

Evaluación de estructuras cerebrales por resonancia magnética en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y adherentes al tratamiento antirretroviral

Evaluation by MRI of brain structures of HIV subjects with adherence to antiretroviral therapy

Víctor D. Calvo-Betancur MSc¹, Julián A. Pineda-Zapata Bioing²,
Andrés N. Arango-Zapata Adm en Salud³, Catalina A. Bustamante-Arcila Bioing⁴,
Jorge M. Vélez-Arango MD⁵, María E. Sánchez-Ramírez Tec Rad⁶,
Carlos A. Rojas-Arbeláez PhD⁷

Introducción: los cambios estructurales del cerebro se pueden observar en fases tempranas de la infección por VIH y acelerarse en estadios avanzados, aunque queda por profundizar con más estudios clínicos la relación que pueda existir entre la adherencia al tratamiento antirretroviral y los cambios en los volúmenes de las estructuras cerebrales. **Objetivo:** identificar los cambios en estructuras cerebrales de personas infectadas con VIH por medio de la resonancia magnética y explorar su relación con el tratamiento antirretroviral. **Materiales y métodos:** se eligieron 2 grupos, cada uno con 16 individuos; el primero conformado por personas infectadas con VIH y tratamiento adherente y el segundo con individuos no infectados (grupo control). Los volúmenes de las estructuras corticales, subcorticales, las regiones superficiales de la sustancia blanca y gris fueron calculados para los dos hemisferios, en los cuales se utilizaron algoritmos automáticos de la plataforma de análisis de imágenes FreeSurfer. Los datos anatómicos de los individuos fueron adquiridos en un equipo de resonancia

¹ Gerente de Sistemas de Información en Salud, MSc en Epidemiología, asesor en bioestadística, analista de datos en salud e integrante del Grupo de Investigación de la Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica. Medellín, Colombia. Correspondencia: Carrera 81 #30A-99, Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica de Antioquia. Teléfono: 57 4 520 3130 ext. 423. Correo electrónico: investigacion@iatm.com.co

² Bioingeniero, investigador de desarrollo e integrante del Grupo de Investigación de la Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica. Medellín, Colombia.

³ Estudiante Administración en Salud: Gestión de servicios de salud, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Auxiliar administrativo en investigación e integrante del Grupo de Investigación de la Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica. Medellín, Colombia.

⁴ Bioingeniera, especialista en Teleinformática, investigadora biomédica e integrante del Grupo de Investigación de la Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica. Medellín, Colombia.

⁵ Médico, Radiólogo, Director Científico e integrante del Grupo de Investigación de la Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica. Medellín, Colombia.

⁶ Tecnóloga en Imágenes Diagnósticas y Técnica en Radiología Médica, integrante del grupo de investigación de la Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica. Medellín, Colombia.

⁷ Médico, PhD en Epidemiología, profesor asociado Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

Medicina & Laboratorio 2015; 21: 465-482

Módulo 19 (Investigación), número 39. Editora Médica Colombiana S.A. 2015®

Recibido el 02 de octubre de 2015; aceptado el 31 de octubre de 2015

magnética 3T en el Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM), Medellín, Colombia. **Resultados:** el análisis de las estructuras corticales y subcorticales no arrojó diferencias significativas entre las volúmenes del grupo control y los individuos infectados con VIH/adherentes al tratamiento. **Conclusión:** los hallazgos muestran que el cerebro puede estar posiblemente sin alteraciones en sus estructuras corticales y subcorticales en los individuos con VIH adherentes al tratamiento, en primera o segunda línea de tratamiento antirretroviral, y, a la vez, estos resultados pueden aportar nuevas estrategias de neuroprotección ante el autocuidado frente al esquema de tratamiento.

Palabras clave: infecciones por VIH, mapeo encefálico, segmentación de estructuras cerebrales, imagen por resonancia magnética, terapia antirretroviral altamente activa.

Introduction: Structural brain changes can be detected in early stages of HIV infection and may be accelerated in advanced stages, however it still important to have more clinic studies for analyze the relationship between the adherence to antiretroviral therapy and changes in the volume of brain structures. **Objective:** To identify changes in brain structures from HIV subjects by using Magnetic Resonance Imaging (MRI) and to correlate the findings with the antiretroviral treatment. **Materials and methods:** Two groups with 16 subjects were chosen: a HIV group of subjects with medication adherence and healthy subjects (control group). By using the automatic segmentation software for brain Freesurfer, cortical and subcortical structures volumes as well as grey and white matter surface area were calculated for both brain hemispheres. Data were acquired through 3T MRI scanner in the Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM) from Medellín (Colombia). **Results:** There were not statistically significant differences in cortical and subcortical structures between control group and subjects HIV infected with adherence to treatment. **Conclusion:** These findings show that subjects infected with VIH in first or second line of antiretroviral treatment probably do not have any change on the brain cortical and subcortical structures. In addition, this allows developing new neuroprotection and self-care strategies during the current treatment plans.

Keywords: HIV infections, brain mapping, brain structure segmentation, magnetic resonance imaging, highly active antiretroviral therapy.

Calvo-Betancur VD, Pineda-Zapata JA, Arango-Zapata AN, Bustamante-Arcila CA, Vélez-Arango JM, Sánchez-Ramírez ME, Rojas-Arbeláez CA. Evaluación de estructuras cerebrales por resonancia magnética en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y adherentes al tratamiento antirretroviral. *Medicina & Laboratorio* 2015; 21: 465-482.

El cerebro humano se puede ver afectado por una variedad de factores, incluyendo las alteraciones relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) [1-3]. Este virus se caracteriza por tener un comportamiento neuroinvasivo, neurotrófico y neurovirulento, afectando los ganglios basales, la neocorteza frontal, los tractos fronto-estriato-talamo-corticales y los tractos de la sustancia blanca, incluyendo los hipocampos y las cortezas parietales [4]. Específicamente, el compromiso neocortical se ha observado en los estadios tardíos de la enfermedad; sin embargo, se ha sugerido la afectación de los ganglios basales en las fases tempranas de esta [2]. El VIH también puede afectar los sistemas piramidal y extrapiramidal, produciendo síntomas como ataxia, enlentecimiento, incoordinación y temblor; además, puede generar cambios en el comportamiento como apatía, irritabilidad y retardo psicomotor. En las etapas más avanzadas de la enfermedad aproximadamente el 15% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) sufren demencia asociada a la infección por el VIH [5,6].

La manifestación neurológica más común en los pacientes infectados con el VIH es la neurodegeneración crónica, caracterizada por alteración cognitiva, motora y del comportamiento [7], la cual se clasifica en compromiso neurocognitivo asintomático (deterioro cognitivo subclínico), desorden neurocognitivo menor (compromiso funcional del diario vivir) y demencia asociada al VIH (compromiso funcional y cognitivo). La neurodegeneración crónica afecta la memoria de trabajo, la concentración, la atención, la velocidad psicomotora y las funciones de ejecución como planear, el pensamiento abstracto, la iniciación de acciones apropiadas y la inhibición de conductas inapropiadas [2,8,9].

Los cambios estructurales en el cerebro generalmente se observan en las fases tempranas de la infección por el VIH y se aceleran en los estadios más avanzados; sin embargo, en los individuos asintomáticos también se pueden hacer evidentes, siendo las estructuras de la sustancia gris, la sustancia blanca y el núcleo caudado las que muestran la pérdida de volumen más marcada. A su vez, estas alteraciones se han relacionado con el estadio de la enfermedad y la tasa de disminución del conteo de los linfocitos CD4⁺ [6,7].

Las enfermedades neurológicas son consideradas unas de las primeras manifestaciones del SIDA [4,5], por lo que el diagnóstico temprano y la instauración de un tratamiento adecuado es fundamental. A pesar de que la terapia antirretroviral combinada ha aumentado la esperanza de vida para las personas infectadas con el VIH y ha permitido en gran medida reducir el daño en el sistema nervioso central, el deterioro cognitivo continúa ocurriendo [10] y el virus puede persistir en el sistema nervioso central de estos individuos a pesar del tratamiento, lo que resulta en la neuroinflamación y las anomalías de la sustancia blanca [11,12]. Teniendo en cuenta que el VIH produce alrededor de 1.010 viriones diariamente en cada persona infectada [13,14], asegurar la terapia antirretroviral y la correcta adherencia al tratamiento es fundamental para evitar la aparición de resistencia al tratamiento, especialmente en los casos de alteraciones neurológicas [14].

