

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

“Obtención de datos normativos del Índice del Cuerpo Calloso (ICC): fiabilidad interobservador y validez discriminante.”

Autores:

Arelys Aysha López Segura

Carmen Elisa Lucas Hernández

Tutores:

Montserrat González Platas

Carlos Emilio González Reimers

Servicios de Neurología y Medicina Interna
Complejo Universitario Hospitalario de Canarias

San Cristóbal de La Laguna, Mayo de 2018

ULL

Universidad
de La Laguna



Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.

SECCIÓN MEDICINA

Servicios de Neurología y Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

“Obtención de datos normativos del Índice del Cuerpo
Calloso (ICC): fiabilidad interobservador y validez
discriminante.”

Autores:

Arelys Aysha López Segura

DNI: 42231048N

Carmen Elisa Lucas Hernández

DNI: 43380010D

Tutores:

Montserrat González Platas

Carlos Emilio González Reimers

San Cristóbal de La Laguna, Mayo de 2018.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
Efectos de la edad y sexo en el CC	9
Patología neurológica	11
Esclerosis múltiple.....	11
Enfermedad de Alzheimer (EA).....	14
Epilepsia y trastornos psiquiátricos	14
Dislexia	15
Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)	15
Patología con alteración de la mielina.	15
Patología tóxica	16
Alcohol.....	16
Drogas	17
Patología isquémico-hemorrágica	17
Patología traumática	18
Patología infecciosa	18
Patología metabólica	18
Patología tumoral	19
Técnicas de imagen para evaluar CC	19
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	21
Consideraciones éticas	21
Formación en técnicas de evaluación del CC	22
Variables	23
Procedimiento:	23
Manejo de datos:	24
Análisis de datos:	25
Relevancia del proyecto:	25
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	33
¿QUÉ HE APRENDIDO?	33
BIBLIOGRAFÍA	34
Anexo I: Consentimiento Informado	38
Anexo 2: Conformidad para la presentación de la memoria y defensa	40

RESUMEN

Introducción: El *cuerpo calloso* (CC) es el mayor haz de fibras que conecta los dos hemisferios cerebrales por partes no simétricas de la corteza, e interconecta un gran número de áreas corticales de cada hemisferio. Existe una correlación entre el ICC (Índice de CC) y medidas cognitivas de fluidez verbal, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. El CC comienza a perder grosor y tamaño de forma gradual a partir de la cuarta década de la vida, afectando principalmente a regiones anteriores. La atrofia del CC podría llegar a ser un importante marcador en procesos patológicos irreversibles como en la Esquizofrenia, Alzheimer, Demencia de Huntington o Esclerosis Múltiple

Objetivos: Proporcionar datos normativos en población sana del ICC y su estratificación por edad y sexo. Estimar la fiabilidad inter-observador del ICC y de las medidas del CC. Calcular la validez discriminante del ICC.

Material y métodos: Se incluirán sujetos que se estratificarán en 5 grupos de edad. Todos los participantes deberán cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión distribuidos por edad y género. Analizaremos imágenes de RM cerebral en corte sagital-medial (secuencia T1) trazando la línea recta de mayor diámetro anteroposterior del CC y una línea perpendicular a la línea media, obteniendo así una longitud total del CC.

Resultados: No existe influencia de la variable sexo en las medidas del CC. A medida que se incrementa la edad aumentan las diferencias en cuanto a los parámetros del CC si comparamos el grupo de sanos con el de pacientes con Esclerosis múltiple. El ICC discrimina entre sanos y pacientes.

ABSTRACT

Introduction: The corpus callosum (CC) is the largest set of fibers that connects the two cerebral hemispheres with non-symmetrical parts of the cortex and interconnects a large number of cortical areas of each hemisphere. There is a correlation between the CCI (CC index) and the cognitive measures of verbal fluency, processing speed and working memory. The CC begins to lose thickness and size gradually from the fourth decade of life, mainly affecting previous regions. CC atrophy could become an important marker in irreversible pathological processes such as schizophrenia, Alzheimer's, Huntington's dementia or multiple sclerosis.

