

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**COMPARACIÓN MORFOLÓGICA DE SUBESTRUCTURAS
CEREBRALES EN ESTUDIOS DE IMAGEN POR RESONANCIA
MAGNÉTICA EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS SANOS Y CON
DESNUTRICIÓN**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOINGENIERÍA
MÉDICA

PRESENTA:

P.L.B.M. JOSÉ EMMANUEL TEXSON CABAÑAS

DIRECTOR:

DR. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS

ASESOR EXTERNO:

DR. JORGE LUIS PEREZ GONZÁLEZ

REVISORES:

MTRA. CLAUDIA IVETTE LEDESMA RAMÍREZ

MTRA. ADRIANA CRISTINA PLIEGO CARRILLO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; JUNIO, 2023.

Resumen

La desnutrición infantil es un problema de salud pública en México. Una de sus principales consecuencias es el deterioro en la anatomía y función del cerebro. El impacto negativo de la desnutrición en el cerebro es particularmente evidente en el periodo de 6 a 8 años, ya que la línea de crecimiento físico va en aumento e implica adquisición y consolidación de nuevas habilidades. La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) han permitido estudiar el deterioro cerebral causado por la desnutrición severa en población infantil. En este sentido, el objetivo de esta investigación radicó en comparar las subestructuras morfológicas cerebrales en infantes con desnutrición y sanos mediante el uso de métricas morfológicas con el propósito de cuantificar el deterioro cerebral generado por la desnutrición.

En esta investigación de tipo aplicada se implementó un algoritmo para segmentar subestructuras cerebrales y cuantificar las métricas morfológicas en 12 sujetos control y 18 con desnutrición las cuales fueron: volumen, área envolvente, compacidad discreta y tortuosidad discreta. Finalmente con los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico para determinar las diferencias que existieran ambos grupos, obteniendo diferencias significativas en términos de volumen, área encerrada, tortuosidad y compacidad discreta en las regiones corticales del cerebro y en algunas áreas subcorticales ($p \leq 0.05$). Los resultados preliminares sugieren que el análisis propuesto puede ser útil en el estudio de pacientes con desnutrición, como herramienta de diagnóstico o como características en una estrategia de comparación clínica.

Índice general

1. Marco teórico	8
1.1. Desnutrición infantil	8
1.1.1. Tipos de desnutrición en el infante	8
1.1.2. Desnutrición en el desarrollo cerebral del infante	9
1.1.3. Manifestaciones cerebro-estructurales en los infantes	11
1.2. Resonancia magnética cerebral como técnica de neuroimagen	15
1.2.1. Estudios de Resonancia Magnética en infantes con desnutrición	16
1.3. Métricas morfológicas en estructuras cerebrales	18
1.3.1. Compacidad Discreta	19
1.3.2. Tortuosidad Discreta	20
1.3.3. Volumen Normalizado	20
1.3.4. Área de la superficie envolvente	20
2. Planteamiento del problema	22
3. Justificación	24
4. Hipótesis	26
5. Objetivos	27
5.1. Objetivo general	27
5.2. Objetivos específicos	27
6. Metodología	28
6.1. Organización del banco de imágenes	28
6.2. Segmentación de estructuras cerebrales	29
6.3. Medición de indicadores	31
6.3.1. Volumen	31

6.3.2. Área envolvente	32
6.3.3. Tortuosidad Discreta	32
6.3.4. Compacidad Discreta	33
6.4. Análisis Estadístico	33
7. Resultados	35
8. Discusión	39
9. Conclusión	41
10.Recomendaciones	43
11.Implicaciones Éticas	44
12.Organización	45
13.Referencias	46

Índice de figuras

1.1. Cerebro de un infante de 2 años y 7 meses fallecido por desnutrición donde se observa atrofia fronto-temporal. Imagen tomada de [13].	13
1.2. Imágenes de RM potenciadas en T1 y T2 respectivamente. Se observa a la izquierda que hay una mayor visualización de sustancia blanca debido a su alto contenido de grasa, el cual cuenta con tiempo de relajación corto. A la derecha se observa que, las estructuras con alto contenido de agua como el líquido cefalorraquídeo pueden visualizarse con mejor detalle debido a que su tiempo de relajación es largo. Figura tomada de [21].	16
1.3. Imagen de tomografía de cerebro donde se observa atrofia cortical de predominio frontal y temporal debido a los efectos que ejerce la desnutrición en el cerebro de un infante. Hay prominencia de surcos de lóbulos frontales y ampliación de las cisuras de Silvio. Imagen tomada de [13].	17
1.4. Se observa atrofia cortical de predominio frontal y temporal. Hay prominencia de surcos de lóbulos frontales y ampliación de las cisuras de Silvio. Figura tomada de [6].	18
1.5. Ejemplo de la CD tridimensional donde se observa reducción gradual a medida que se expande el objeto [24].	19
1.6. Representación gráfica del área envolvente en un objeto tridimensional. Considerando que cada cara externa del vóxel tiene valor de 1, se obtendría un área envolvente total de 54.	21
6.1. Diagrama de metodología	28
6.2. Imagen de Resonancia magnética de la base datos, se puede observar el estudio en sus 3 planos axial, coronal y sagital.	29
6.3. Imagen de Resonancia Magnética procesada con FreeSurfer.	30

- 7.1. Segmentación de sujeto control, observándose a través de los colores las distintas regiones subcorticales en el plano sagital. Se observa en (a) el cerebro procesado y segmentado, (b) la segmentación por ROIs y (c) representación 3D con ayuda del Software Slicer3D. 35
- 7.2. Diagrama de cajas y bigotes de las subestructuras con diferencias significativas, leyéndose de izquierda a derecha, de arriba hacia abajo: la estructura con las 4 métricas obtenidas a través de cierto nivel de significancia obtenido por los rangos con signo de Wilcoxon. 38

Capítulo 1

Marco teórico

1.1. Desnutrición infantil

La desnutrición es un desequilibrio celular entre el suministro de nutrientes, la energía y demanda del cuerpo para que se pueda garantizar el crecimiento, mantenimiento y funciones específicas, afectando a todos los órganos y sistemas en el ser humano. Es el resultado de una ingestión insuficiente de alimentos (en calidad y cantidad), inadecuada absorción, exceso de pérdidas o la conjunción de dos o más de estos factores acompañándose de variadas manifestaciones clínicas y que reviste diversos grados de intensidad [1,2].

Considerando que la desnutrición es un problema mundial no resuelto, que afecta principalmente a los infantes es aún más complicado porque en ellos la nutrición lleva implícitos los requerimientos de crecimiento y desarrollo. Si el infante carece de nutrientes necesarios durante un tiempo prolongado aumenta el riesgo de contraer enfermedades y afectar en su desarrollo físico e intelectual [2].

1.1.1. Tipos de desnutrición en el infante

El índice de desnutrición se determina mediante la observación directa, que permite identificar infantes con las siguientes características:

- El infante es más pequeño de lo que corresponde para su edad.
- Pesa menos de lo que corresponde para su edad.
- Pesa poco para su altura [3].

Cada una de estas características está relacionada con un tipo específico de carencias. Por ejemplo, la altura refleja carencias nutricionales durante un tiempo prolongado, mientras que el peso es un indicador de carencias agudas [3].

Siguiendo esta premisa, se desglosan las 3 principales categorías de la desnutrición:

- **Desnutrición aguda moderada:** Un infante con desnutrición aguda moderada pesa menos de lo que le corresponde con relación a su altura. Se mide también por el perímetro del brazo, que está por debajo del estándar de referencia. Requiere un tratamiento inmediato para prevenir que empeore.
- **Desnutrición crónica:** Un infante que sufre desnutrición crónica presenta un retraso en su crecimiento. Se mide comparando la talla del infante con el estándar recomendado para su edad. Indica una carencia de los nutrientes necesarios durante un tiempo prolongado, por lo que aumenta el riesgo de que contraiga enfermedades y afecta al desarrollo físico e intelectual del infante. La desnutrición crónica, siendo un problema de mayor magnitud en cuanto al número de infantes afectados, es a veces invisible y recibe menor atención.
- **Desnutrición aguda grave o severa:** Es la forma de desnutrición más grave. El infante tiene un peso muy por debajo del estándar de referencia para su altura. Se mide también por el perímetro del brazo. Altera todos los procesos vitales del infante y conlleva un alto riesgo de mortalidad. El riesgo de muerte para un infante con desnutrición aguda grave es 9 veces superior que para un infante en condiciones normales [3,4].

1.1.2. Desnutrición en el desarrollo cerebral del infante

Diversos autores han hablado a lo largo de los años sobre la nutrición y sus efectos en el desarrollo cognitivo, entre ellos Benton (2011) menciona que desde el momento de la concepción, el cerebro de cualquier organismo se encuentra sujeto primero en el útero, y luego después del nacimiento, a un gran número de influencias ambientales, una de las cuales es la nutrición, y es precisamente ésta la variable ambiental, con mayor potencial para afectar el desarrollo cerebral [5]. Wachs (2000) y Ashraf (2012), por su parte plantearon en sus investigaciones que el nivel y la calidad de la ingesta dietética pueden afectar el desarrollo de la macro-estructura y microestructura del sistema nervioso central (SNC), así como también el nivel y funcionamiento de los neurotransmisores, el grado de mielinización y el contenido total de lípidos cerebrales del cerebro en desarrollo. Esto conlleva en un futuro se vea afectada la salud del infante al contar con una reducida competencia inmunológica y

genere resistencia a las infecciones y que a su vez se prolongue el tiempo de recuperación de este. [6, 7].

El problema nutricional no se limita sólo a un déficit del peso y la talla, sino además de diversos micronutrientes que repercuten de manera negativa en el sistema nervioso, provocando la muerte. Una de las principales carencias en el infante desnutrido es el hierro, ocasionando anemia, pero existen otros micronutrientes como lo son la vitamina A, B12, yodo, zinc entre otros que los convierte en un problema de salud pública por comprometer al organismo ante la carencia de estos. Como prueba de ello tenemos que en el infante recién nacido o en sus primeros meses de edad la ausencia o deficiencia de vitamina B12 puede configurar un enfermedad caracterizada por debilidad muscular, reflejos disminuidos de intensidad, trastornos del encéfalo y taquicardia. Otra ejemplo es la vitamina D que está altamente relacionada con el desarrollo óseo, pulmonar y cerebral durante el desarrollo fetal. La falta de esta vitamina puede generar vulnerabilidad de desarrollo en áreas como el hipocampo, corteza prefrontal, circunvolución del cíngulo, prosencéfalo, putamen, tálamo y cerebelo. [8]. Además, en un estudio realizado por Cakir et al (2019) se enfatizó en el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, que juegan un papel importante en el desarrollo del tejido cerebral y que a su vez son precursores de los mediadores ante las reacciones inmunes, inflamación y la respuesta sináptica; por lo que, cuando la desnutrición es severa se ve marcada por la falta de macronutrientes como proteínas, lípidos y carbohidratos, el crecimiento del cuerpo se detiene, incluyendo al cerebro [7,9,10].