Aunque existe una amplia disponibilidad de nuevos medicamentos y combinaciones, la selección de variantes resistentes a los antirretrovirales continúa siendo un aspecto fundamental en el manejo de la infección por el VIH, partiendo de su asociación al fracaso terapéutico y a la posibilidad de su transmisión de persona a persona, que generan repercusiones clínicas y de salud pública [15,16]. Por su parte, la eficacia a largo plazo de la terapia antirretroviral depende de múltiples factores que incluyen, entre otros, el cumplimiento del paciente con el tratamiento, el nivel de toxicidad, los efectos adversos y la resistencia preexistente del VIH a los medicamentos que la componen [17-20].

A pesar del considerable esfuerzo realizado en los últimos años para mejorar el tratamiento de la infección por el VIH, todavía hay un conocimiento limitado sobre el impacto de las enfermedades neurológicas en los estados asintomáticos en personas con y sin tratamiento antirretroviral. En Colombia, el grupo de Investigación del Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM) ha realizado estudios donde se evalúan los cambios cerebrales a través de los volúmenes de las estructuras corticales y subcorticales por medio de resonancia magnética, no sólo en pacientes con enfermedades neurológicas como el Alzheimer, el Parkinson y el Trastorno Afectivo Bipolar, sino también en individuos infectados con VIH [21], siendo pioneros en el país en este tipo de investigaciones. Con base en lo anterior, en el presente estudio se midieron los cambios en algunas estructuras cerebrales de personas infectadas con el VIH utilizando la técnica de resonancia magnética y se exploró su asociación con el tratamiento.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal exploratorio donde se incluyeron dos grupos cada uno con 16 individuos. El primer grupo (grupo de estudio) se conformó por personas infectadas con el VIH y con tratamiento adherente, las cuales fueron elegidas de una institución prestadora de servicios en salud de la ciudad de Medellín, Colombia, que cuenta con un programa especial de atención para individuos VIH positivos. El segundo grupo (grupo control) estuvo conformado por individuos no infectados por el VIH, seleccionados por convocatoria voluntaria y abierta mediante un volante aprobado por el comité de ética de investigación del Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM) y a las cuales se les realizó una prueba rápida de detección de VIH, realizada con asesoría pre y posprueba por parte de personal de salud experto y entrenado en estas técnicas.

Los criterios de inclusión del grupo de estudio fueron: individuos de ambos sexos, edad mayor o igual a 18 años, en primera o segunda línea de tratamiento antirretroviral, con mínimo seis meses de haber iniciado el tratamiento, sin enfermedades oportunistas activas (información validada con la historia clínica), con carga viral indetectable (menor de 20 copias), con células CD4⁺ iguales o mayores que 200 células/ μ L, adherente al tratamiento (de acuerdo con el test de Morisky-Green) y que haya reclamado el medicamento de forma oportuna durante los últimos seis meses. Los criterios de inclusión del grupo de control fueron: individuos de ambos sexos, mayores o iguales de 18 años, con prueba rápida de detección de VIH negativa y sin antecedentes personales de síntomas de enfermedades cerebrales.

Los criterios de exclusión para los dos grupos participantes fueron: mujeres embarazadas o en período de lactancia (definido por autoreporte), personas con contraindicaciones para la realización de exámenes de resonancia magnética (p. ej. incapacidad de contener la respiración, arritmias severas, bajo desempeño cardíaco, claustrofobia severa, desfibriladores o presencia de cualquier dispositivo metálico que no sea aprobado para la resonancia magnética), con radiación o quimioterapia en el mes anterior, o con consumo de medicamentos experimentales o vacunación en los últimos 15 días.

Plan de recolección de información

Los datos anatómicos de los individuos fueron adquiridos en un equipo de resonancia magnética 3T Ingenia (Philips, Ámsterdam, Países Bajos) en el Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM) de la ciudad de Medellín (Colombia). Para cada sujeto se realizó una secuencia volumétrica T1 con los siguientes parámetros: tiempo de repetición (TR) = 9 ms, tiempo de eco (TE) = 4,1 ms, ángulo de inclinación (*flip angle*) = 8°, voxel isotrópico = 1 mm FH, 1 mm RL y 1 mm AP.

Todas las imágenes fueron almacenadas en un sistema de archivo de imágenes PACS (del inglés, *Picture Archiving and Communication System*) de código abierto llamado DCM4CHE. Además, se utilizó el visor de imágenes médicas OSIRIX (Pixmeo Sàrl, Suiza) para evaluar en primera instancia que las imágenes pudieran ser procesadas.

Plan de análisis

Los volúmenes de las estructuras corticales y subcorticales, y las regiones superficiales de la sustancia blanca y gris se calcularon para los dos hemisferios en cada uno de los individuos del gru-

po de estudio y el grupo control, utilizando algoritmos automáticos de la plataforma de análisis de imágenes de resonancia magnética FreeSurfer (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts, Estados Unidos) [22]. Inicialmente, se realizó un registro afin con el espacio anatómico de Talairach, seguido de un etiquetado o segmentación inicial volumétrica y una corrección de las variaciones de la intensidad de la imagen debido a las inhomogeneidades del campo magnético (del inglés, *bias field correction*).

En el paso siguiente se aplicó un algoritmo de extracción del cráneo, se realizó una alineación no lineal para el espacio Talairach y se procedió a asignar un etiquetado volumétrico final para cada estructura, incluyendo la segmentación de la sustancia blanca (SB) y la sustancia gris (SG). Posteriormente, se procedió a la separación de los hemisferios, generándose las diferentes superficies (SB y SG). Por último, las medidas de los volúmenes y la superficie de la sustancia blanca se normalizaron según el volumen intracraneal de cada sujeto y el área de la superficie gris, respectivamente.

A partir del cerebro normalizado se segmentaron los distintos volúmenes cerebrales para la cuantificación del volumen cerebral total y los tejidos cerebrales parciales según el atlas de Desikan-Killiany [23]. Finalmente, se segmentaron y cuantificaron los volúmenes de cada una de las estructuras anteriormente nombradas, utilizando un algoritmo de segmentación automático de estructuras subcorticales por el método de aproximación bayesiana [24].

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron indicadores de resumen como la media aritmética y la desviación estándar. Se estableció el criterio de normalidad y de homocedasticidad de las estructuras cerebrales por medio de las pruebas de Shapiro-Wilk y la prueba de Levene. Para controlar el efecto de las diferencias de edad entre los grupos, estos datos fueron ajustados mediante el análisis de covarianza (ANCOVA) y, posteriormente, evaluado el supuesto de homogeneidad de la regresión.

Para determinar la diferencia entre los dos grupos independientes se utilizó la prueba t-Student. De igual manera, se evaluó el tamaño del efecto para cuantificar la magnitud de las diferencias entre los grupos de estudio por medio de la medida g de Hedges como diferencia de medias estandarizadas [25], sin que esta magnitud fuera afectada por el tamaño de la muestra. Se aplicó un análisis de regresión lineal multivariada para ajustar de manera simultánea el efecto de las variables de confusión, como la edad y el sexo, en relación con las volumetrías de las estructuras cerebrales de los grupos de evaluación; además, se aplicó el tamaño del efecto del cuadrado de Omega para los modelos lineales. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. La sistematización, el procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante los programas Stata v.13 (StataCorp LP, Texas, Estados Unidos) y Aabel 20/20 data vision 3 (Gigawiz Ltd. Co., Oklahoma, Estados Unidos).

Aspectos éticos

Se estableció el debido proceso sobre el derecho de escuchar y entender el consentimiento informado, y las limitaciones y alcances del estudio por parte de los individuos con VIH adherentes al tratamiento y del grupo de individuos sin la infección. Por tratarse de datos

obtenidos por resonancia magnética y almacenados en un sistema de archivo y transmisión de imágenes, la investigación que se realizó en el Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM), Medellín, Colombia, se clasificó de acuerdo con la declaración internacional de Helsinki, el informe Belmont, ANSI/ISO 14155:2011-*Clinical investigation of medical devices for human subjects* y la Resolución colombiana 8430 de 1993 del Ministerio de Salud como una investigación de mínimo riesgo biológico, fisiológico, psicológico y social. Además, se tuvo en cuenta la resolución colombiana 1995 de 1999 por la cual se establecen las normas para el manejo de la Historia Clínica.