Objectives: To provide normative data on the healthy population of the CCI and its stratification by age and sex. Estimate the inter-observer reliability of the JRC and CC measures. Calculate the discriminant validity of the CCI.

Material and methods: The topics that will be stratified in 10 age groups will be included. All participants must meet all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria distributed by age and sex. We will analyze brain MRI images in the medial sagittal section (T1 sequence), drawing the straight line with the largest anteroposterior diameter of the CC and a line perpendicular to the midline, thus obtaining a total length of the CC.

Results: There is no influence of the sex variable on the CC measures. A measure that increases the age increases the differences in terms of the parameters of the CC if we compare the group of healthy with that of the patients with multiple sclerosis. The ICC discriminates between healthy and patients.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo calloso (CC) se encuentra en la comisura central del cerebro, está formado por tractos de sustancia blanca (SB) que conectan el hemisferio cerebral izquierdo y derecho. Lo componen aproximadamente 200 millones de fibras nerviosas intensamente mielinizadas que forman proyecciones homotópicas o heterotópicas que establecen conexión con las neuronas contralaterales en el mismo plano anatómico. Durante la infancia, el cuerpo calloso se expande rápidamente debido al aumento del número de axones, el diámetro de los mismos y su mielinización. Característicamente a pesar de que su desarrollo se completa a los 4 años, éste crece hasta la segunda década de la vida a un ritmo mucho más lento. (Goldstein y cols, 2017)

Esta estructura neurológica inicia su desarrollo entre las semanas 12 a la 13 de gestación, de esta forma, las fibras nerviosas comienzan a cruzar la línea media, dando lugar a conexiones que posteriormente formarán el cuerpo calloso. En la semana 18, los cuatro componentes del cuerpo calloso son visibles mediante ecografía transvaginal. Existe cierto debate sobre la dirección anatómica en la que progresa el desarrollo, algunos datos respaldan la hipótesis de que el cuerpo calloso se desarrolla en dirección cráneo/caudal, mientras que otros autores defienden el patrón de desarrollo opuesto. Curiosamente, el cuerpo calloso está presente en todos los primates y evolucionó junto con la neocorteza. (Goldstein,y cols 2017)

Anatómicamente el cuerpo calloso está compuesto por cuatro fracciones: porción anterior refleja (**rostrum**), extremo bulbar anterior (**rodilla**), extremo redondeado posterior (**esplenio**) y el **cuerpo** que se encuentra entre la rodilla y esplenio, siendo cada uno de ellos responsable de conectar distintas áreas de la corteza cerebral (Yaldizli y cols, 2011). Por otro lado, encontramos el istmo, que hace referencia a la estrecha región existente entre el cuerpo y el esplenio en la cara posterior del CC. Debido a su ubicación anatómica, el cuerpo calloso está fuertemente relacionado con el fórnix y los ventrículos laterales (Goldstein y cols, 2017). El CC representa el borde anterior, superior y posterior del tabique o septum pellucidum, que junto con el fórnix separan los ventrículos laterales entre sí. El fórnix en sí mismo forma el borde inferior del tabique. El septum, que consiste en las fibras del cuerpo y del esplenio, se extiende a través del cuerpo y la parte posteroinferior de los ventrículos. En la actualidad podemos mapear fácilmente el trayecto de las fibras del CC con el uso de resonancia magnética

con tensor de difusión (DTI- RM), que permite una visualización 3D virtual de la sustancia blanca. (Fitsiori y cols, 2011)

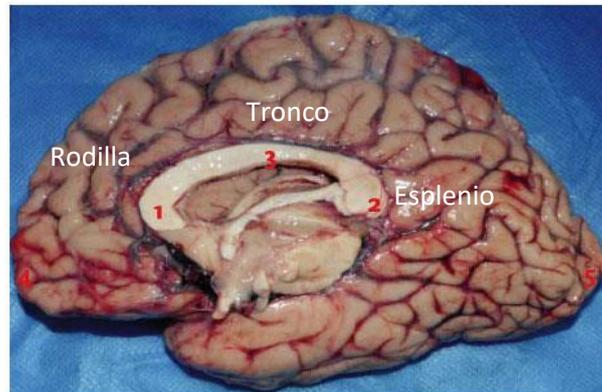


Figura 1.

