthews P, Barkhof F, Rombouts S, Sanz-Arigita E, Jenkinson M. Combining shape and connectivity analysis: An MRI study of thalamic degeneration in Alzheimer's disease. NeuroImage. 2010, vol. 49, pp. 1-8.
29. Jong L, Hiele K, Veer M, Houwing J, Westendorp R, Bollen E, de Bruin P, Middelkoop H, van Buchem A, van der Grond J. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. Brain. 2008, vol. 131, pp. 3277-3285.
30. Moretti D, Paternico D, Binetti G, Zanetti O, Frisoni G. Analysis of grey matter in thalamus and basal ganglia based on EEG a3/a2 frequency ratio reveals specific changes in subjects with mild cognitive impairment. ASN NEURO. 2012, n. 4, vol. 7.
31. Keller SS,O'Muircheartaigh J,Traynor C,Towgood K,Barker CJ,Richardson MP. Thalamotemporal impairment in temporal lobeepilepsy: a combinedMRIanalysis of structure, integrity, and connectivity. Epilepsia.2014 Feb;55(2):306-15.
32. Peng SJ, Hsin YL. Altered structural and functional thalamocortical networks in secondarily generalized extratemporal lobe seizures Neuroimage Clin. 2017; 13: 55-61.
33. Keller S, Gerdes J, Mohammadi S, Kellinghaus C, Kugel H, Deppe K, Ringelstein E, Evers S, Schwindt W, Deppe M. Volume Estimation of the Thalamus Using Freesurfer and Stereology: Consistency between Methods. Neuroinform. 2012, vol. 10, pp.341-350.
34. Peng SJ,Harnod T, Tsai JZ, Ker MD, Chiou JC, Chiueh H,Wu CY, Hsin YL. Evaluation of subcortical grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging. BMC Neurol. 2014; 14: 104.