El presente estudio fue avalado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica (CEI-IATM) y el Comité de Ética de la Investigación del Centro de Investigación, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia.

Resultados

Aspectos demográficos y clínicos de las personas infectadas con VIH y los sujetos no infectados

En el presente estudio se incluyeron 32 individuos, que fueron divididos en dos grupos, grupo de estudio y grupo control, cada uno conformado por 16 individuos. El porcentaje de participación de las mujeres fue menor respecto a los hombres (25% frente al 75%); sin embargo, no se presentaron diferencias significativas en la frecuencia de los géneros entre los dos grupos. El promedio de edad de los individuos del grupo control fue menor en comparación con el grupo de individuos infectados con VIH (33 ± 11 años frente 42 ± 10 años), con diferencias significativas.

De acuerdo al sistema de clasificación de VIH de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) los individuos con VIH adherentes al tratamiento se encontraban en categoría clínica A2 (25,0%), correspondiente a individuos asintomáticos, con linfadenopatía generalizada persistente o infección aguda (primaria) y recuentos de 200-499 células $CD4^+$ / μL , y B1 (25,0%) y B2 (50,0%), correspondientes a individuos con condiciones sintomáticas diferentes a las listadas en las demás categorías, y con recuentos de células $CD4^+$ mayores o iguales a 500 células/ μL y de 200-499 células/ μL , respectivamente. En cuanto al esquema de terapia antirretroviral el 50% de los individuos presentaron un esquema ABC/3TC (véase [tabla 1](#)).

Tabla 1. Distribución de aspectos clínicos de los individuos infectados con VIH (n=16)

Parámetros	VIH Adherente
Años de diagnóstico de VIH	4,5 (2; 10)*
Estadio de VIH	
A2	4 (25,0%)
B1	4 (25,0%)
B2	8 (50,0%)
Recuento de células $CD4^+$ (células/ μL)	442,5 (290; 583)*
Carga viral (ensayo en plasma para VIH): ARN <20 copias/mL (Log 10)	16 (100,0%)
Esquema de tratamiento	
ABC/3TC (abacavir /lamivudina)	8 (50,0%)
3TC/ZDV (lamivudina /zidovudina)	3 (18,75%)
FTC/TDF (emtricitabina /tenofovir DF)	5 (31,25%)

*Datos reportados: mediana (cuartil inferior; cuartil superior)

Caracterización del volumen de las estructuras cerebrales normalizadas en personas infectadas con VIH y los sujetos no infectados

Al comparar las volumetrías de la sustancia blanca entre los controles no infectados y los individuos con VIH adherentes al tratamiento no se hallaron diferencias significativas, a excepción de las regiones cíngulo anterior caudal del hemisferio izquierdo, giro frontal medial caudal del hemisferio izquierdo y precúneo del hemisferio derecho ($p < 0,05$), pero algunas con tamaños del efecto medios, que no garantizaron la detección de las diferencias en las magnitudes de los valores volumétricos de dichas regiones cerebrales (véase [tabla 2](#)).

Tabla 2. Volumetrías cerebrales normalizadas[†] en las regiones de la sustancia blanca

Regiones	VIH adherentes (n=16)	Controles (n=16)	Tamaño del efecto (valor p^*) Controles vs. VIH adherentes
Hemisferio izquierdo			
Surco temporal superior	0,1978 ± 0,0382	0,2046 ± 0,0524	0,14 (0,655)
Cíngulo anterior caudal	0,1773 ± 0,0309	0,1973 ± 0,0275	0,66 (0,018)
Giro frontal medial caudal	0,4177 ± 0,0399	0,4539 ± 0,0623	0,67 (0,046)
Cúneo	0,1704 ± 0,0288	0,1622 ± 0,0224	-0,31 (0,291)
Entominal	0,0583 ± 0,0125	0,0594 ± 0,0116	0,08 (0,233)
Giro fusiforme	0,4508 ± 0,0604	0,4736 ± 0,0592	0,37 (0,301)
Parietal inferior	0,6901 ± 0,0608	0,6556 ± 0,0665	-0,53 (0,309)
Temporal inferior	0,4259 ± 0,0419	0,4376 ± 0,0601	0,22 (0,419)
Istmo de circunvolución del cíngulo	0,2357 ± 0,0319	0,2416 ± 0,0327	0,17 (0,313)
Lateral occipital	0,6287 ± 0,0909	0,6445 ± 0,0951	0,16 (0,944)
Lateral orbitofrontal	0,4404 ± 0,0507	0,4686 ± 0,0673	0,46 (0,167)
Giro linguado	0,3876 ± 0,0587	0,3878 ± 0,0574	0,003 (0,907)
Orbitofrontal medial	0,2564 ± 0,0368	0,2584 ± 0,0257	0,06 (0,545)
Temporal medial	0,3694 ± 0,0325	0,3639 ± 0,0539	-0,12 (0,797)
Parahipocámpal	0,1093 ± 0,0178	0,1114 ± 0,0175	0,11 (0,575)
Lóbulo paracentral	0,2429 ± 0,0275	0,2410 ± 0,0391	-0,05 (0,418)
Pars opercularis	0,2514 ± 0,0402	0,2489 ± 0,0381	-0,06 (0,661)
Pars orbitalis	0,0612 ± 0,0091	0,0630 ± 0,0084	0,20 (0,469)
Pars triangularis	0,2092 ± 0,0348	0,2066 ± 0,0271	-0,08 (0,661)
Pericalcarina	0,2343 ± 0,0531	0,2240 ± 0,0418	-0,21 (0,566)
Giro poscentral	0,4826 ± 0,0533	0,4562 ± 0,0395	-0,54 (0,268)
Posterior cingulada	0,2841 ± 0,0352	0,2976 ± 0,0316	0,39 (0,361)
Giro precentral	0,8279 ± 0,0934	0,8835 ± 0,1114	0,53 (0,078)
Precúneo	0,6043 ± 0,0476	0,6181 ± 0,0811	0,20 (0,439)
Cíngulo rostral anterior	0,1716 ± 0,0274	0,1793 ± 0,0305	0,26 (0,686)
Rostral medial frontal	0,8252 ± 0,1043	0,8444 ± 0,0682	0,21 (0,854)
Giro frontal superior	1,1636 ± 0,1052	1,2119 ± 0,1279	0,40 (0,343)
Parietal superior	0,7965 ± 0,0799	0,8059 ± 0,0760	0,11 (0,779)
Giro temporal superior	0,5079 ± 0,0485	0,5182 ± 0,0621	0,18 (0,597)