Las fibras de cada una de las porciones del CC siguen un recorrido bien definido, en el caso de las que componen la rodilla se entrecruzan y dan lugar al fórceps menor, que establece conexión entre las regiones de las cortezas frontales. Las fibras del esplenio por su parte, se mueven posteriormente y constituyen el fórceps principal, estableciendo un nexo entre los lóbulos occipitales. Las fibras del cuerpo forman la corona radiata, así como otras grandes vías de sustancia blanca mielinizadas a medida que se mueven transversalmente a través de la corteza cerebral. Finalmente, las regiones orbitales de los lóbulos frontales se conectan a través de las fibras del rostrum. Los axones que forman el CC surgen principalmente de las neuronas de las capas neocorticales II / III, V y VI. (Goldstein y cols, 2017)

En lo referente a la irrigación, la arteria carótida interna aporta la mayor parte del flujo arterial al cuerpo calloso, específicamente a través de la arteria pericallosa (una rama de la arteria cerebral anterior). El esplenio es la excepción ya que recibe aporte vascular del sistema vertebrobasilar. Las ramas terminales y coroideas de la arteria cerebral posterior irrigan al esplenio. El drenaje venoso se produce a través de la vena cingular callosa y en última instancia, gracias a las venas cerebrales internas. (Goldstein y cols, 2017)

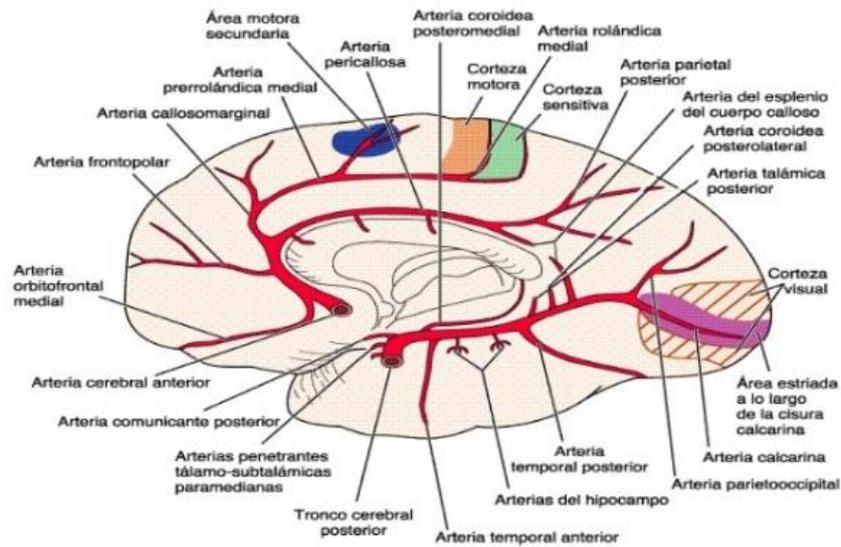


Figura 2.

La principal función del CC es integrar y transferir la información procedente de ambos hemisferios cerebrales para que tenga lugar el procesamiento de señales cognitivas, sensoriales y motoras. (Kershner y cols, 2016) El hemisferio izquierdo suele estar involucrado en el procesamiento del habla y el lenguaje, mientras que el hemisferio derecho se especializa en el procesamiento visual y espacial y el reconocimiento facial. (Kazi y cols, 2013) El cuerpo calloso parece estar organizado topográficamente, lo que explicaría que estuviese involucrado en la transmisión de información visual, auditiva y somatosensorial en su porción posterior, y el procesamiento cognitivo en la anterior. Existe evidencia de que las fibras anteriores del CC transfieren información motriz entre los lóbulos frontales, y las fibras posteriores están involucradas en el procesamiento de las señales somatosensoriales (parte posterior del cuerpo medio), auditiva (istmo) y visual (esplenio) al conectar los lóbulos parietales, temporales y occipitales. (Kershner y cols, 2016)