La complejidad de los mecanismos celulares que subyacen a los cambios generales del sistema nervioso, durante los periodos fetal y embrionario, nos informan acerca de la importancia de la dieta que debe tener la madre (y el nuevo ser en su proceso de crecimiento y desarrollo) durante este tiempo y posterior al mismo. Dichos mecanismos son cuatro:

1. Proliferación celular
2. Migración celular
3. Diferenciación celular
4. Muerte celular [10].

Cada uno de estos mecanismos contribuyen a formar todo el sistema nervioso, es decir, los hemisferios cerebrales (cerebro), el tronco encefálico o tallo cerebral (mesencéfalo, puente de Varolio y bulbo raquídeo), el cerebelo y la medula espinal, estructural y funcionalmente. En este proceso, metabólicamente dinámico, están implicadas varias sustancias químicas, principalmente en la migración celular y en la adhesión de los elementos en desarrollo del

sistema nervioso, todo esto determinado por ciertas sustancias químicas naturales o por la acción de algunas hormonas [10].

Las investigaciones demuestran que la mayor actividad del crecimiento y desarrollo cerebral sucede durante los primeros tres a cuatro años de vida en infantes normales, sin traumas sociofamiliares, sin hambre o enfermedades nutricionales, por lo que la deficiencia marcada de muchos micronutrientes y nutrientes esenciales, generados por la desnutrición, y vinculados al metabolismo y acción de las hormonas en el periodo prenatal, se relaciona con trastornos en el desarrollo del sistema nervioso, mismos que pueden ser irreversibles o causar síndromes neurológicos que afecten a los infantes desnutridos y los imposibilite en los procesos del aprendizaje o asimilación de experiencia [11,12].

1.1.3. Manifestaciones cerebro-estructurales en los infantes

De acuerdo con lo planteado previamente, es posible asumir que uno de los sistemas que más se afecta en los infantes desnutridos es en el sistema nervioso [13]. Actualmente se sabe que la mayoría de las alteraciones en el crecimiento de varias estructuras cerebrales finalmente se recuperan (hasta cierto punto), aunque permanecen alteraciones permanentes en el hipocampo y el cerebelo [14]. Sin embargo, investigaciones neurofarmacológicas recientes han revelado cambios duraderos, si no permanentes, en la función de los receptores neurales del cerebro como resultado de un episodio temprano de desnutrición. Estos hallazgos más recientes indican que los tipos de comportamientos y funciones cognitivas deterioradas por la desnutrición pueden estar más relacionados con las respuestas emocionales a los eventos estresantes que con los déficits cognitivos per se, el rango de edad de vulnerabilidad a estos efectos a largo plazo de la desnutrición puede ser mucho mayor de lo que habíamos sospechado y se desconoce la cantidad mínima de desnutrición (hambre) necesaria para producir estas alteraciones a largo plazo. [14]

En esta parte del cuerpo humano, principalmente el hipocampo, encéfalo y hemisferios cerebrales, se pueden sufrir lesiones o cambios irreversibles en su estructura por causa de varias formas de desnutrición. Está bien fundamentado que el SNC aparece al comienzo de la tercera semana del desarrollo embrionario y los hemisferios cerebrales (cerebro) a principios de la quinta semana de vida intrauterina. Cualquier alteración bioquímica que sea provocada por la desnutrición de la madre gestante, infección viral o desequilibrio materno-fetal podría, entonces, causar un trastorno del cerebro en crecimiento [10,13]. La corteza cerebral posee un número completo de neuronas (100,000 millones) en el sexto mes de vida fetal y al momento del nacimiento el cerebro humano pesa aproximadamente 400 y 900 gramos a los 14 meses.

En estas etapas, en las cuales nuestro órgano del pensamiento tiene su dotación neuronal cuantificada y establecida, puede ser blanco de muchas enfermedades, entre las cuales se destaca la desnutrición [10].

Se consideran cinco fases del crecimiento y desarrollo cerebral, los cuales son:

1. Organogénesis
2. Multiplicación celular
3. Organización celular
4. Desarrollo dendrítico
5. Mielinización [10].

El impulso del crecimiento cerebral está determinado por estos factores y se inicia en el embarazo para completarse en los dos años y medio después del nacimiento. En la etapa de mielinización es donde se observa mayor cambio estructural que es determinante del aumento de masa y tamaño en el encéfalo. Este proceso es fundamental porque cambia la velocidad de conducción de las fibras nerviosas y con ella la conducta y otras funciones superiores del sistema nervioso. En los seres humanos la mielinización se intensifica poco después del nacimiento y las regiones sensoriales de la corteza cerebral son las primeras en lograrlo, las motoras lo hacen posteriormente. En relación con las sinapsis (aproximación entre dos o más neuronas) y las dendritas, su número aumenta considerablemente y con él la información entre las células neurales. De esta manera el cerebro se enriquece con más experiencia y continúa su aumento [9,10,12].

Se ha encontrado en la literatura que en un adulto la desnutrición severa no afecta el cerebro en cuestión de masa y composición; sin embargo en los infantes de 2 años se pueden encontrar alteraciones denominadas deficiencias y distorsiones [10].

Deficiencias: Pueden ser permanentes y ocasionar lesiones irreversibles y están relacionadas con la disminución del número de neuronas y sinapsis.

Distorsiones: En ellas la alteración se presenta en una determinada clase de neuronas. Además, las investigaciones demostraron que la disminución del tamaño no es uniforme en el cerebro, sin embargo el cerebelo recibe mayor afectación. Monckeberg et al. (2009), evidenciaron que infantes con desnutrición grave durante el primer año de vida presentan un diámetro craneal menor, el cerebro detiene su crecimiento, pierde volumen y se atrofia [15].

La desnutrición en los infantes produce una serie de efectos neurobiológicos bien conocidos que alteran la multiplicación neuronal y glial, el crecimiento dendrítico y de espinas dendríticas, así como la formación de sinapsis y mielinización. Se ha demostrado que existe una reducción en el peso del cerebro en los infantes que mueren por marasmo (enfermedad proteocalórica que suele aparecer en lactantes e infantes de edad temprana) [9,12,13].

En estudios efectuados con relación al desarrollo cerebral en autopsias de infantes que han fallecido de forma inesperada, se encontró que la cantidad de sinapsis en una capa de la corteza visual se eleva desde alrededor de 2500 por neurona al nacimiento hasta 18,000 alrededor de los 6 meses de vida. No obstante, en autopsias de infantes que han fallecido por desnutrición grave, además del menor peso cerebral, hay menos concentración de proteínas, menor contenido de ADN y ARN, al mismo tiempo que una menor circunferencia craneal cuando se comparan con infantes normales fallecidos por causas accidentales (véase Figura 1.1); por otra parte, la desnutrición acaecida a edad temprana reduce la tasa de división celular en el cerebro, y se observa una estrecha correlación entre la circunferencia craneal y el crecimiento cerebral. Asimismo, se ha descrito que la desnutrición provoca una disminución de la capacidad intelectual, en donde las condiciones nutricionales y del medio ambiente al parecer son inseparables [6,9].



Figura 1.1: Cerebro de un infante de 2 años y 7 meses fallecido por desnutrición donde se observa atrofia fronto-temporal. Imagen tomada de [13].

La desnutrición no solo afecta el periodo de crecimiento cerebral, sino que también ocasionará alteraciones en los procesos organizacionales tempranos, tales como la neurogénesis, la migración celular y la diferenciación [16]. El cerebro de los infantes desnutridos que

mueren durante los primeros meses de vida muestran cambios evidentes en la estructura neuronal. Entre los más destacados se cuentan la disminución del número de sinapsis debido a una disminución de la arborización dendrítica y las alteraciones de la orientación del axón. Estas alteraciones en la sinaptogénesis podrían tener como consecuencia deficiencias conductuales y del aprendizaje. También se han descrito alteraciones en las espinas dendríticas, las cuales están disminuidas en su densidad y con alteraciones morfológicas de tipo displásico y podrían constituir la base del pobre desarrollo neuropsicológico de los infantes con desnutrición [13].

Tal y como se comenta en el párrafo anterior, la desnutrición en los primeros años de vida puede afectar al crecimiento del individuo, pero es posible lograr posteriormente, una mejoría en la adecuación de la talla, a través de una buena alimentación, ya que el infante continúa creciendo hasta los 18 años. Sin embargo, existe una notable excepción la cual es el cerebro y, en general, todo el sistema nervioso. Se ha demostrado en estudios que infantes con antecedentes de desnutrición de alrededor de los seis y siete años de edad presentaron índices bajos de capacidad intelectual al ser sometidos a pruebas académicas en conjunto con infantes sanos [11,17]. En adición, estudios cuantificaron su desarrollo cerebral mediante técnicas de imagen de resonancia magnética (RM) y demostraron que los infantes que sufrieron desnutrición presentaron un volumen encefálico de aproximadamente 200cc y 100cc menor, en comparación con el de los escolares no desnutridos, tanto en el sexo masculino como en el femenino, respectivamente. En este grupo de estudio se compararon las medidas de circunferencia craneana y coeficiente intelectual (CI), las cuales señalaron diferencias significativas ya que los escolares desnutridos presentaron un puntaje de circunferencia y CI mucho menor al grupo sano. Estos resultados ponen de manifiesto el negativo impacto que ejerce la desnutrición acaecida a edad temprana, en el desarrollo anatómico-estructural del cerebro, en el CI y en el rendimiento escolar [9]. En concordancia con estos estudios, se puede decir que la desnutrición precoz provoca alteraciones morfológicas y metabólicas en estructuras cerebrales que cumplen un rol fundamental en funciones cerebrales superiores. Es de suma importancia mencionar que al haber factores socioeconómicos de por medio, el impacto sobre el infante recae aún más debido a que no existen maneras de sobrellevar la problemática de su enfermedad, afectando el crecimiento y desarrollo de ellos y asociándose con retardos en el desarrollo cerebral que persiste hasta la edad adulta [2].