Giro supramarginal	0,5655 ± 0,0571	0,5807 ± 0,0694	0,23 (0,366)
Polo frontal	0,0135 ± 0,0031	0,0135 ± 0,0027	0,005 (0,746)
Polo temporal	0,0478 ± 0,0064	0,0444 ± 0,0072	-0,48 (0,341)
Temporal transverso	0,0536 ± 0,0098	0,0496 ± 0,0057	-0,48 (0,202)
Ínsula	0,5592 ± 0,0330	0,5771 ± 0,0485	0,42 (0,442)
Hemisferio derecho			
Surco temporal superior	0,1893 ± 0,0317	0,1889 ± 0,0344	-0,01 (0,670)
Cíngulo anterior caudal	0,2002 ± 0,0187	0,2119 ± 0,0311	0,44 (0,289)
Giro frontal medial caudal	0,3636 ± 0,0567	0,3838 ± 0,0625	0,33 (0,381)
Cúneo	0,1707 ± 0,0304	0,1591 ± 0,0338	-0,35 (0,517)
Entorinal	0,0488 ± 0,0101	0,0499 ± 0,0078	0,12 (0,440)
Giro fusiforme	0,4534 ± 0,0551	0,4606 ± 0,0545	0,13 (0,411)
Parietal inferior	0,7973 ± 0,1150	0,7812 ± 0,0751	-0,16 (0,315)
Temporal inferior	0,4083 ± 0,0538	0,4238 ± 0,0503	0,29 (0,395)
Istmo de circunvolución del cíngulo	0,2220 ± 0,0262	0,2259 ± 0,0294	0,13 (0,919)
Lateral occipital	0,5979 ± 0,1008	0,6292 ± 0,0885	0,32 (0,496)
Lateral orbitofrontal	0,4499 ± 0,0326	0,4687 ± 0,0542	0,41 (0,362)
Giro linguado	0,4018 ± 0,0802	0,3860 ± 0,0571	-0,22 (0,663)
Orbitofrontal medial	0,2298 ± 0,0271	0,2479 ± 0,0410	0,50 (0,137)
Temporal medial	0,4111 ± 0,0477	0,4276 ± 0,0676	0,27 (0,524)
Parahipocámpal	0,1077 ± 0,0174	0,1123 ± 0,0207	0,23 (0,281)
Lóbulo paracentral	0,3122 ± 0,0426	0,3074 ± 0,0609	-0,08 (0,516)
Pars opercularis	0,2330 ± 0,0469	0,2379 ± 0,0418	0,11 (0,553)
Pars orbitalis	0,0762 ± 0,0096	0,0782 ± 0,0128	0,16 (0,689)
Pars triangularis	0,2228 ± 0,0371	0,2312 ± 0,0383	0,22 (0,709)
Pericalcarina	0,2257 ± 0,0619	0,2175 ± 0,0380	-0,15 (0,738)
Giro poscentral	0,4848 ± 0,0677	0,4816 ± 0,0707	-0,04 (0,906)
Posterior cingulada	0,2922 ± 0,0221	0,2824 ± 0,0395	-0,29 (0,597)
Giro precentral	0,8848 ± 0,1058	0,9291 ± 0,1149	0,39 (0,229)
Precúneo	0,6252 ± 0,0594	0,6948 ± 0,0734	1,01 (0,019)
Cíngulo rostral anterior	0,1312 ± 0,0119	0,1402 ± 0,0208	0,52 (0,175)
Rostral medial frontal	0,8441 ± 0,0891	0,8386 ± 0,0797	-0,06 (0,555)
Giro frontal superior	1,1573 ± 0,1335	1,2292 ± 0,1280	0,53 (0,134)
Parietal superior	0,7809 ± 0,0773	0,7495 ± 0,0709	-0,40 (0,418)
Giro temporal superior	0,4442 ± 0,0408	0,4420 ± 0,0467	-0,04 (0,975)
Giro supramarginal	0,5801 ± 0,0542	0,5991 ± 0,0866	0,25 (0,368)
Polo frontal	0,0199 ± 0,0034	0,0193 ± 0,0047	-0,15 (0,785)
Polo temporal	0,0461 ± 0,0092	0,0441 ± 0,0086	-0,22 (0,747)
Temporal transverso	0,0399 ± 0,0038	0,0392 ± 0,0077	-0,11 (0,720)
Ínsula	0,6120 ± 0,0431	0,6180 ± 0,0681	0,10 (0,645)
Volumen cortical sustancia blanca hemisferio izquierdo	14,93 ± 1,1567	15,14 ± 1,3006	0,15 (0,703)

Volumen cortical sustancia blanca hemisferio derecho	15,188 ± 1,2295	15,424 ± 1,5011	0,16 (0,688)
Volumen cortical sustancia blanca	30,12 ± 2,3769	30,56 ± 2,7958	0,16 (0,694)

*Ajustado por edad

† Normalización: (volumen estructura en mm³/volumen intracraneal en mm³)*100

Respecto a la relación del grupo control frente a los individuos infectados con VIH adherentes al tratamiento, sólo la sustancia blanca del cerebelo izquierdo y derecho presentó diferencias significativas ($p < 0,05$), pero con tamaños del efecto medio que no garantizaron la detección de diferencias en las magnitudes en los valores volumétricos de dichas estructuras subcorticales. Por lo tanto, los individuos infectados con VIH adherentes al tratamiento no mostraron diferencias significativas en las volumetrías de las estructuras subcorticales comparadas con las volumetrías del grupo control (véase [tabla 3](#)).

Tabla 3. Volumetrías cerebrales normalizadas[†] de estructuras subcorticales

Estructuras subcorticales	VIH adherentes (n=16)	Controles (n=16)	Tamaño del efecto (valor p*) Controles vs. VIH adherentes
Ventrículo lateral izquierdo	0,4276 ± 0,1879	0,4689 ± 0,1637	0,22 (0,387)
Ventrículo inferior lateral izquierdo	0,0209 ± 0,0125	0,0169 ± 0,0073	-0,36 (0,333)
Sustancia blanca del cerebelo izquierdo	0,8411 ± 0,0770	0,9380 ± 0,1407	0,83 (0,024)
Corteza del cerebelo izquierdo	3,3516 ± 0,3334	3,4804 ± 0,3179	0,38 (0,292)
Tálamo izquierdo	0,5255 ± 0,0462	0,5563 ± 0,0560	0,58 (0,236)
Caudado izquierdo	0,2331 ± 0,0261	0,2408 ± 0,0385	0,23 (0,852)
Putamen izquierdo	0,3542 ± 0,0324	0,3424 ± 0,0546	-0,25 (0,213)
Globo pálido izquierdo	0,0988 ± 0,0105	0,0953 ± 0,0164	-0,24 (0,191)
3er ventrículo	0,0632 ± 0,0207	0,0663 ± 0,0161	0,16 (0,136)
4to ventrículo	0,1255 ± 0,0249	0,1354 ± 0,0293	0,35 (0,218)
Tronco cerebral	1,4967 ± 0,1078	1,4774 ± 0,1088	-0,17 (0,971)
Hipocampo izquierdo	0,2771 ± 0,0237	0,2773 ± 0,0289	0,006 (0,932)
Amígdala izquierda	0,0992 ± 0,0152	0,0995 ± 0,0142	0,01 (0,924)
Líquido cefalorraquídeo	0,0634 ± 0,0118	0,0677 ± 0,0122	0,35 (0,225)
Núcleo accumbens izquierdo	0,0386 ± 0,0041	0,0369 ± 0,0054	-0,34 (0,183)
Diencefalo ventral izquierdo	0,2602 ± 0,0138	0,2715 ± 0,0181	0,68 (0,177)
Plexo coroideo izquierdo	0,0717 ± 0,0174	0,0710 ± 0,0139	-0,04 (0,786)
Ventrículo lateral derecho	0,3989 ± 0,1921	0,4486 ± 0,1299	0,29 (0,158)
Ventrículo inferior lateral derecho	0,0201 ± 0,0126	0,0161 ± 0,0121	-0,31 (0,574)
Sustancia blanca del cerebelo derecho	0,8404 ± 0,0986	0,9451 ± 0,1701	0,73 (0,049)
Corteza del cerebelo derecho	3,4096 ± 0,3488	3,5609 ± 0,2998	0,45 (0,270)
Tálamo derecho	0,4655 ± 0,0288	0,4788 ± 0,0622	0,26 (0,834)
Caudado derecho	0,2289 ± 0,0274	0,2336 ± 0,0350	0,14 (0,755)
Putamen derecho	0,3348 ± 0,0265	0,3417 ± 0,0439	0,18 (0,802)
Globo pálido derecho	0,1005 ± 0,0098	0,0988 ± 0,0104	-0,15 (0,208)
Hipocampo derecho	0,2841 ± 0,0264	0,2885 ± 0,0358	0,13 (0,739)
Amígdala derecha	0,1022 ± 0,0143	0,1029 ± 0,0112	0,05 (0,836)
Núcleo accumbens derecho	0,0364 ± 0,0046	0,0346 ± 0,0057	-0,33 (0,141)
Diencefalo ventral derecho	0,2497 ± 0,0165	0,2634 ± 0,0190	0,75 (0,176)
Plexo coroideo derecho	0,0724 ± 0,0146	0,0745 ± 0,0146	0,13 (0,610)
Corteza cíngulada posterior	0,0614 ± 0,0109	0,0616 ± 0,0076	0,02 (0,926)
Corteza cíngulada medial posterior	0,0308 ± 0,0064	0,0305 ± 0,0058	-0,05 (0,483)