A medida que el cerebro madura y se desarrolla la sustancia blanca, el cuerpo calloso parece jugar un papel crucial en la precisión de los movimientos motores y las funciones cognitivas (Goldstein y cols, 2017). Algunos estudios sugieren que un cuerpo calloso intacto en la edad adulta contribuye significativamente a la eficiente función ejecutiva y el mantenimiento de habilidades cognitivas complejas. (Hinkley y cols, 2013)

El CC es además la estructura principal que coordina el procesamiento excitatorio e inhibitorio izquierda/derecha entre los hemisferios. Las fibras del CC emergen de las células piramidales corticales, estas son en gran medida glutamatérgicas y desempeñan

un papel excitador del sistema nervioso, aunque también se sabe que actúan a través de neuronas inhibitorias mediadas por GABA, por lo tanto, el efecto final de la actividad callosa en el hemisferio contralateral puede ser excitatorio o inhibitorio. (Hinkley y cols, 2016)

Actualmente existen dos teorías que abren el debate sobre el posible papel de las fibras transhemisféricas del cuerpo calloso. La primera defiende que el objetivo principal del CC es transmitir la información entre hemisferios favoreciendo de esta manera un adecuado procesamiento del mismo en las distintas áreas de los hemisferios cerebrales. En contra, otro estudio propuso que la función de esta estructura es transmitir la información a través de los campos corticales para suprimir un área mientras el hemisferio contralateral está activo. Hay estudios que demuestran que la ausencia de cuerpo calloso conduce a una incapacidad o limitación del hemisferio izquierdo para suprimir la actividad en áreas del lenguaje homotópico del hemisferio derecho. En 2016 se estableció que la lateralización del lenguaje del hemisferio izquierdo está asociada con el desarrollo normal del cuerpo calloso, lo que permitió evidenciar que las deficiencias lingüísticas en aquellos que carecen de CC se asocian con profundos incrementos de la actividad en el hemisferio derecho. (Hinkley y cols, 2016)

Existen diversas patologías que pueden afectar el cuerpo calloso y su apariencia en la resonancia magnética (RM). Las patologías del cuerpo calloso dan como resultado síntomas típicos de descoordinación interhemisférica. (Kazi y cols, 2013)

Efectos de la edad y sexo en el CC

Existen estudios que han mostrado cambios estructurales en el cuerpo calloso a lo largo de la infancia y edades tempranas, así como diferencias sexuales en varias subregiones del mismo, además de la presencia de anomalías morfométricas y diferencias sexuales del CC en diversos trastornos neuropsiquiátricos. (Prendergast y cols, 2015)

El desarrollo del cuerpo calloso ha sido examinado mediante la utilización de autopsias, microscopios de luz, imágenes por RM, DTI-RM, imágenes ecográficas craneales, ecografías transvaginales, etc. Un estudio DTI-RM de neonatos ha demostrado que la difusividad media (DM-RM) del genu disminuye significativamente a medida que se incrementa la edad gestacional, mientras que la anisotropía fraccional (FA-RM) aumenta significativamente con la misma, lo que sugiere que las fibras nerviosas se

vuelven más maduras y se organizan con el avance del desarrollo. Por el contrario, las fibras nerviosas del esplenio difieren de las del genu, de tal manera que el DM-RM y FA-RM del esplenio no se modifican con el desarrollo intrauterino. (Prendergast y cols, 2015) Además, se ha observado que las subáreas, así como el área total del cuerpo calloso aumentan notablemente desde el nacimiento, sobre todo durante los primeros 24 meses, independientemente del sexo. La investigación en fetos mediante el uso de transductores transvaginales ha demostrado que el ancho y el grosor del cuerpo calloso se incrementan rápidamente entre las 19 y 21 semanas de gestación. (Tanaka-Arakawa y cols, 2015)