1.2. Resonancia magnética cerebral como técnica de neuroimagen

El cerebro del infante es uno de los órganos más vulnerables afectados durante el crecimiento con posibles cambios morfológicos, que pueden ser detectables con tecnología de neuroimagen [6].

En comparación con otras técnicas de imagen, la resonancia magnética cerebral (RM), consigue una mayor resolución y discrimina con mayor precisión la sustancia gris y la sustancia blanca a través de la obtención de imágenes basadas en la resonancia magnética de los protones de los núcleos de hidrógeno [18,19].

LA RM permite [18]:

- Detectar el aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales (dilatación ventricular), así como también de los surcos y cisuras de la corteza cerebral. Signos indirectos de retracción del parénquima cerebral que se conoce como atrofia cerebral.
- Reconocer lesiones vasculares cerebrales y encefalopatías de etiología tóxica o por déficits vitamínicos.
- El diagnóstico de ciertos tumores, infecciones y enfermedades vasculares mediante el uso de contrastes yodados

La RM es una técnica de neuroimagen no invasiva, donde el paciente se encuentra situado en un campo magnético. Los protones de sus átomos de hidrógeno, en presencia del campo magnético, se alinean en paralelo, que es el estado de menor energía. Mediante pulsos de radiofrecuencia, los protones del campo magnético se desalinean liberando energía que registra el resonador. Los datos obtenidos son procesados y son reconstruidos en forma de cortes correspondientes a los tres planos anatómicos: sagital, coronal y transversal. En estos cortes se adquieren los dos componentes fundamentales de la imagen de RM: T1 y T2 que corresponden a los tiempos que tardan en recuperarse los núcleos de hidrógeno, después de la magnetización longitudinal o transversal, respectivamente [18,20].

La potenciación de dichas imágenes permite visualizar mejor la diferenciación entre materia blanca y gris (T1 potenciado) y la cantidad de agua presente en los tejidos (T2 potenciado), permitiendo distinguir mejor las áreas donde la anatomía es patológica. El agua y los líquidos tienen T1 y T2 más largos, favoreciendo la visualización de los tejidos edematosos y patológicos. La grasa tiene T1 y T2 más cortos que los líquidos. El T1 para la sustancia gris es más prolongado que para la sustancia blanca. Las imágenes cargadas con

T2 resaltan el líquido cefalo-raquídeo, debido a que presentan una degradación del T2 más lenta (véase Figura 1.2) [18,21].

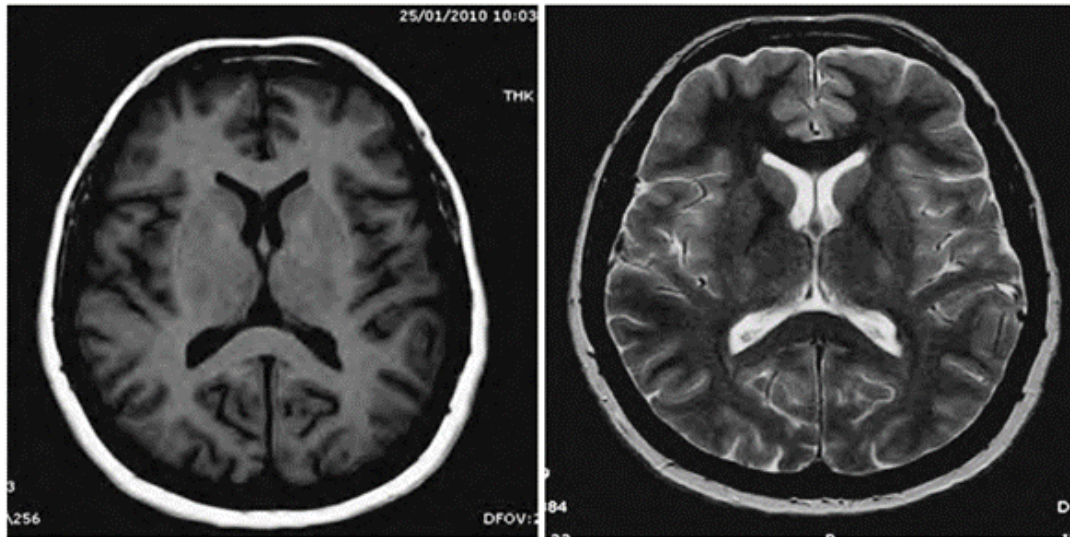


Figura 1.2: Imágenes de RM potenciadas en T1 y T2 respectivamente. Se observa a la izquierda que hay una mayor visualización de sustancia blanca debido a su alto contenido de grasa, el cual cuenta con tiempo de relajación corto. A la derecha se observa que, las estructuras con alto contenido de agua como el líquido cefalorraquídeo pueden visualizarse con mejor detalle debido a que su tiempo de relajación es largo. Figura tomada de [21].

Entre sus principales ventajas encontramos que no utiliza radiación ionizante, lo que reduce el riesgo de alguna mutación celular o generación de cancer. Realiza cortes finos y obtiene imágenes detalladas que permite visualizar estructuras anatómicas que no son posibles de contemplar en otro tipo de estudios. Su única contraindicación es no dispositivos cardiacos, implantes cocleares, prótesis valvulares no compatibles y cuerpos extraños metálicos situados en lugares de riesgo [22].

1.2.1. Estudios de Resonancia Magnética en infantes con desnutrición

El proceso normal de todo cerebro es la pérdida de tejido neuronal a través de los años. A diferencia del hígado, piel, pelo u otros tejidos, las neuronas no tienen capacidad de multiplicarse. En otras palabras, nuestro cerebro no será similar en nuestra etapa de infancia comparado con la etapa de la adolescencia y de la etapa senil. Este principio es clave en la interpretación de neuroimagen, ya que la edad se tiene que tomar en cuenta para establecer si algo es anormal contra lo normal para la edad. Es ahí donde surge el término de “atrofia relacionada a la edad” el cual se observa frecuentemente en la interpretación de neuroimagenes [23].

Es pertinente enfatizar la importancia de la clínica para establecer diagnósticos. La utilización de RM en el estudio del cerebro ha permitido el análisis de las complejas estructuras que lo conforman, desde el punto de vista morfológico y funcional. En los últimos años utilizando RM en infantes estudiantes se ha confirmado una elevada correlación entre circunferencia craneana y volumen encefálico. Esta técnica ha permitido el estudio de las complejas interrelaciones entre CI y tamaño cerebral [9].

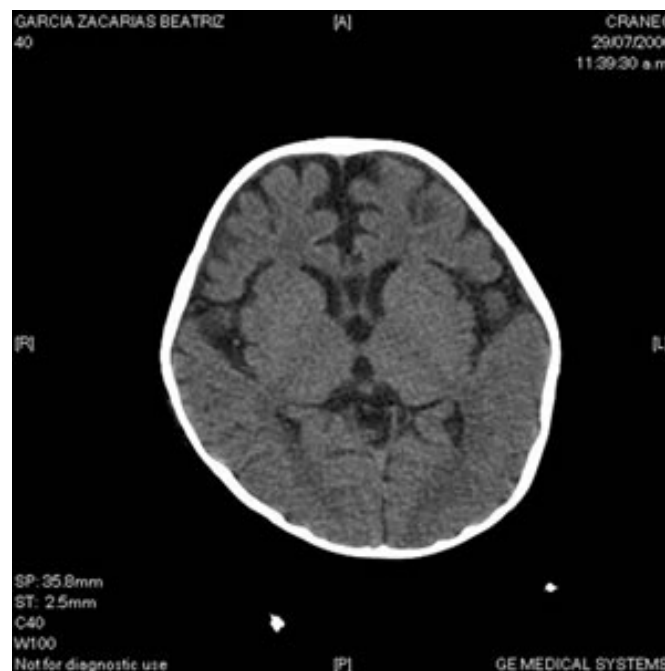


Figura 1.3: Imagen de tomografía de cerebro donde se observa atrofia cortical de predominio frontal y temporal debido a los efectos que ejerce la desnutrición en el cerebro de un infante. Hay prominencia de surcos de lóbulos frontales y ampliación de las cisuras de Silvio. Imagen tomada de [13].

Se ha demostrado que los pacientes con desnutrición mostraron dilatación ventricular y ampliación de las cisuras de Silvio en grados variables, interpretándose como atrofia cerebral y su gravedad se correlacionó con la duración de la desnutrición (véase Figura 1.3) [13].

Ashraf (2012) demostró en su investigación que existe la probabilidad de revertir estos cambios estructurales producidos por la atrofia cerebral al implementar rehabilitación nutricional en infantes. Esto fundamenta el estudio hecho por Gunston et al (1992 citado en Ashraf, 2012) donde explicó que la pérdida de lípidos de mielina explica la contracción cerebral observada en sus pacientes y la restauración de lípidos en la membrana de mielina con realimentación explica la reversión de la contracción cerebral (véase Figura 1.4) [6].

Sin embargo, los cambios fisiopatológicos que conducen a la atrofia cerebral en infantes con desnutrición proteico-energética siguen siendo objeto de investigación y postulados.