Corteza cíngulada central	0,0311 ± 0,0099	0,0295 ± 0,0072	-0,18 (0,447)
Corteza cíngulada medial interior	0,0324 ± 0,0083	0,0298 ± 0,0059	-0,34 (0,298)
Corteza cíngulada anterior	0,0598 ± 0,0105	0,0584 ± 0,0096	-0,13 (0,498)
Volumen cerebral	73,32 ± 3,19	76,09 ± 5,78	0,57 (0,250)
Volumen corteza hemisferio izquierdo	14,83 ± 0,78	15,67 ± 1,29	0,76 (0,203)
Volumen corteza hemisferio derecho	14,94 ± 0,84	15,79 ± 1,41	0,71 (0,226)
Volumen corteza	29,77 ± 1,62	31,46 ± 2,70	0,74 (0,213)
Volumen sustancia blanca cortical hemisferio izquierdo	14,93 ± 1,15	15,13 ± 1,30	0,16 (0,703)
Volumen sustancia blanca cortical hemisferio derecho	15,19 ± 1,23	15,42 ± 1,50	0,16 (0,688)
Volumen sustancia blanca cortical	30,12 ± 2,37	30,56 ± 2,79	0,16 (0,694)
Volumen sustancia gris subcortical	3,77 ± 0,18	3,85 ± 0,39	0,23 (0,972)
Volumen total de sustancia gris	40,31 ± 2,00	42,35 ± 3,45	0,70 (0,221)
Volumen supratentorial	64,75 ± 3,08	67,04 ± 5,27	0,51 (0,341)
Volumen supratentorial sin incluir los ventrículos	63,75 ± 3,23	65,96 ± 5,41	0,48 (0,400)
Volumen de los voxels del supratentorial sin incluir los ventrículos	63,68 ± 3,22	65,88 ± 5,40	0,48 (0,401)
*Ajustado por edad			
†Normalización: (volumen estructura en mm ³ /volumen intracraneal en mm ³)*100			

En resumen, al evaluar las volumetrías de las estructuras corticales de los individuos infectados con VIH adherentes al tratamiento no se encontraron diferencias significativas con las volumetrías del grupo control (véase [tabla 4](#)).

Tabla 4. Volumetrías cerebrales normalizadas de estructuras corticales

Estructuras corticales	VIH adherentes (n=16)	Controles (n=16)	Tamaño del efecto (valor p*) Controles vs. VIH adherentes
Hemisferio izquierdo			
Surco temporal superior	0,1767 ± 0,0278	0,1758 ± 0,0210	-0,03 (0,484)
Cíngulo anterior caudal	0,1063 ± 0,0192	0,1236 ± 0,0257	0,74 (0,094)
Giro frontal medial caudal	0,3835 ± 0,0432	0,4267 ± 0,0933	0,57 (0,376)
Cúneo	0,1776 ± 0,0226	0,1879 ± 0,0234	0,43 (0,487)
Entorrinal	0,1331 ± 0,0254	0,1347 ± 0,0207	0,06 (0,844)
Giro fusiforme	0,6358 ± 0,0891	0,6753 ± 0,0795	0,45 (0,333)
Parietal inferior	0,8524 ± 0,0817	0,8431 ± 0,0781	-0,11 (0,659)
Temporal inferior	0,7249 ± 0,0997	0,7674 ± 0,0876	0,44 (0,354)
Istmo de circunvolución del cíngulo	0,1639 ± 0,0257	0,1676 ± 0,0282	0,13 (0,867)
Lateral occipital	0,7426 ± 0,0873	0,7930 ± 0,1245	0,45 (0,460)
Lateral orbitofrontal	0,4759 ± 0,0453	0,5394 ± 0,0830	0,92 (0,054)
Giro lingual	0,4135 ± 0,0595	0,4326 ± 0,0599	0,31 (0,573)
Orbitofrontal medial	0,3650 ± 0,0413	0,3843 ± 0,0404	0,45 (0,601)
Temporal medial	0,6846 ± 0,0729	0,7302 ± 0,0877	0,55 (0,472)
Parahipocámpal	0,1456 ± 0,0227	0,1561 ± 0,0247	0,43 (0,613)
Lóbulo paracentral	0,2124 ± 0,0344	0,2144 ± 0,0358	0,05 (0,732)
Pars opercularis	0,3131 ± 0,0566	0,3257 ± 0,0534	0,22 (0,961)
Pars orbitalis	0,1466 ± 0,0186	0,1578 ± 0,0176	0,60 (0,394)
Pars triangularis	0,2339 ± 0,0409	0,2494 ± 0,0333	0,40 (0,897)
Pericalcarina	0,1264 ± 0,0181	0,1332 ± 0,0250	0,29 (0,694)

Giro poscentral	0,6207 ± 0,0459	0,6158 ± 0,0562	-0,09 (0,665)
Posterior cingulada	0,1899 ± 0,0341	0,2179 ± 0,0303	0,84 (0,072)
Giro precentral	0,8109 ± 0,0656	0,8698 ± 0,0953	0,70 (0,074)
Precúneo	0,5977 ± 0,0385	0,6278 ± 0,0837	0,45 (0,438)
Cíngulo rostral anterior	0,1597 ± 0,0314	0,1869 ± 0,0344	0,80 (0,070)
Rostral medial frontal	0,9667 ± 0,1150	1,0524 ± 0,1121	0,73 (0,197)
Giro frontal superior	1,3679 ± 0,1096	1,4729 ± 0,1472	0,78 (0,173)
Parietal superior	0,8199 ± 0,0775	0,8598 ± 0,0829	0,48 (0,337)
Giro temporal superior	0,7866 ± 0,0629	0,8031 ± 0,0764	0,22 (0,775)
Giro supramarginal	0,7102 ± 0,0815	0,7335 ± 0,0923	0,26 (0,759)
Polo frontal	0,0487 ± 0,0106	0,0521 ± 0,0087	0,34 (0,991)
Polo temporal	0,1706 ± 0,0302	0,1714 ± 0,0293	0,02 (0,890)
Temporal transverso	0,0712 ± 0,0127	0,0775 ± 0,0098	0,54 (0,486)
Ínsula	0,4241 ± 0,0313	0,4439 ± 0,0346	0,58 (0,517)
Hemisferio derecho			
Surco temporal superior	0,1621 ± 0,0275	0,1602 ± 0,0229	-0,07 (0,586)
Cíngulo anterior caudal	0,1321 ± 0,0315	0,1544 ± 0,0360	0,64 (0,148)
Giro frontal medial caudal	0,3623 ± 0,0494	0,3986 ± 0,0693	0,58 (0,232)
Cúneo	0,1904 ± 0,0245	0,1931 ± 0,0416	0,07 (0,893)
Entominal	0,1152 ± 0,0164	0,1243 ± 0,0186	0,50 (0,300)
Giro fusiforme	0,6126 ± 0,0689	0,6532 ± 0,0809	0,52 (0,218)
Parietal inferior	0,9906 ± 0,1265	0,9854 ± 0,1205	-0,04 (0,481)
Temporal inferior	0,7102 ± 0,0683	0,7543 ± 0,0860	0,55 (0,215)
Istmo de circunvolución del cíngulo	0,1549 ± 0,0172	0,1582 ± 0,0315	0,12 (0,930)
Lateral occipital	0,7195 ± 0,1129	0,7835 ± 0,1100	0,55 (0,216)
Lateral orbitofrontal	0,4728 ± 0,031	0,5274 ± 0,0719	0,96 (0,076)
Giro linguado	0,4390 ± 0,0646	0,4442 ± 0,0772	0,06 (0,803)
Orbitofrontal medial	0,3319 ± 0,0532	0,3671 ± 0,0438	0,70 (0,137)
Temporal medial	0,7707 ± 0,0668	0,8246 ± 0,0967	0,63 (0,314)
Parahipocámpal	0,1346 ± 0,0198	0,1383 ± 0,0206	0,17 (0,546)
Lóbulo paracentral	0,2501 ± 0,0340	0,2435 ± 0,0404	-0,17 (0,253)
Pars opercularis	0,2651 ± 0,0549	0,2927 ± 0,0401	0,56 (0,316)
Pars orbitalis	0,1667 ± 0,0182	0,1829 ± 0,0258	0,70 (0,207)
Pars triangularis	0,2719 ± 0,0451	0,2799 ± 0,0643	0,14 (0,835)
Pericalcarina	0,1409 ± 0,0271	0,1469 ± 0,0209	0,24 (0,793)
Giro poscentral	0,5893 ± 0,0659	0,6025 ± 0,0981	0,15 (0,727)
Posterior cingulada	0,2096 ± 0,0250	0,2150 ± 0,0356	0,17 (0,872)
Giro precentral	0,8316 ± 0,0947	0,8786 ± 0,1062	0,45 (0,330)
Precúneo	0,6157 ± 0,0438	0,6688 ± 0,0691	0,89 (0,093)
Cíngulo rostral anterior	0,1397 ± 0,0303	0,1596 ± 0,0197	0,76 (0,093)
Rostral medial frontal	0,9815 ± 0,1095	1,0472 ± 0,1379	0,51 (0,516)
Giro frontal superior	1,3285 ± 0,1371	1,4509 ± 0,1425	0,85 (0,107)
Parietal superior	0,8261 ± 0,0608	0,8487 ± 0,0819	0,30 (0,509)
Giro temporal superior	0,7375 ± 0,0741	0,7664 ± 0,0668	0,39 (0,898)
Giro supramarginal	0,6822 ± 0,0800	0,7073 ± 0,0950	0,27 (0,726)
Polo frontal	0,0690 ± 0,0122	0,0665 ± 0,0083	-0,23(0,321)
Polo temporal	0,1522 ± 0,0264	0,1630 ± 0,0347	0,34 (0,480)
Temporal transverso	0,0565 ± 0,0082	0,0602 ± 0,0112	0,36 (0,821)
Ínsula	0,4359 ± 0,0275	0,4639 ± 0,0536	0,64 (0,267)
*Ajustado por edad			
† Normalización: (volumen estructura en mm ³ /volumen intracraneal en mm ³)*100			