Después de este ascenso inicial, las curvas de las pendientes gradualmente se vuelven más planas para ambos sexos, alrededor de los 16 años para las mujeres y de los 17 años para los hombres. (Tanaka-Arakawa y cols, 2015)

Un estudio postula que a partir de los 9 años en las niñas y de los 11 años en los niños tiene lugar un pronunciado crecimiento del istmo, lo que sugiere que existe cierta variabilidad con respecto a las trayectorias de crecimiento entre sexos durante la adolescencia temprana. En general, los cambios estructurales del CC son más pronunciados en las primeras 2 a 3 décadas de vida, con relativamente menos cambios durante la vejez. (Prendergast y cols, 2015)

El sexo podría ser un factor biológico importante en el desarrollo del cuerpo calloso, en relación con la presencia o ausencia del cromosoma Y y la producción de hormonas gonadales que contribuyen a las diferencias entre los sexos. Diversos estudios han demostrado que el área total del cuerpo calloso es mayor en las mujeres que en los hombres, lo que parece estar relacionado con los niveles de testosterona fetal, ya que se ha estudiado el papel que ejercen en el desarrollo asimétrico del cuerpo calloso, sin embargo aún no está claro su vínculo con el tamaño del mismo. (Tanaka-Arakawa y cols, 2015) Algunos investigadores han argumentado que el área esplénica del cuerpo calloso es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres, mientras que otros informan una diferencia de sexo para el área del istmo. (Prendergast y cols, 2015)

A pesar de estos hallazgos continúa existiendo una considerable controversia con respecto a los efectos de la edad y el sexo en la morfología de CC. Después de más de una década de investigación, un metanálisis informó que el área absoluta del CC es

mayor en los hombres y además que las diferencias en el área en relación con el sexo en el esplenio no están presentes de manera constante. Por ejemplo, mientras que algunas investigaciones que comparan el área CC de adultos y la relación CC/ICV (volumen intracraneal) entre sexos indican que el área absoluta del CC es mayor en varones, y CC/ICV es mayor en mujeres otros trabajos, que incluyeron individuos con edades comprendidas entre los 6.7 años y los 20 años, no lograron encontrar diferencias en relación con el sexo en la proporción CC/ICV. Más recientemente, los resultados de una investigación indican que tales diferencias pueden atribuirse al tamaño del cerebro y no a las diferencias de sexo per se. (Prendergast y cols, 2015)

A pesar de esto, existen estudios que sugieren que las diferencias de sexo en las secciones anteriores y posteriores del CC pueden deberse a variaciones en los parámetros de las fibras, como el número de axones, el tamaño o los procesos de mielinización. (Tanaka-Arakawa y cols, 2015)

Patología neurológica

Esclerosis múltiple

Es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central caracterizada por la desmielinización de la sustancia blanca y daño axonal temprano que comúnmente conduce a inflamación, atrofia, y deterioro cognitivo. La discapacidad neurológica crónica en adultos jóvenes se desarrolla cuando se alcanza el umbral acumulativo de pérdida axonal y se agotan los recursos compensatorios del sistema nervioso central. (Derraz y cols, 2010) En la EM, el cuerpo calloso se ve ampliamente afectado por las lesiones focales y la degeneración Walleriana, mientras que, en individuos sanos el CC es relativamente resistente a los cambios relacionados con la edad. La morfología del cuerpo calloso es, por lo tanto, un biomarcador diagnóstico y pronóstico de evolución hacia la atrofia o efectividad de los tratamientos modificadores de la enfermedad. (Granberg y cols, 2015) (Figueira y cols, 2007)