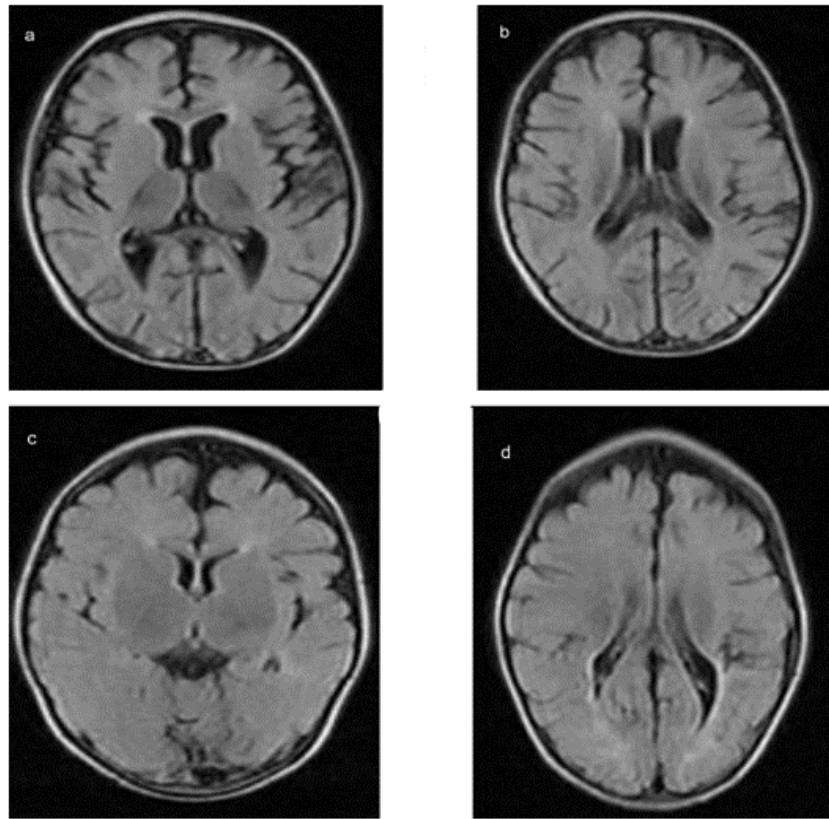


Figura 1.4: Se observa atrofia cortical de predominio frontal y temporal. Hay prominencia de surcos de lóbulos frontales y ampliación de las cisuras de Silvio. Figura tomada de [6].

Estos hallazgos en los estudios de neuroimagen, en apariencia reversibles en aquellos que reciben tratamiento, son datos objetivos de los efectos que la desnutrición ejerce sobre el SNC del infante.

1.3. Métricas morfológicas en estructuras cerebrales

Una gran variedad de enfermedades pueden afectar la morfología cerebral, ya sea a nivel mundial o en algunas regiones específicas. Las métricas morfológicas de las estructuras cerebrales pueden ser de utilidad para determinar cambios relacionados con diversas patologías a través de la cuantificación de la morfología y geometría de estas. Se han hecho intentos de caracterizar la forma del cerebro utilizando diferentes métricas, pero esto sigue siendo un tema de investigación [24]. En este trabajo se abordaron 4 biomarcadores de imágenes que permitieron cuantificar el nivel de afectación en el cerebro generado por la desnutrición en los infantes: la compacidad discreta, la tortuosidad, el área encerrada o envolvente y el

volumen normalizado.

1.3.1. Compacidad Discreta

La compacidad discreta (CD) es una propiedad intrínseca importante de los objetos, en los objetos 3D esta propiedad relaciona el área de superficie envolvente (A) con el volumen (V), es adimensional y minimizada por una esfera. Varía en un rango de cero (compacidad nula) y uno (voxeles totalmente compactos). En el dominio digital, la métrica depende, en gran medida parte de la suma del área de superficie de contacto de los voxeles vecinos para el caso de objetos tridimensionales, por lo tanto, la medida discreta es más robusta y es invariante en la traslación, la rotación y la escala [24].

El empleo de esta métrica ha sido utilizada en apoyo al diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (EA), donde Pérez et. al. (2014) utilizó la CD para caracterizar y diferenciar de manera local y global las estructuras cerebrales en sujetos sanos y sujetos con deterioro cognitivo leve y EA [24].

La variación de la métrica se observa a medida que el objeto se expande espacialmente, obteniendo una reducción de la CD y conservando el mismo número de voxeles (véase Figura 1.5).

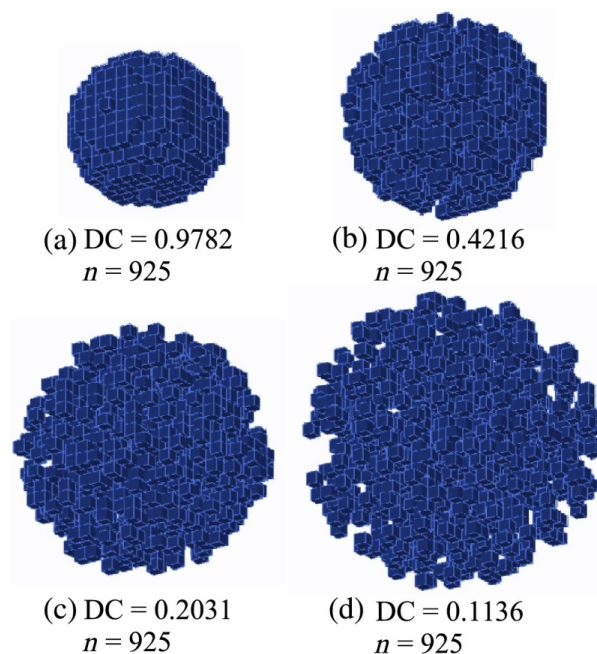


Figura 1.5: Ejemplo de la CD tridimensional donde se observa reducción gradual a medida que se expande el objeto [24].

1.3.2. Tortuosidad Discreta

Bribiesca (2021), define Tortuosidad (T) como una propiedad intrínseca que poseen las superficies curvas y permite calcular las deformaciones en diferentes objetos, obteniendo así el grado de giros o desvíos de una superficie [25].

Su aplicación en enfermedades como la hipertensión y vasculopatías han sido de mucha utilidad para cuantificar los cambios morfológicos en los vasos sanguíneos, por lo que es considerada una herramienta útil para cuantificar las deformaciones en las estructuras cerebrales causadas por problemas de desarrollo asociado a desnutrición [26].

En aplicación a la neuroimagen, Bárbara et. al (2020) en su estudio utilizó esta métrica como herramienta de detección temprana de EA. Su estudio se basó en una comparativa de 3 grupos de sujetos: 40 sujetos control, 40 sujetos con DCL y 40 sujetos con EA. El principal aporte de este estudio fue incorporar T como parámetro morfológico, concluyendo que la T fue sensible a los cambios anatómicos que aparecen en la sustancia gris y blanca al igual que en los lóbulos temporal y parietal durante el deterioro cognitivo leve. Reportaron que T muestra una tendencia creciente, lo cual se atribuye a la erosión en las estructuras cerebrales y aumento en la curvatura de las circunvoluciones corticales debido al progreso de la EA [26].

1.3.3. Volumen Normalizado

El volumen es una de las características inherentes utilizadas para describir un objeto 3D. Las representaciones volumétricas se utilizan para objetos sólidos rígidos a través de matrices de ocupación espacial. Los objetos discretizados se representan como una matriz 3D de voxeles en el caso de imágenes discretas. El volumen (V) corresponde a la suma de todos los vóxeles que componen el objeto 3D, donde el objeto está compuesto de n voxel y cada voxel tiene un volumen igual a uno [26].

1.3.4. Área de la superficie envolvente

Considerando el mismo objeto 3D compuesto por un número finito de n voxeles, el área de la superficie envolvente (A) corresponde a la suma de las áreas de los polígonos del plano externo de los vóxeles que forman las caras visibles del objeto 3D [26]. Véase figura 6.2).

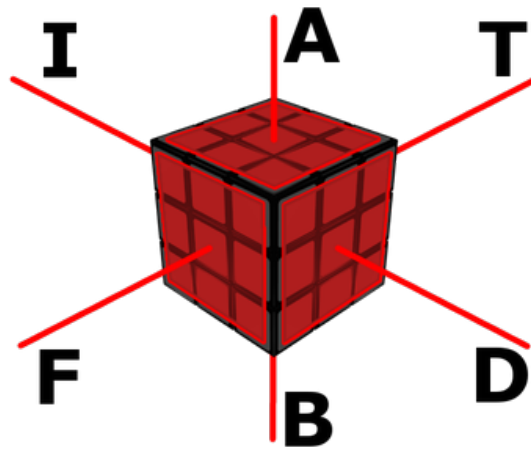


Figura 1.6: Representación gráfica del área envolvente en un objeto tridimensional. Considerando que cada cara externa del vóxel tiene valor de 1, se obtendría un área envolvente total de 54.

Capítulo 2

Planteamiento del problema

La desnutrición afecta a millones de infantes en el mundo, constituye un obstáculo que impide que los individuos e incluso las sociedades desarrollen todo su potencial, ya que la falta de alimentos en edades tempranas no sólo produce serias alteraciones en el desarrollo físico sino que genera alteraciones estructurales y funcionales al SNC. Se sabe con certeza que la vulnerabilidad del SNC a la desnutrición es mayor durante la fase de crecimiento rápido del cerebro y que este período corresponde al último trimestre de desarrollo prenatal y los primeros 24 meses de vida posnatal.

En los infantes afectados de desnutrición se han descrito alteraciones anatómicas, funcionales y neurorradiológicas en el SNC. Estos cambios se manifiestan clínicamente con retraso del desarrollo psicomotor, deficiencias intelectuales y trastornos del aprendizaje, reducciones en el perímetro cefálico y atrofias corticales en imágenes de resonancia magnética craneales. En combinación con los efectos directos de la desnutrición está el factor ambiental, que en la mayoría de los infantes del mundo en desarrollo es de una gran deprivación emocional; al ejercer su efecto asociado al de la desnutrición, ocasionará daño al SNC, lo que causará déficit intelectual, con sus consecuencias en el aprendizaje.

Por otra parte, las investigaciones realizadas, tanto en experimentación animal, como en el cerebro de lactantes fallecidos por desnutrición grave, demostraban importantes alteraciones en las estructuras de las neuronas y en un menor número de conexiones interneuronales. Todo ello se acompañaba de diversas alteraciones bioquímicas, neurofisiológicas, metabólicas y bioeléctricas del tejido cerebral, que finalmente se traducían en menor rendimiento de las capacidades intelectuales.

En los últimos años se han realizado investigaciones de neuroimagen que expliquen de manera médica las causas del porqué los infantes con desnutrición presentan deficiencias en el desarrollo cerebral, pero no se ha cuantificado la afectación que genera una lesión cerebral

por desnutrición con el paso de la edad del infante.

Hasta nuestro conocimiento, las métricas morfológicas que se proponen en este trabajo se han planteado actualmente para el estudio de enfermedades neurodegenerativas como EA, vasculopatías e hipertensión para comprender el funcionamiento de estas y su relación con los cambios estructurales en el cerebro y los vasos sanguíneos.

Además, no hay análisis de sujetos individuales basados en métricas para el estudio de la desnutrición en el cerebro, por lo que se busca comparar estos resultados que describan de manera cuantitativa los cambios morfológicos que existen en las subestructuras cerebrales durante la desnutrición infantil.

Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio que relacione las métricas en desnutrición lo cual lo hace relevante ya que ayudaría en la detección de anomalías, comprender el comportamiento de la desnutrición y visualizar el avance de los cambios patológicos que pueden surgir ante la carencia de los macro y micronutrientes que requiere el infante para su desarrollo físico y cognitivo. Esto contribuiría a obtener un mejor entendimiento en la relación de las alteraciones subestructurales y disfunción cognitiva del infante, ofreciendo resultados de alto valor clínico para el seguimiento de la enfermedad en el infante.

Capítulo 3

Justificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay 178 millones de infantes desnutridos en todo el mundo. Cada año, la desnutrición es responsable de entre 3,5 y 5 millones de muertes de infantes menores de cinco años. Estas cifras son muy preocupantes y por lo que pone en grandes desafíos y problemas a la salud pública a nivel mundial. Especialmente con la población infantil [1].

52 millones de infantes menores de 5 años presentan emaciación, 17 millones padecen emaciación grave, y 155 millones sufren retraso del crecimiento, mientras que 41 millones tienen sobrepeso o son obesos [1].

Alrededor del 45 % de las muertes de menores de 5 años tienen que ver con la desnutrición y en su mayoría se registran en los países de ingresos bajos y medianos [1].

En Latinoamérica 4,2 millones de infantes menores de 5 años presenta deficiencias de talla y peso, con impactos negativos futuros tanto en salud física y mental, como así también en la capacidad de aprendizaje y productividad laboral que culminan en un ciclo vicioso de desnutrición y pobreza por que disminuye las posibilidades de la persona de tener una mejor calidad de vida [3].

El aumento de la prevalencia de la desnutrición continúa siendo uno de los más serios problemas de salud pública y bienestar social de los países de la región. Los múltiples factores causantes de esta situación y la complejidad de las acciones necesarias para extinguir la exigen un esfuerzo deliberado y específico en este campo, para evitar más muertes de infantes con desnutrición y minimizar las secuelas irreparables que afectan su calidad de vida en la edad adulta [3].

En México, 1 de cada 8 infantes menores de 5 años presentan una talla baja (moderada o severa) para su edad [27].

A pesar de que se tienen establecidos para el 2030 unos objetivos de desarrollo sostenible

que están relacionados con este tema (fin de la pobreza, erradicación del hambre, salud y bienestar), las estimaciones mundiales y regionales de la malnutrición infantil de UNICEF, OMS y Banco Mundial de 1990 a 2017 revelan que todavía estamos lejos de un mundo sin desnutrición [28].

A nivel local no se tiene evidencia de investigaciones estadísticas relacionadas con el efecto de la malnutrición en los procesos cognitivos y daño en las estructuras cerebrales, por lo que se resalta la importancia de este trabajo, el cual podría obtener resultados positivos ayudando con una mejor comprensión de la enfermedad desde un punto de vista neuroimagenológico, aplicando herramientas de procesamiento de imágenes para estimar datos que sean de utilidad diagnóstica.

Capítulo 4

Hipótesis

Existen cambios en las subestructuras cerebrales relacionados con la desnutrición que pueden ser cuantificables mediante el uso de métricas morfológicas en imágenes de resonancia magnética.

Capítulo 5

Objetivos

5.1. Objetivo general

Comparar los cambios morfológicos en subestructuras cerebrales mediante Imágenes de Resonancia Magnética en un grupo de infantes control y con precedentes de desnutrición.

5.2. Objetivos específicos

- Segmentar subestructuras cerebrales un conjunto de IRMs para un grupo de infantes control y con precedentes de desnutrición.
- Medir mediante indicadores de forma (compacidad discreta, tortuosidad, volumen y área envolvente) las subestructuras cerebrales segmentadas.
- Comparar estadísticamente entre el grupo de infantes control y con precedentes de desnutrición mediante los indicadores de forma previamente obtenidos.

Capítulo 6

Metodología

El desarrollo del presente trabajo se realizó en 4 distintas etapas. La primer etapa consistió en la organización del banco de imágenes cerebrales, la segunda en la segmentación de las estructuras cerebrales, la tercera en la medición de indicadores y la cuarta y en la última se realizo el análisis estadístico indicadores morfológicos mencionados en los apartados previos.

El flujo de cada una de las etapas realizadas se ilustra en el siguiente diagrama:



Figura 6.1: Diagrama de metodología

6.1. Organización del banco de imágenes

En esta primera parte se contó con una base de datos de acceso cerrado de imágenes cerebrales obtenidos por Resonancia Magnética estructural correspondientes a infantes de 6 a 8 años de edad, de los cuales 12 padecieron desnutrición de alto riesgo en los primeros

años de vida y 12 tuvieron una nutrición normal. Con esta muestra se conformó el grupo de desnutrición (DESN) y grupo control (CN) respectivamente. Las imágenes médicas incluidas en el estudio pertenecen al Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología de la UNAM, el cual es una academia enfocada en el estudio de los procesos cognoscitivos a través del estudio y detección de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o Alzheimer [29].

Todas las imágenes fueron adquiridas usando un equipo 3.0 Tesla Achieva MRI (Philips Medical System, Eindhoven, Holanda). Se adquirió una imagen de alta resolución T1-3D. La adquisición de la T1-3D consistió en una secuencia Fast Field-Echo con TR/TE= 8/3.7ms, FOV 256X256 mm² y una matriz de reconstrucción de 256X256, resultando en una resolución isométrica de 1x1x1 mm³ (véase Figura 7.2).

Estas imágenes fueron previamente diagnosticadas por un médico especialista, en donde el infante ya contaba con un antecedente clínico de desnutrición y que fue candidato para realizarse un estudio de IMR. Al igual que con el grupo control, se determinó mediante expediente clínico que presentara un buen estado de salud para ser candidato a la toma de IRM.

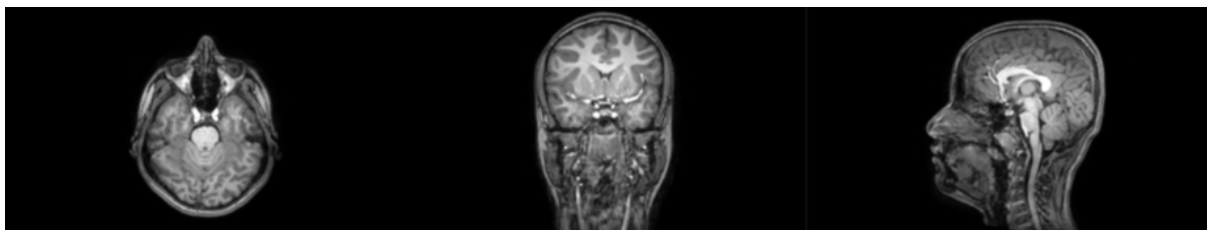


Figura 6.2: Imagen de Resonancia magnética de la base datos, se puede observar el estudio en sus 3 planos axial, coronal y sagital.

6.2. Segmentación de estructuras cerebrales

Para la etapa de segmentación, primeramente se transfirieron las imágenes a un servidor del Laboratorio Universitario de Computo de Alto Rendimiento (LUCAR) del instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y Sistemas (IIMAS) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). LUCAR provee la infraestructura necesaria para el análisis, estudio y uso de cómputo de alto rendimiento para resolver problemas de alta complejidad numérica, cuenta con 6 servidores con cuatro procesadores y 12 núcleos con 128 GB en RAM cada uno y 8 TB de almacenamiento, un servidor de 24 núcleos con 128 GB en RAM y 4 TB de almacenamiento, y el resto cuentan con procesadores doble quad core, simple six core

y simple quad core, con una memoria que va de los 6 GB a los 32 GB en RAM y 500 GB de almacenamiento en disco [30].

Las imágenes fueron procesadas con el programa FreeSurfer, versión 6.0, con el cual cuenta el servidor. FreeSurfer es un paquete de software de imágenes cerebrales desarrollado por el Laboratorio de Neuroimagen Computacional del Centro de Imágenes Biomédicas Athinoula A. Martinos, para el análisis y visualización de neuroimágenes estructurales. Cuenta con una serie de herramientas que permiten la extracción del cráneo y segmentación de la materia gris-blanca, reconstrucción de la superficie cortical, etiquetado de las superficies corticales y análisis estadístico [31].

Con la ayuda de este software se obtuvo la segmentación de cada una de las subestructuras corticales de las imágenes cerebrales a través de la extracción de tejido extracraneal, al igual que el preprocesamiento que permita una mejor manipulación de los estudios. Se realizó una alineación rígida como traslación, rotación y escalamiento y a su vez se hizo una eliminación de ruido para que no sea confundido con alguna alteración existente. (véase Figura 6.3).



Figura 6.3: Imagen de Resonancia Magnética procesada con FreeSurfer.

El etiquetado de las regiones de interés se realizó con base al Atlas Desikan-Killiany. Se segmentaron un total de 28 estructuras subcorticales y 66 regiones corticales. La lista completa de todas las estructuras segmentadas se muestra en el cuadro 6.1.