Análisis multivariado entre el volumen de las estructuras cerebrales y el efecto de la adherencia al tratamiento ajustado por aspectos personales

Se construyeron modelos explicativos multivariados para ajustar de manera simultánea el efecto de potenciales variables de confusión como la edad y el sexo, que pueden confundir o no el posible efecto de la adherencia al tratamiento sobre el volumen de las estructuras cerebrales. Como variable desenlace o respuesta para este modelo se eligió aquella estructura cerebral que mostró el tamaño del efecto mayor e igual de 0,7 y con posibles valores $p < 0,05$ al comparar el grupo control y el de estudio.

Los resultados mostraron que el efecto de la edad y el sexo respecto a la adherencia al tratamiento sobre las estructuras subcorticales difiere en más de un 10%, existiendo posiblemente confusión; por lo tanto, se utilizaron medidas ajustadas. A excepción de la sustancia gris del cerebelo izquierdo las demás estructuras subcorticales no mostraron diferencias significativas al ser ajustadas por el modelo (véase [tabla 5](#)).

Tabla 5. Modelos de regresión lineal multivariado para la volumetría de estructuras subcorticales del grupo de VIH adherente al tratamiento respecto al grupo control

Modelo	Controles vs. VIH adherente	
	Datos crudos Tamaño del efecto (valor p)	Datos ajustados por sexo y edad Tamaño del efecto cuadrado Omega (valor p)
Sustancia gris del cerebelo izquierdo	0,83 (0,022)	0,81 (0,040)
Sustancia gris del cerebelo derecho	0,73 (0,042)	0,91 (0,083)
Diencefalo ventral derecho	0,75 (0,037)	1,0 (0,267)
Volumen corteza hemisferio izquierdo	0,76 (0,035)	1,34 (0,329)
Volumen corteza hemisferio derecho	0,71 (0,047)	1,09 (0,347)
Volumen corteza	0,74 (0,040)	1,22 (0,336)
Volumen total de sustancia gris	0,70 (0,050)	1,15 (0,352)

En cuanto a las estructuras corticales, se halló que el efecto de la edad y el sexo respecto a la adherencia al tratamiento sobre algunas de ellas difieren en más de un 10%, existiendo posiblemente confusión por las variables incluidas en el modelo; por lo tanto se utilizaron medidas ajustadas. Estas estructuras corticales no mostraron diferencias significativas al ser ajustadas por el modelo (véase [tabla 6](#)).

Tabla 6. Modelos de regresión lineal multivariado para la volumetría de estructuras corticales del grupo de VIH adherente al tratamiento respecto al grupo control

Modelo	Controles vs. VIH adherente	
	Datos crudos Tamaño del efecto (valor p)	Datos crudos Tamaño del efecto (valor p)
Giro precentral del hemisferio izquierdo	0,70 (0,051)	0,87 (0,123)
Rostral medial frontal del hemisferio izquierdo	0,73 (0,041)	0,87 (0,272)
Giro frontal superior del hemisferio izquierdo	0,78 (0,029)	1,57 (0,298)
Lateral orbitofrontal del hemisferio derecho	0,96 (0,009)	1,19 (0,110)
Orbitofrontal medial del hemisferio izquierdo	0,70 (0,050)	0,74 (0,206)
Pars orbitalis del hemisferio izquierdo	0,70 (0,050)	0,67 (0,238)

Discusión

El arsenal de técnicas de neuroimagen especializadas en el estudio morfométrico cerebral ofrece la posibilidad de cuantificar diferentes aspectos del cerebro, como la composición, el volumen y la forma, a partir de algoritmos automatizados robustos, que permiten analizar estadísticamente estos aspectos y hallar posibles diferencias entre distintos grupos de estudio como lo describen Ragin y colaboradores (2012) [26] «con los avances en la tecnología de imágenes, es posible cuantificar las alteraciones estructurales del cerebro en vivo que no se pueden detectar de otro modo». Estas mediciones no invasivas proporcionan diferentes estrategias cuantitativas de las imágenes cerebrales, pero pueden variar según la secuencia de adquisición y la metodología de procesamiento.

En el presente estudio se aplicó la estrategia de segmentación propuesta por Smith y colaboradores (2002) [27] y con base en los estudios iniciales de Dale y colaboradores (1999) [28], con la que se ha podido, a partir de una sola adquisición, visualizar y realizar las mediciones volumétricas de las estructuras corticales y subcorticales de individuos infectados con VIH [29], como se evidenció en este estudio.

Respecto al tamaño del efecto con el que se examinó la magnitud de la diferencia entre los grupos de individuos infectados con VIH y los individuos no infectados, Du y colaboradores (2012) [29] encontraron previamente tamaños del efecto medios con valores que iban desde 0,56 hasta 0,60 en las segmentaciones volumétricas de la sustancia blanca, la materia gris, el líquido cefalorraquídeo y el parénquima cerebral. Estos valores fueron similares a los encontrados en el presente estudio entre los individuos infectados con VIH/adherentes al tratamiento antirretroviral y los individuos sin infección, donde los tamaños del efecto fueron medios (0,3 y 0,7) y algunos altos ($>0,9$, considerados clínicamente relevantes) en estas regiones cerebrales.

Los hallazgos del estudio de Ragin y colaboradores (2012) [26] son similares en algunos resultados a los encontrados en este trabajo; por ejemplo, el grupo infectado con VIH presentó condiciones clínicas similares al grupo de individuos con VIH/adherentes al tratamiento antirretroviral del presente estudio. En relación con las volumetrías de la materia gris y la materia gris cortical, Ragin y colaboradores (2012) [26] mostraron diferencias significativas entre el grupo de individuos infectados con VIH y el grupo control; de manera similar, en el presente estudio, se encontró una reducción de estas volumetrías en el grupo de individuos con VIH. Por otra parte, en el estudio de Towgood y colaboradores (2012) [30] encontraron evidencias de que tanto los individuos jóvenes y mayores infectados con VIH-1 presentan significativamente menos materia gris en una región que abarca las circunvoluciones frontal medial y superior en comparación con los individuos sanos seronegativos para VIH. Estos resultados fueron similares a los del presente estudio, donde las volumetrías normalizadas de materia gris fueron menores en el grupo de VIH adherentes al tratamiento antirretroviral en comparación con el grupo control, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Frente a los posibles factores asociados con las alteraciones estructurales cerebrales entre el grupo de estudio y el grupo control, Ragin y colaboradores (2012) [26] ajustaron la edad como única variable asociada con un mayor riesgo de alteración cerebral. Entretanto los estudios realizados por Valcour y colaboradores (2004) [31] y Becker y colaboradores (2012) [32] han

demostrado el envejecimiento acelerado del cerebro en sujetos con VIH en edades mayores. En el presente estudio se ajustaron los cambios en la volumetría de las estructuras cerebrales de acuerdo a la edad, aun así se mantuvieron los resultados de no diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de estudio y el grupo control.