El término brote hace referencia a un déficit neurológico focal, derivado de una lesión desmielinizante que dura, al menos, 24 horas. El primer brote de EM se conoce como *síndrome clínico aislado* (CIS: del inglés clinically isolated syndrome). En 1996, se lleva a cabo un estudio internacional de consenso sobre la definición y terminología usada para describir las diferentes formas clínicas de la enfermedad (Lublin y cols,

1996) en el que se propone la existencia de tres cursos evolutivos que continúan empleándose en la práctica clínica habitual como método de clasificación (figura 3). Esta clasificación ha sido modificada y ahora nos permite establecer diferencias entre formas activas (RM con lesiones nuevas o realzadas con gadolinio) y formas no activas y en progresión de los síntomas o estabilidad). (Jaques y cols, 2014)

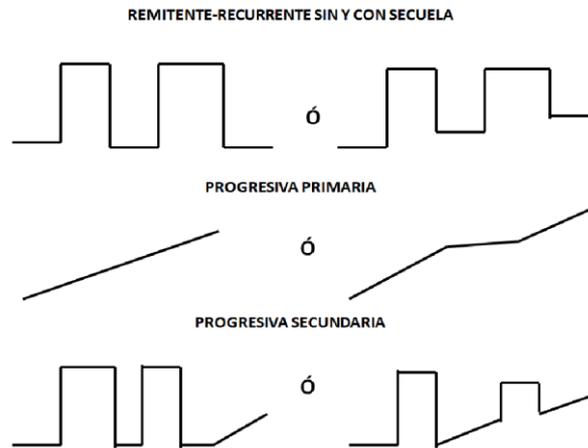


Figura 3.

- **EM remitente recurrente (RR):** Entre el 80 y el 90% de los pacientes presentarán episodios de disfunción neurológica (brotes) con posterior remisión total o parcial que se repiten cada cierto tiempo. Si la remisión no es total, se perpetúan secuelas funcionales neurológicas.
- **EM primariamente progresiva (PP):** La enfermedad cursa con progresión desde el inicio con o sin evidencia de brotes clínicos. Aproximadamente el 10% de los pacientes muestra este curso evolutivo.
- **EM secundariamente progresiva (SP):** Se considera que, tras 10 años, aproximadamente el 50% de los pacientes que muestran un curso RR, evolucionan a un curso progresivo que puede o no coexistir con la presencia de periodos ocasionales de exacerbación de los síntomas.



Figura 4. Cambios en la clasificación fenotípica de EM. (Jaques y cols, 2014)

La fatiga es uno de los síntomas más comunes que se encuentran en la EM, cuando ésta aparece, se asocia a un nivel severo de discapacidad y deterioro de la calidad de vida. Sin embargo, los estudios de imagen de RM han proporcionado resultados contradictorios sobre la relación entre la gravedad de la fatiga y la patología cerebral. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que la atrofia del CC se correlaciona con la progresión de la discapacidad en la EM. (Van Schependom y cols, 2017)

La disfunción cognitiva en la EM afecta aproximadamente al 50% de los pacientes y se caracteriza por déficit de atención, disminución de la memoria, deficiencias en las habilidades ejecutivas y visoespaciales, y procesamiento de la información ralentizado. Estas manifestaciones están relacionadas con lesiones desmielinizantes, daño tisular difuso y anomalías de la conectividad neuronal en la sustancia blanca, hallazgos que son particularmente prominentes en el cuerpo caloso. (Granberg y cols, 2015)(Yaldizli y cols, 2014)

Debido a su superior contraste, la RM es la modalidad de elección para la evaluar la clínica de la EM. En estudios recientes, se estableció una correlación entre la evolución de la lesión EM y la deformación de la forma y atrofia de del CC para el paciente con EM. Las deformaciones y atrofia observadas en el CC podrían, por lo tanto, ser de utilidad para evaluar la evolución de la EM y la progresión de la discapacidad. (Derraz y cols, 2010)

Enfermedad de Alzheimer (EA)