Cuadro 6.1: Subestructuras cerebrales segmentadas mediante el Atlas Desikan-Killiany

Región	ID	Nombre de la etiqueta				
Regiones subcorticales	1	Ventrículo lateral izquierdo	10	4to. Ventrículo	19	Cerebelo derecho-materia blanca
	2	Ventrículo Izquierdo-Inferior-Lateral	11	Tallo cerebral	20	Cerebelo-Corteza derecho
	3	Cerebelo izquierdo-materia blanca	12	Hipocampo izquierdo	21	Derecho-Tálamo-Propio*
	4	Cerebelo-Corteza izquierdo	13	Amígdala izquierda	22	Derecha-Caudal
	5	Tálamo Izquierdo-Propio*	14	CSF	23	Derecho-Putamen
	6	Izquierda-Caudal	15	Área Accumbens izquierda	24	Pallidum derecho
	7	Izquierda-Putamen	16	Izquierda-VentralDC	25	Hipocampo derecho
	8	Izquierda-Pallidum	17	Ventrículo lateral derecho	26	Amígdala derecha
	9	3er-ventrículo	18	Ventrículo derecho-inferior-lateral	27	Área Accumbens derecha
				28	Derecha-VentralDC	
Regiones corticales	29	Corteza-hi-entorrinal	51	Corteza-hi-parietal superior	73	Corteza-hd-caudal medio frontal
	30	Corteza-hi-parahipocampal	52	Corteza-hi-parietal inferior	74	Corteza-hd-pars opercularis
	31	Corteza-hi-polo temporal	53	Corteza-hi-precuneus	75	Corteza-hd-pars triangularis
	32	Corteza-hi-fusiforme	54	Corteza-hi-lingual	76	Corteza-hd-pars orbitalis
	33	Corteza-hi-superior temporal	55	Corteza-hi-pericalcarina	77	Corteza-hd-orbitofrontal lateral
	34	Corteza-hi-medio temporal	56	Corteza-hi-cuneus	78	Corteza-hd-orbitofrontal medial
	35	Corteza-hi-inferior temporal	57	Corteza-hi-lateral occipital	79	Corteza-hd-polo frontal
	36	Corteza-hi-transversal temporal	58	Corteza-hi-cingulado anterior rostral	80	Corteza-hd-precentral
	37	Corteza-hi-bankssts	59	Corteza-hi-cingulado anterior caudal	81	Corteza-hd-paracentral
	38	Corteza-hi-superior frontal	60	Corteza-hi-cingulado posterior	82	Corteza-hd-post central
	39	Corteza-hi-frontal medio rostral	61	Corteza-hi-istmo cingulado	83	Corteza-hd-supramarginal
	40	Corteza-hi-caudal medio frontal	62	Corteza-hd-entorrinal	84	Corteza-hd-parietal superior
	41	Corteza-hi-pars opercularis	63	Corteza-hd-parahipocampal	85	Corteza-hd-parietal inferior
	42	Corteza-hi-pars triangularis	64	Corteza-hd-polo temporal	86	Corteza-hd-precuneus
	43	Corteza-hi-pars orbitalis	65	Corteza-hd-fusiforme	87	Corteza-hd-lingual
	44	Corteza-hi-orbitofrontal lateral	66	Corteza-hd-temporal superior	88	Corteza-hd-pericalcarina
	45	Corteza-hi-orbitofrontal medial	67	Corteza-hd-temporal medio	89	Corteza-hd-cuneus
	46	Corteza-hi-polo frontal	68	Corteza-hd-inferior temporal	90	Corteza-hd-occipital lateral
	47	Corteza-hi-precentral	69	Corteza-hd-temporal transversal	91	Corteza-hd-cingulado anterior rostral
	48	Corteza-hi-paracentral	70	Corteza-hd-bankssts	92	Corteza-hd-cingulado anterior caudal
	49	Corteza-hi-postcentral	71	Corteza-hd-frontal superior	93	Corteza-hd-cingulado posterior
	50	Corteza-hi-supramarginal	72	Corteza-hd-frontal medio rostral	94	Corteza-hd-istmo cingulado

CSF: Líquido cefalorraquídeo;hi: hemisferio izquierdo; hd: hemisferio derecho.

6.3. Medición de indicadores

En esta etapa se ocuparon las subestructuras cerebrales segmentadas para realizar comparaciones morfológicas a través de 4 distintas métricas: área de superficie envolvente, volumen, compacidad discreta y tortuosidad discreta; las cuales se obtuvieron con ayuda de un algoritmo utilizado en investigaciones pasadas. Este algoritmo se diseñó para extraer de manera cuantitativa y ordenada los datos de cada paciente incluidos en su archivo de estudio previamente segmentado, leyendo el estudio de imagen como una matriz 3D que filtra los segmentos definidos por el atlas de FreeSurfer y calculando las métricas de interés. Posteriormente, obtenidas las métricas se guardaron en una base de datos de excel para determinar si existía una similitud entre ellas o si existieron cambios entre los sujetos control y con desnutrición.

6.3.1. Volumen

El volumen se calculó de manera práctica mediante la sumatoria de vóxeles pertenecientes a las regiones de interés. La normalización de todos los volúmenes se calculó dividiendo

el número total de vóxeles de cada subestructura sobre el volumen intracraneal, el cual se obtuvo de la suma de los vóxeles correspondientes a la materia blanca, gris y el líquido cefalorraquídeo.

6.3.2. Área envolvente

Corresponde a la suma de todas las áreas de las caras planas externas de los vóxeles que forman las caras visibles del objeto sólido, se da mediante la siguiente ecuación:

$$A = 6an - 2A_c \quad (6.1)$$

donde A_c es el área de superficie de contacto, a es el área de la cara de un voxel (en este caso a es igual uno, lo que significa que todos los lados de los voxels son un valor unitario), y n es igual 6 en la Ecuación 6.1 debido a que indica el número de caras del vóxel, que en este caso es un cubo.

6.3.3. Tortuosidad Discreta

La tortuosidad discreta permitió determinar la deformación de las estructuras cerebrales afectadas por la desnutrición. Esta métrica relaciona las 3 áreas de superficie primordiales en los objetos tridimensionales compuestos por vóxeles, que son:

Área de superficie envolvente (A), mencionada previamente.

Área de superficie de contacto (A_c): corresponde a la superficie en la que dos compuestos entran en contacto entre ellos mismos.

Área de superficie total (A_t): representa la suma de todas las áreas de superficie de las caras de todos los vóxeles del objeto sólido.

La medida de tortuosidad discreta se encuentra normalizada en un rango de 0 a 1, que representan el nivel mínimo y máximo de deformación en un objeto tridimensional. Se obtiene a través de la siguiente ecuación [25]:

$$\tau = \frac{A - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} \quad (6.2)$$

En donde:

- **Área mínima de la superficie envolvente:** El área mínima de la superficie envolvente A_{min} para de un sólido compuesto por n vóxeles conectados por sus caras se define por:

$$A_{min} = 6(\sqrt[3]{n})^2 \quad (6.3)$$

- **Área máxima de la superficie envolvente:** El área máxima de la superficie envolvente A_{max} para un sólido compuesto por n vóxeles conectados a la cara se define por:

$$A_{max} = 4n + 2 \quad (6.4)$$

- **Área total de la superficie:** El área superficial total A_t se representa mediante la siguiente ecuación:

$$A_t = 6an \quad (6.5)$$

donde a es el área de una cara de un vóxel y se considera igual a 1.

6.3.4. Compacidad Discreta

La CD varía en un rango de cero, donde corresponde a una compacidad nula, y uno, donde los vóxeles están completamente compactos [26]. Esta métrica fue de utilidad para relacionar el valor obtenido con la cantidad de tejido que puede contener las subestructuras cerebrales. Es una medida robusta porque depende más del interior del objeto que de sus características externas. Se expresa como: $(\text{área})^3 / (\text{volumen})^2$, relaciona el número de vóxeles (n) y el área circundante (A), matemáticamente se define de acuerdo a la siguiente ecuación [24]:

$$CD = \frac{n - (A/C)}{n - \sqrt[3]{n^2}} \quad (6.6)$$

6.4. Análisis Estadístico

Una vez procesados todos los datos y recopilados en una hoja de datos, se procedió con el análisis estadístico de las métricas obtenidas en las subestructuras cerebrales y así observar la tendencia de los datos cuantitativos.

El programa utilizado para realizar los cálculos estadísticos fue Matlab, debido a su facilidad para realizar operaciones matemáticas en hojas de datos.

Como primer paso fue determinar la forma en que se distribuían los datos de las muestras, por lo que se realizó una prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov con una p del 5%. La decisión de utilizar esta prueba fue porque los datos obtenidos son de carácter cuantitativo y porque se cuentan con las medidas (media, mediana, cuartiles y desviación estándar).

Posterior a ello se realizó una prueba de rangos con signos de Wilcoxon debido a que la primera prueba arrojó resultados que describieron a las muestras como no paramétricas. Esta

última prueba nos ayudó a determinar la relación que pueden haber en las características obtenidas entre los grupos de estudio, teniendo como significancia un valor de $p \leq 0.05$.

Capítulo 7

Resultados

En la Figura 7.1 se observa una representación de la segmentación de un sujeto con desnutrición. Las 94 subestructuras cerebrales segmentadas se presentan en diferentes colores con base en el Atlas Desikan-Killiany.

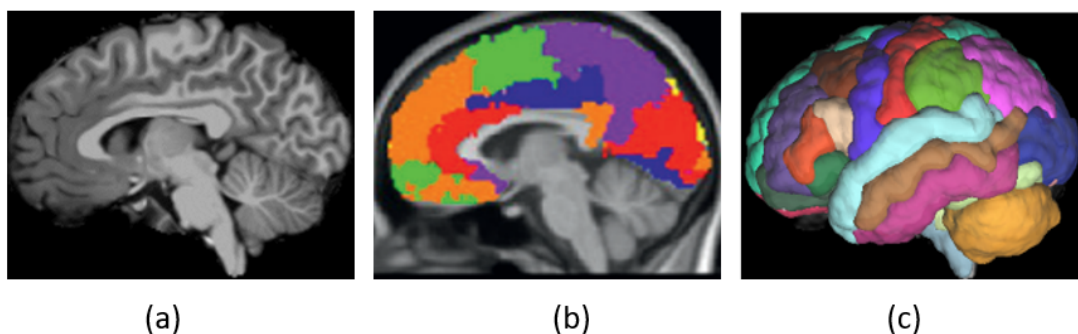


Figura 7.1: Segmentación de sujeto control, observándose a través de los colores las distintas regiones subcorticales en el plano sagital. Se observa en (a) el cerebro procesado y segmentado, (b) la segmentación por ROIs y (c) representación 3D con ayuda del Software Slicer3D.

Mediante el algoritmo de métricas morfológicas se obtuvieron las características necesarias para realizar comparaciones estructurales, dichos datos fueron almacenados en una hoja de datos con la respectiva etiqueta y relación que tiene con las regiones corticales y subcorticales. En el Cuadro 7.1 Se muestran las métricas que mostraron diferencia significativa en las subestructuras cerebrales de la región cortical del cerebro. Se observa en el cuadro que fueron un total de 40 datos que mostraron un nivel de significancia por debajo del 5% en sujetos control contra el grupo con desnutrición.

A su vez, en el Cuadro 7.2, se muestran las métricas que se obtuvieron en la región subcortical del cerebro. Como se mencionó anteriormente, para mostrar las principales

regiones con diferencia significativa, se estableció un nivel 5% entre los sujetos control contra el grupo desnutrición.

En la Figura 7.2 se muestran diagramas de cajas y bigotes de las estructuras con mayor diferencia entre las métricas analizadas en las tablas previas, esto para una mejor comprensión de la información obtenida. Estos datos fueron colocados en columnas, donde la primera representa el volumen, después el área y por último la compacidad y tortuosidad discreta.