Los hallazgos de este trabajo sugieren un efecto protector de la terapia antirretroviral, aunque se desconoce realmente si el cerebro se puede proteger o recuperar de una lesión temprana [26]. Estudios como el de Trillo-Pazos y colaboradores (2004) [33] y Greco y colaboradores (2004) [34] han obtenido resultados experimentales que sugieren que la inflamación inducida por el VIH y el daño neuronal pueden ser reversibles. De igual manera, Schmid y colaboradores (2010) [35] demuestran que el tratamiento antirretroviral puede inhibir la propagación viral, detener la aparición de nuevos reservorios virales, reducir el agotamiento de células CD4⁺ y preservar la función inmunológica. Autores como Trono y colaboradores (2010) [36] y Hocqueloux y colaboradores (2010) [37] consolidan estas evidencias, al apoyar el beneficio clínico que pueden obtener los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral en la infección aguda con el VIH.

Nightingale y colaboradores (2014) [38] apoyan la idea de que la terapia antirretroviral generalmente protege el sistema nervioso central, teniendo en cuenta que los regímenes farmacológicos actuales disminuyen las concentraciones de ARN del VIH en el líquido cefalorraquídeo [39] y que en la mayoría de los pacientes que son adherentes a su medicación se reduce también la incidencia de la demencia asociada al VIH [40]; sin embargo, uno de los interrogantes que se plantean los autores es si algunos fármacos antirretrovirales son más eficaces que otros en la reducción de la replicación del VIH en el cerebro [38]. Por otra parte, es cada vez mayor la evidencia de que al menos algunos fármacos antirretrovirales modernos pueden causar neurotoxicidad [41,42] y lo que queda por evaluar es qué relación pueden tener estos con los cambios en las estructuras cerebrales.

Como lo manifiestan Wu y colaboradores (2008) [43], las técnicas de segmentación volumétrica no se habían empleado ampliamente en la infección por el VIH antes del año 2008, teniendo en los últimos años un auge especial en enfermedades neurológicas como el Alzheimer, el Parkinson y el trastorno afectivo bipolar y, recientemente, en los individuos infectados con VIH, debido a que las mediciones volumétricas se pueden generar mediante herramientas automatizadas de análisis de imagen, aunque todavía quedan algunas dudas en relación con el tratamiento antirretroviral.

En el caso colombiano el desconocimiento de estas técnicas avanzadas de ayudas diagnósticas de alta complejidad como la resonancia magnética no han permitido que se utilicen en favor de la calidad de vida del individuo infectado con VIH, a fin de identificar de manera temprana anomalías microestructurales cerebrales en ausencia de lesiones macroscópicas y, de este modo, poder tomar decisiones médicas oportunas, evaluar resultados de intervenciones en salud, optimizar el uso de recursos institucionales y orientar acciones de salud pública. La presente investigación es una de las primeras en Colombia que se realiza con estas especificaciones y de manera similar a las reportadas en otros países [26,43-53], a pesar de los problemas de adherencia al tratamiento que se tienen en nuestro medio por motivos de la discontinuidad en su consumo.

La terapia antirretroviral ha demostrado ser un factor determinante en la vivencia de la enfermedad; no obstante, existen factores sicosociales que pueden influir en la adherencia a la terapia y el mantenimiento de las conductas de salud que benefician al paciente. Por esta razón, las investigaciones a realizar a futuro no sólo deben evaluar los elementos del tratamiento o los parámetros clínicos sino también el antes y el después de los elementos psicológicos y sociales como las alteraciones psicológicas causadas por la enfermedad, utilizando la resonancia magnética funcional (fMRI) como herramienta para su determinación [54]. Ahora bien, como manifiesta Tavera M (2010) [55], el hecho de que la mayoría de estudios se focalicen en el tratamiento antirretroviral hace pensar que es el elemento más importante del individuo infectado con VIH, lo cual pese a que es cierto, no considera los elementos sicosociales que determinan la calidad de vida de la persona infectada con VIH, que también son variables y susceptibles a ser medidos luego de las intervenciones o en las distintas fases de la enfermedad y los cuales se pueden identificar mediante la determinación de los cambios en las diferentes regiones cerebrales del individuo.

Del mismo modo, es necesario que se implementen medidas que fomenten la investigación en salud sobre aquellos problemas que están relacionados con los cambios cerebrales en los estadios asintomáticos de procesos infecciosos, aplicando las últimas técnicas cuantitativas en resonancia magnética, con el fin de aplicar estos nuevos avances diagnósticos en la prestación del servicio de salud en el país. Específicamente, para la infección por VIH es necesario incrementar el número de estudios dedicados a evaluar condiciones diferentes al uso de antirretrovirales y determinar otros aspectos que puedan estar relacionados con la adherencia al tratamiento antirretroviral y qué herramientas diagnósticas de última generación pueden apoyar estos hallazgos. De ahí la importancia de la realización de la resonancia magnética con aplicación de técnicas de búsqueda de cambios estructurales en el cerebro en las personas infectadas con VIH, para la cual es indispensable que el sistema de salud colombiano no ponga freno a su realización y, de esta manera, no se incremente el número de acciones de tutela interpuestas por los ciudadanos en procura de la protección del derecho a la salud para acceder a su uso.

Por lo anterior, sería interesante realizar un estudio prospectivo basado en un programa de atención a individuos infectados con VIH, donde se pueda elegir en el tiempo los grupos de interés, en especial el grupo de pacientes no adherentes al tratamiento, y el cual aportaría información clínica y demográfica relevante, corrigiendo los posibles errores cometidos en el presente estudio, los cuales fueron planteados también por Du y colaboradores (2012) [29], quienes como conclusión a su trabajo proponen realizar estudios clínicos longitudinales y multicéntricos que garanticen una planificación adecuada de los protocolos de resonancia magnética para los grupos de estudio. Otro tipo de estudio longitudinal que se puede realizar es el sugerido por Ragin y colaboradores (2012) [26], que consiste en determinar si el tratamiento antirretroviral en las primeras etapas terapéuticas es beneficioso para el cerebro.

Otra de las limitaciones del presente estudio fue no contar con la información completa en la historia clínica de los factores de puntuación funcional o las combinaciones de parámetros del laboratorio para poderlos relacionar con las volumetrías cerebrales. Además, son necesarios más estudios que evalúen diferentes regiones de la sustancia blanca y las estructuras corticales y subcorticales, sin centrarse en las regiones de resumen cerebral como la materia gris, el volumen ventricular y el líquido cefalorraquídeo, para diferenciar cambios sutiles en el cerebro en las primeras líneas del tratamiento antirretroviral y en los períodos asintomáticos de la infección, en especial en los individuos que no han requerido tratamiento antirretroviral.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio exploratorio sugieren un efecto protector de la terapia antirretroviral. Con relación al análisis volumétrico cerebral se hallaron disminuciones en algunas estructuras cerebrales en los individuos infectados con VIH/adherentes al tratamiento y el grupo control; no obstante, no fueron significativas y con tamaños del efecto bajos y medios, lo que confirma que posiblemente el tratamiento antirretroviral evita que los cambios volumétricos cerebrales sean mayores.

Es claro que la afectación en la calidad de vida y en la supervivencia de las personas infectadas con VIH plantea un reto de salud que todavía no ha sido resuelto completamente por los profesionales y los mismos individuos que lo padecen. Por ello, es importante la concientización de la necesidad de un tratamiento antirretroviral óptimo y el control de las otras comorbilidades, especialmente las relacionadas con los daños neurológicos. De esta manera, se requieren futuros esfuerzos en el manejo de estos individuos y en la prevención de los trastornos neurológicos asociados al VIH, con futuros estudios, sobre todo prospectivos, para determinar la progresión de estos individuos y los posibles factores de riesgo y protectores que los determinan.

Ahora bien, la cantidad de técnicas de neuroimagen especializadas en el estudio volumétrico cerebral disponibles ofrece la posibilidad de cuantificar diferentes aspectos del cerebro, como la composición, el volumen y la forma, a partir de algoritmos automatizados robustos que permiten analizar estadísticamente estos aspectos y hallar posibles diferencias entre los distintos grupos de estudio, de manera que puedan aportar a la aplicación de nuevas estrategias de neuroprotección y autocuidado de acuerdo al esquema de tratamiento.

Agradecimientos

Al Doctor Juan Carlos Alzante Ángel por su colaboración y ayuda en la búsqueda de las unidades de análisis del presente estudio.

Bibliografía

1. Amador FJ, Mayor JH. Estudio de la dinámica cognitiva en pacientes infectados por el VIH. *Rev Cub Salud Trab* 2005; 6: 42-51.
2. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 152-168.
3. Senocak E, Oguz KK, Ozgen B, Kurne A, Ozkaya G, Unal S, et al. Imaging features of CNS involvement in AIDS. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16: 193-200.
4. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin* 2010; 28: 253-275.
5. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4: 543-555.
6. Chiang MC, Dutton RA, Hayashi KM, Lopez OL, Aizenstein HJ, Toga AW, et al. 3D pattern of brain atrophy in HIV/AIDS visualized using tensor-based morphometry. *Neuroimage* 2007; 34: 44-60.
7. Stout JC, Ellis RJ, Jernigan TL, Archibald SL, Abramson I, Wolfson T, et al. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol* 1998; 55: 161-168.
8. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neu-*

- rology 2007; 69: 1789-1799.
9. Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, Nance-Sproson TE, Selnes OA, Miller EN, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol* 1996; 2: 404-410.
 10. Narciso P, Galgani S, Del Grosso B, De Marco M, De Santis A, Balestra P, et al. Acute disseminated encephalomyelitis as manifestation of primary HIV infection. *Neurology* 2001; 57: 1493-1496.
 11. Cardenas VA, Meyerhoff DJ, Studholme C, Kornak J, Rothlind J, Lampiris H, et al. Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2009; 15: 324-333.
 12. Wright PW, Heaps JM, Shimony JS, Thomas JB, Ances BM. The effects of HIV and combination antiretroviral therapy on white matter integrity. *AIDS* 2012; 26: 1501-1508.
 13. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002; 8: 158-167.
 14. Ortego MC. Adherencia al tratamiento antiretroviral de gran actividad. Un metaanálisis. Tesis para optar al título de Doctor. Santander, España: Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Cantabria; 2011.
 15. Deeks SG. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. *Lancet* 2003; 362: 2002-2011.
 16. Bertagnolio S, De Luca A, Vitoria M, Essajee S, Penazzato M, Hong SY, et al. Determinants of HIV drug resistance and public health implications in low- and middle-income countries. *Antivir Ther* 2012; 17: 941-953.
 17. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med* 2010; 170: 57-65.
 18. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
 19. Singh N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 824-830.
 20. Martínez-Cajas JL, Mueses-Marín HF, Galindo-Orrego P, Agudelo JF, Galindo-Quintero J. Resistencia a fármacos en pacientes en tratamiento antiretroviral, Cali, Colombia, 2008-2010. *Biomédica* 2013; 33: 631-642.
 21. 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: 473-484.
 22. Khan AR, Wang L, Beg MF. FreeSurfer-initiated fully-automated subcortical brain segmentation in MRI using Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping. *Neuroimage* 2008; 41: 735-746.
 23. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006; 31: 968-980.
 24. Patenaude B. Bayesian statistical models of shape and appearance for subcortical brain segmentation. Tesis para optar al título de Doctor en Filosofía: Departamento de Neurología Clínica, Universidad de Oxford; 2007.
 25. Ledesma R, Macbeth G, Cortada de Kohan N. Tamaño del efecto: Revisión teórica y aplicaciones con el sistema estadístico ViSta. *Rev Latinoam Psicol* 2008; 40: 425-439.
 26. 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; 79: 2328-2334.
 27. 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; 17: 479-489.
 28. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999; 9: 179-194.
 29. Du H, Wu Y, Ochs R, Edelman RR, Epstein LG, McArthur J, et al. A comparative evaluation of quantitative neuroimaging measurements of brain status in HIV infection. *Psychiatry Res* 2012; 203: 95-99.
 30. Towgood KJ, Pitkanen M, Kulasegaram R, Fradera A, Kumar A, Soni S, et al. Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV-1 men: frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusion tensor abnormalities. *Cortex* 2012; 48: 230-241.
 31. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004; 63: 822-827.
 32. Becker JT, Maruca V, Kingsley LA, Sanders JM, Alger JR, Barker PB, et al. Factors affecting brain structure in men with HIV disease in the post-HAART era. *Neuroradiology* 2012; 54: 113-121.
 33. Trillo-Pazos G, Kandanevaratchi A, Eyson J, King D, Vyakarnam A, Everall IP. Infection of stationary human brain aggregates with HIV-1 SF162 and IIB results in transient neuronal damage and neurotoxicity. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 136-147.
 34. Greco JB, Westmoreland SV, Ratai EM, Lentz MR, Sakaie K, He J, et al. In vivo 1H MRS of brain injury and repair during acute SIV infection in the macaque model of neuroAIDS. *Magn Reson Med* 2004;

- 51: 1108-1114.
35. Schmid A, Gianella S, von Wyl V, Metzner KJ, Scherrer AU, Niederost B, et al. Profound depletion of HIV-1 transcription in patients initiating antiretroviral therapy during acute infection. *PLoS One* 2010; 5: e13310.
 36. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barre-Sinoussi F, Chun TW, et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 2010; 329: 174-180.
 37. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, Lafeuillade A, Cardon B, Viard JP, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS* 2010; 24: 1598-1601.
 38. Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, et al. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1139-1151.
 39. Letendre S, McClernon D, Ellis RJ, Muñoz-Moreno J, Way L, Clifford D, et al. Persistent HIV in the central nervous system during treatment associated with worse antiretroviral therapy penetration and cognitive impairment. Montréal, Canadá: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2009. Abstract 484b.
 40. Desplats P, Dumaop W, Smith D, Adame A, Everall I, Letendre S, et al. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *Neurology* 2013; 80: 1415-1423.
 41. Liner J, Meeker RB, Robertson K. CNS Toxicity of Antiretroviral Drugs. San Francisco, California, Estados Unidos: 17th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010.
 42. Tovar-y-Romo LB, Bumpus NN, Pomerantz D, Avery LB, Sacktor N, McArthur JC, et al. Dendritic spine injury induced by the 8-hydroxy metabolite of efavirenz. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 696-703.
 43. Wu Y, Storey P, Carrillo A, Saglamer C, Cohen BA, Epstein LG, et al. Whole brain and localized magnetization transfer measurements are associated with cognitive impairment in patients infected with human immunodeficiency virus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 140-145.
 44. Chen Y, An H, Zhu H, Stone T, Smith JK, Hall C, et al. White matter abnormalities revealed by diffusion tensor imaging in non-demented and demented HIV+ patients. *Neuroimage* 2009; 47: 1154-1162.
 45. Filippi CG, Ulug AM, 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* 2001; 22: 277-283.
 46. Gongvatana A, Schweinsburg BC, Taylor MJ, Theilmann RJ, Letendre SL, Alhassoon OM, et al. White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Neurovirol* 2009; 15: 187-195.
 47. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Diffusion tensor imaging with quantitative fibre tracking in HIV infection and alcoholism comorbidity: synergistic white matter damage. *Brain* 2007; 130: 48-64.
 48. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Rohlfing T, Kemper CA, Deresinski S, Sullivan EV. Frontostriatal fiber bundle compromise in HIV infection without dementia. *AIDS* 2009; 23: 1977-1985.
 49. 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: 2293-2297.
 50. Ragin AB, Wu Y, Storey P, Cohen BA, Edelman RR, Epstein LG. Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurovirol* 2005; 11: 292-298.
 51. Stebbins GT, Smith CA, Bartt RE, Kessler HA, Adeyemi OM, Martin E, et al. HIV-associated alterations in normal-appearing white matter: a voxel-wise diffusion tensor imaging study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 564-573.
 52. 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. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2275-2281.
 53. Wu Y, Storey P, Cohen BA, Epstein LG, Edelman RR, Ragin AB. Diffusion alterations in corpus callosum of patients with HIV. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 656-660.
 54. Hacker FE, Schmalzle R, Renner B, Schupp HT. Neural correlates of HIV risk feelings. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015; 10: 612-617.
 55. Tavera M. Calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con VIH. *Rev Per Epidemiol* 2010; 14: 170-176.