Cuadro 7.1: Métricas obtenidas en las regiones corticales del cerebro. Se representan de la siguiente manera: V es volumen, A es área envolvente, CD es compacidad discreta y T es tortuosidad discreta. Si en algún área de los lóbulos presentaba diferencia significativa se cotejaba en la respectiva tabla.

ID	Regiones corticales			
Lóbulo Temporal				
31	Corteza-hi polo temporal		CD	T
34	Corteza-hi medio temporal	A		
Lóbulo Frontal				
39	Corteza-hi-frontal medio rostral	A	CD	T
72	Corteza-hd-frontal medio rostral	A	CD	T
41	Corteza-hi-pars opercularis	V	A	CD T
42	Corteza-hi-pars triangularis	V	A	
43	Corteza-hi-pars orbitalis	V	A	
44	Corteza-hi-orbitofrontal lateral	A		
77	Corteza-hd-orbitofrontal lateral	V	A	CD T
78	Corteza-hi-orbitofrontal medial		CD	T
47	Corteza-hi-precentral	A		
48	Corteza-hi-paracentra	A		
Lóbulo Parietal				
84	Corteza-hd-parietal superior	A		
86	Corteza-hd-precuneus	A		
Lóbulo Occipital				
88	Corteza-hd-pericalcarina		CD	T
89	Corteza-hd-cuneus		CD	T
57	Corteza-hi-occipital lateral	A		
90	Corteza-hd-occipital lateral	A	CD	T
Corteza Cingulada				
59	Corteza-hi-cingulado anterior caudal	V	A	
60	Corteza-hi-cingulado posterior	V	A	
TOTAL		6	16	9 9

hi: hemisferio izquierdo; hd: hemisferio derecho.

Cuadro 7.2: Métricas obtenidas en las regiones subcorticales del cerebro. Se representan de la siguiente manera: V es volumen, A es área envolvente, CD es compacidad discreta y T es tortuosidad discreta. Si en algún área de las regiones subcorticales presentaba diferencia significativa se cotejaba en la respectiva tabla.

ID	Regiones subcorticales				
3	Cerebelo izquierdo-materia blanca	V	A		
19	Cerebelo derecho-materia blanca		A		
4	Cerebelo-corteza izquierdo	V	A		
20	Corteza-cerebelo derecho	V	A		
5	Tálamo izquierdo-propio	V	A		
7	Izquierda-Putamen	V			
23	Derecha-Putamen	V			
10	4to. Ventrículo	V	A		
11	Tallo cerebral	V	A		
16	Izquierda-VentralDC	V	A	CD	T
28	Derecha-VentralDC	V	A		
4	Cerebelo-Corteza Izquierda	V	A		
6	Izquierda-Caudal	V			
22	Derecha-Caudal	V			
TOTAL		13	10	1	1

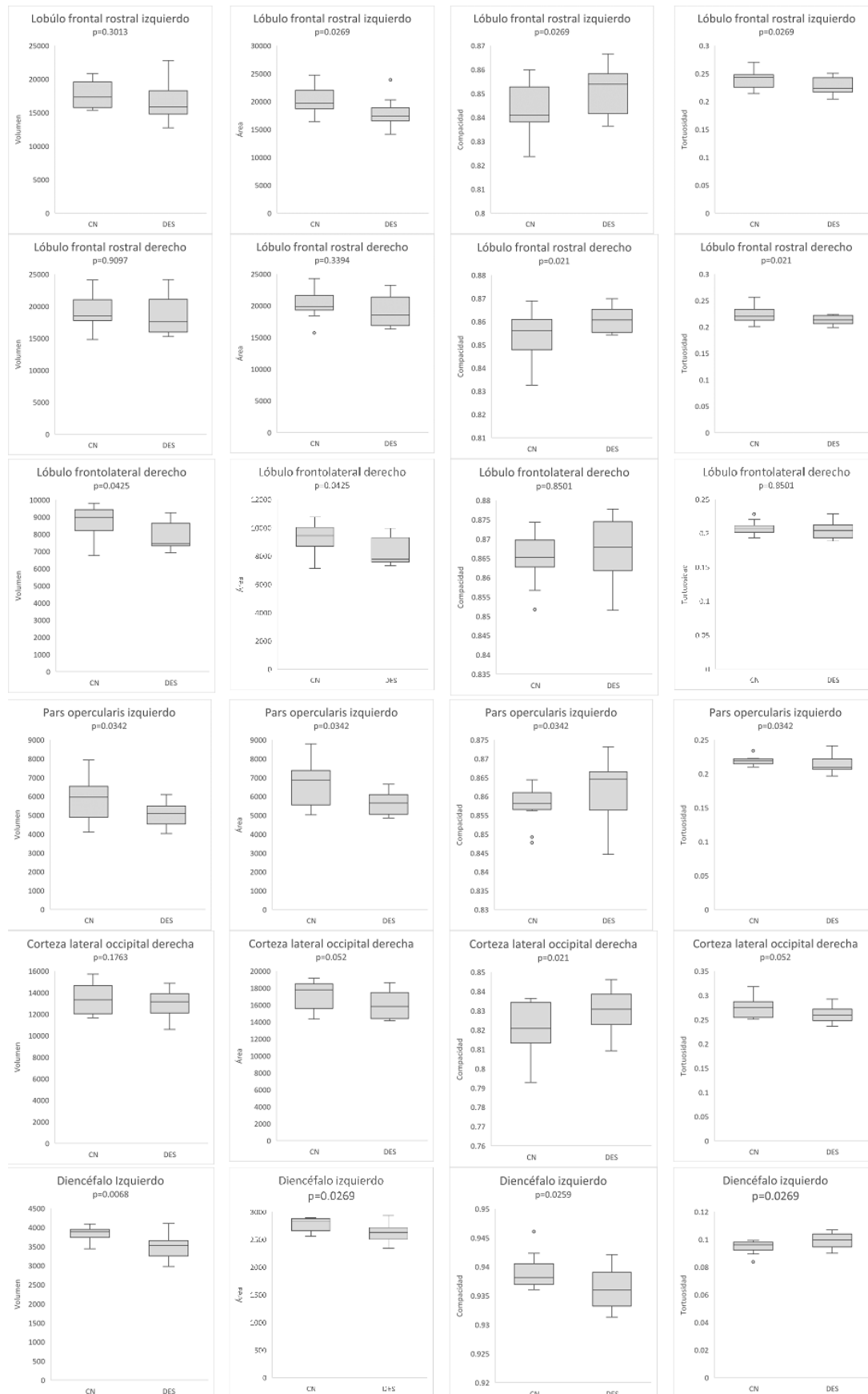


Figura 7.2: Diagrama de cajas y bigotes de las subestructuras con diferencias significativas, leyéndose de izquierda a derecha, de arriba hacia abajo: la estructura con las 4 métricas obtenidas a través de cierto nivel de significancia obtenido por los rangos con signo de Wilcoxon.

Capítulo 8

Discusión

Tal y como se muestran en los resultados, se obtuvieron un total de 65 datos significativos que representan las 4 métricas en las diversas subestructuras cerebrales. En el Cuadro 7.1 se observa que existieron valores p por debajo del nivel de significancia entre el grupo control y desnutrición, siendo el lóbulo frontal quien obtuvo mayor cotejo de datos, teniendo un total de 10 subestructuras cerebrales con cambios en términos de volumen, área envolvente, compacidad y tortuosidad discreta.

También se puede observar que en la mayoría de las estructuras la métrica que tuvo mayor número de diferencias significativas fue el área envolvente seguido del volumen y quedando por últimas la tortuosidad y compacidad discreta. Esto demuestra que la mayor diferencia de subestructuras entre los grupos de estudio radica en el tamaño cerebral, tal y como lo menciona Cornelio Nieto en su investigación [11].

A su vez, el lóbulo occipital fue la segunda región cortical que presentó mayor número de diferencias en área envolvente, compacidad y tortuosidad. Este lóbulo junto con el frontal son los que presentan mayor relación con lo citado por Levitsky donde menciona que estas zonas se encargan de las funciones cognitivas y visuales respectivamente [14, 21]. La desnutrición que padezca el infante puede estar relacionada negativamente con alteraciones como su crecimiento, la generación de atrofas cerebrales, pérdida de volumen y reducción del nivel intelectual del infante a largo plazo [15].

Además, se puede observar en el cuadro 7.2 que en las 14 regiones encontradas con relevancia significativa, fue el área y el volumen quienes presentaron mayor representación de las métricas. En cuestión de compacidad y tortuosidad discreta, se encontraron un total de 10 regiones con diferencia significativa, las cuales se encuentran directamente en la corteza cerebral. Se puede observar en la Figura 7.2 que dentro de las 6 subestructuras relevantes, la compacidad discreta presenta un valor mayor que la tortuosidad, lo que podría describir

una relación con la cantidad de tejido que pueda contener esta estructura y que a su vez, la tortuosidad pueda definir dentro del contexto alguna clase de deformación que se pueda generar a causa de la carencia de micronutrientes por desnutrición [24].

Los resultados obtenidos son consistentes con las alteraciones reportadas en las regiones cerebrales propuestas por otros autores como lo es la pérdida de volumen y distorsiones en las regiones corticales del cerebro [7][19]. Los resultados muestran cambios significativos a nivel morfológico que pueden ayudar a cuantificar el grado de deterioro que puede padecer un infante en desnutrición; desde su etapa neonatal hasta un rango de edad promedio de 6 a 8 años donde se pueda evaluar la evolución del paciente y a su vez ofrecer un tratamiento acorde a los requerimientos nutricionales y físicos para revertir alguna alteración en función de los receptores neurales del cerebro.

Capítulo 9

Conclusión

Se ha presentado un nuevo enfoque para el análisis y comparación de las alteraciones morfológicas de las subestructuras cerebrales entre un grupo control y un grupo con desnutrición.

El análisis estadístico presentado se basa en la cuantificación de subregiones cerebrales utilizando T1-IRM y la medición de cuatro métricas invariantes: volumen, área envolvente, compacidad discreta y tortuosidad discreta. Además, se aplicó la prueba de rangos de signos de wilcoxon para muestras no paramétricas, considerando un nivel de significancia de $p \leq 0.05$.

De las 96 regiones analizadas, 34 obtuvieron diferencia significativa entre el grupo control y grupo desnutrición, siendo la variable Volumen y Área la que presentó más cambio entre ellos (29% y 40% respectivamente), esto nos ayuda a relacionar las diferencias de tamaño que existen en el grupo desnutrición debido a los desequilibrios que existen en el cuerpo por la falta de nutrientes.

A nivel de compacidad y tortuosidad discreta, se encontró predominancia de diferencias significativas en las zonas corticales del cerebro. Además, se encuentran cambios de mayor nivel en los lóbulos frontal y occipital, que se encargan de las funciones cognitivas y visión respectivamente.

Al analizar los datos obtenidos en los cuadros 7.1 y 7.2 en sujetos de 6 a 8 años de edad sanos y con desnutrición se encuentra una disminución en forma, tamaño y nivel de deformación. Los resultados sustentan la hipótesis planteada, sin embargo, es necesario aumentar el número de sujetos analizados, evaluar más regiones de interés en el cerebro y agregar más métricas geométricas que puedan ayudar a evaluar de manera más precisa la alteración de alguna subestructura representativa.

En conclusión, los resultados sugieren que el enfoque propuesto puede ser útil para

extraer indicadores morfológicos cerebrales basados en análisis estadísticos, que pueden ser útiles en el estudio y diagnóstico imagenológico de la desnutrición infantil.

Capítulo 10

Recomendaciones

Antes de finalizar, se desea brindar algunas recomendaciones con base a los resultados y conclusiones que se llegaron en el presente estudio:

- Aumentar el número de sujetos a analizar para hacer un estudio más definido y que nos ayude a obtener mayor número de resultados que contribuyan a la diferenciación de subestructuras cerebrales acorde con las métricas de interés.
- Complementar estudios futuros con pruebas cognitivas y/o estudios socioeconómicos para tener una mejor comprensión del estado nutricional del infante en su entorno.
- Evaluar más regiones de interés en el cerebro, revisando la literatura sobre zonas donde la desnutrición puede afectar notablemente y que su cuantificación no se ha dado en las investigaciones.
- Ajustar el nivel de significancia para el análisis estadístico. Es posible que al acotar el margen de la p se pueda hallar de manera más precisa alguna región cerebral que represente un cambio morfológico entre el grupo control y el grupo con desnutrición.
- Analizar de manera gráfica los cambios morfológicos con ayuda de algún programa de visión 3D para revisar la forma y la alteración del cerebro.
- Entrenar un algoritmo computacional que permita recibir un sujeto aleatorio y pueda determinar dependiendo de las características a qué grupo pertenece.

Capítulo 11

Implicaciones Éticas

Para el desarrollo de esta investigación solo se utilizaron imágenes provenientes de la base de datos del Laboratorio de Neuropsicología de la UNAM. Los sujetos se consideraron clínicamente apropiados para una imagen de resonancia magnética estructural.

Se obtuvieron las aprobaciones de la Junta de Revisión Institucional (IRB)/Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM con el número de registro: INB-065 y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes en cada sitio de acuerdo con las normas de privacidad de los pacientes, y se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki.

Esta base de datos se utilizará únicamente con fines académicos y de investigación, por lo que no se pierde la confidencialidad del paciente porque no se cuenta con datos personales ni de identificación.

Capítulo 12

Organización

Este proyecto se realizó bajo la asesoría del Dr. en C. José Javier Reyes Lagos como asesor interno, y el Dr. Jorge Luis Pérez González como asesor externo. El asesor externo estuvo a cargo de guiar y supervisar el desarrollo del proyecto, mientras que el asesor interno estuvo a cargo de la supervisión tanto del proyecto como del documento.

Este proyecto es una colaboración entre la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México y el Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas (IIMAS) de la Universidad Nacional Autónoma de México, por lo que su desarrollo se llevó a cabo simultáneamente en ambos lugares, en las instalaciones de IIMAS y la Facultad de Medicina.

Capítulo 13

Referencias

1. OMS. Malnutrición. Organización Mundial de la Salud 2021. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> (accessed September 3, 2022).
2. Diaz Bach FR. Factores socioeconómicos y desnutrición de niños menores de cinco años, Puesto de salud Pisonaypata, Apurimac, 2017. Tesis de Licenciatura. Facultad de Enfermería. Universidad Inca Garcilaso de la Vega, 2018.
3. Cuellar Velázquez FD, Martínez MA. Evolución del estado nutricional en niños menores de 5 años beneficiarios de un programa alimentario, al ingreso, a los 3 y 6 meses de tratamiento que acuden al hospital distrital de la ciudad de Coronel Bogado. Tesis de Postgrado. Universidad Nacional de Itapúa, 2017.
4. Ravasco P, Anderson H, Mardones F. Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutrición Hospitalaria* 2010;25:57–66.
5. Benton D. *Lifetime Nutritional Influences on Cognition, Behaviour and Psychiatric Illness*. 1st Edition. USA: Woodhead Publishing; 2011.
6. Ashraf M. ES, Gihan M. B, Ahlam M. I. Cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI) Changes in Severely Malnourished Children before and after Treatment. *Life Science Journal* n.d.;9:738–42.
7. Cakir M, Senyuva S, Kul S, Sag E, Cansu A, Yucesan FB, et al. Neurocognitive functions in infants with malnutrition; relation with long-chain polyunsaturated fatty acids, micronutrients levels and magnetic resonance spectroscopy [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2023 Apr 30].
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416383/>

8. Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, Zosky GR, Whitehouse AJ, Zhu K, et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics*. 2015;135:e167–73.
9. Leiva Plaza B, Inzunza Brito N, Pérez Torrejón H, Castro Gloor V, Jansana Medina JM, Toro Díaz T, et al. Algunas consideraciones sobre el impacto de la desnutrición en el desarrollo cerebral, inteligencia y rendimiento escolar. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 2001;51:64–71.
10. Ramirez Restrepo LM. Desnutrición y cerebro. *archmed* 2009;9:183–92.
doi.org/10.30554/archmed.9.2.1317.2009
11. Chavez A, Martínez C, Soberanes B. The effect of malnutrition on human development. *Community-Based Longitudinal Nutrition and Health Studies* 1995.
<https://archive.unu.edu/unupress/food2/UIN09E/UIN09E0D>. (accessed September 3, 2022).
12. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J, Novoa López L. Repercusión de la nutrición en el neurodesarrollo y la salud neuropsiquiátrica de niños y adolescentes. *Revista Cubana de Pediatría* 2009;81:0–0.
13. Cornelio Nieto JO. Efectos de la desnutrición proteicoenergética en el sistema nervioso central del niño. *RevNeurol* 2007;44:S071. <https://doi.org/10.33588/rn.44S02.2006663>.
14. Levitsky DA, Strupp BJ. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns [Internet]. *American Institute of Nutrition*; 1995 [cited 2023 Mar 30]. doi: 10.1093/jn/125.suppl8.2212S
15. Monckeberg BF. *Nutrición, Medio Ambiente y Desarrollo Cerebral*. 2007. <http://www.pediatraaldia.cl>.
16. Morgane PJ, Austin-LaFrance R, Bronzino J, Tonkiss J, Díaz-Cintra S, Cintra L, et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993;17:91–128. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80234-9](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80234-9).
17. Aristizábal Gil SD, Echeverri Osorio A, Franco Salazar LJ, Gómez Giraldo DC. ESTIMACIÓN DEL EFECTO DE LA MALNUTRICIÓN EN LOS PROCESOS COGNITIVOS DE ATENCIÓN Y MEMORIA EN NIÑOS DE 6 A 10 AÑOS. Trabajo de Grado. Facultad de Ciencias Sociales. Universidad Católica de Oriente, 2018.

18. Guardia Serecigni J, Segura García L, Gonzalbo Cirac B. Aplicaciones de las técnicas de neuroimagen en las conductas adictivas. *Adicciones* 2000; 12:395.
19. Ulmer S, Backens M, Ahlhelm FJ. Basic principles and clinical applications of magnetic resonance spectroscopy in neuroradiology. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40:1–13. <https://doi.org/10.20882/adicciones.650>.
20. Imagen por Resonancia Magnética (IRM). National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering n.d. <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/imagen-por-resonancia-magnetica-irm> (accessed October 18, 2022).
21. Rivera DM, Puentes S, Caballero L. Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. *Univ Med* 2011;52:292–306. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed52-3.rmcs>.
22. Arana Fernández de Moya E. Demencias e imagen: lo básico. *Radiología* 2010;52:4–17. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2009.09.005>.
23. Chapa Davila J. Neuroimagen en Enfermedades Neurodegenerativas. *MSP Medicina y Salud Pública* 2018. <https://medicinaysaludpublica.com/noticias/general/neuroimagen-en-enfermedades-neurodegenerativas/1990> (accessed September 3, 2022).
24. Perez-Gonzalez JL, Yanez-Suarez O, Bribiesca E, Cosío FA, Jiménez JR, Medina-Bañuelos V. Description and classification of normal and pathological aging processes based on brain magnetic resonance imaging morphology measures. *J Med Imaging (Bellingham)* 2014;1:034002. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.1.3.034002>.
25. Bribiesca E. A Measure of Tortuosity for Enclosing Surfaces of Voxel-Based Objects. *SN COMPUT SCI* 2021;2:142. <https://doi.org/10.1007/s42979-021-00565-0>.
26. Morales EB, Suárez OY. Métricas Imagenológicas en Estructuras Cerebrales, como Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer n.d.:7.
27. UNICEF. Desnutrición infantil. UNICEF n.d. <https://www.unicef.org/mexico/desnutricion-infantil> (accessed November 16, 2022).
28. UNICEF. UNICEF y los Objetivos de Desarrollo Sostenible. UNICEF n.d. <https://www.unicef.org/es/unicef-y-los-objetivos-de-desarrollo-sostenible> (accessed November 16, 2022).

29. Ostrosky Shejet F. UNAM - DGAPA. Laboratorio de Neuropsicología n.d.
<https://dgapa.unam.mx/index.php/component/content/article?id=531:2010a04-ostrosky-shejet-feggy> (accessed November 16, 2022).
30. LabUNAM - LABORATORIO UNIVERSITARIO DE CÓMPUTO DE ALTO RENDIMIENTO n.d. <http://labunam.unam.mx/micrositios/LUCAR/index.php?il=MzE0> (accessed November 16, 2022).
31. FreeSurferWiki - Free Surfer Wiki n.d. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki> (accessed November 16, 2022).