Otra enfermedad que comúnmente afecta al CC es el Alzheimer. (Zhu y cols, 2012) La enfermedad de Alzheimer (EA) se ha descrito como una patología neurodegenerativa irreversible y que generalmente afecta a la sustancia gris. Hasta ahora, varios estudios han definido la presencia de una atrofia significativa del CC en pacientes con Alzheimer. Se ha postulado que existen dos mecanismos diferentes que podrían contribuir a la atrofia CC en la EA: la muerte de células en la sustancia gris, particularmente las células piramidales grandes en la capa cortical III y la descomposición directa de la mielina de las fibras callosas. (Ardekani y cols, 2014)

Epilepsia y trastornos psiquiátricos

Existen multitud de estudios que describen la afectación del CC en ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo, en la hidrocefalia o el síndrome de Williams, algunos también informan correlaciones entre la morfología CC y las habilidades cognitivas. Todos reflejan la importancia fundamental del CC para la transferencia interhemisférica de información y para las capacidades cognitivas. (Schneider y cols, 2014)

Un estudio reciente de adultos sanos determinó que el coeficiente intelectual (CI) se correlaciona positivamente con el grosor de la parte posterior y, en cierta medida, con el cuerpo medio anterior del CC. De acuerdo con estos hallazgos, un estudio en el que se incluyó a pacientes con epilepsia reveló que un CC posterior más grueso se asocia con un CI más alto, aunque no se especificó el tipo concreto de epilepsia de estos pacientes. (Schneider y cols, 2014)

En cuanto al autismo, múltiples investigaciones sugieren que el cuerpo caloso en estos pacientes se reduce en cuanto a su tamaño. (Zhang y cols, 2017)

De acuerdo con la literatura, en el trastorno del espectro autista el cuerpo caloso reduce significativamente su tamaño (longitudinalmente) además de tener lugar el aumento de una pequeña área del mismo a nivel del esplenio. Las anomalías morfométricas del cuerpo caloso proporcionan una correlación clínico-patológica interesante para el autismo debido al papel de esta estructura en la integración del desarrollo y los procesos de aprendizaje. (Zhang y cols, 2017)

Por otro lado varios estudios han demostrado anomalías funcionales en el cuerpo calloso relacionadas con la interrupción de la comunicación interhemisférica en la esquizofrenia. Se ha demostrado una considerable evidencia de cambios en los tractos de sustancia blanca que conectan regiones cerebrales en personas con esquizofrenia en comparación con controles sanos. Una revisión reciente encontró que un CC más grueso en pacientes con esquizofrenia se asocia con síntomas negativos de la enfermedad y una edad de inicio más temprana. (Shahab y cols, 2018)

Dislexia

El CC es una estructura que parece estar muy implicada en el circuito neuronal que subyace al procesamiento fonológico de la dislexia. Un estudio encontró mayor FA-RM en el área del esplenio del cuerpo calloso posterior en adultos con dislexia. Otras publicaciones relacionadas también observaban un CC más grande y con morfología anormal asociado a una mala capacidad fonológica en niños y adultos con dislexia. Por último, es importante señalar que el cuerpo calloso hipertrófico en la dislexia es exclusivo de esta patología, diferenciándose de otros trastornos del desarrollo como la esquizofrenia que ha demostrado un CC más pequeño que el normal con una conectividad más escasa. (Kershner y cols, 2016)

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo comúnmente diagnosticado durante la infancia. En estudios morfométricos de pacientes con diagnóstico de TDAH se han encontrado reducciones importantes en el volumen total de SB cerebral, los cuatro lóbulos y estructuras específicas como el CC, esta evidencia demuestra que las anomalías de la SB juegan un papel importante en la fisiopatología del TDAH. Recientemente se ha postulado la hipótesis de que tanto la función ejecutiva como los déficits de la cognición social observados en estos pacientes pueden estar unificados por la anomalía en el desarrollo y la función del CC. (Chen y cols, 2016)

Patología con alteración de la mielina.

En cuanto a los trastornos de la dismielinización del CC, se han descrito patologías como la enfermedad de Krabbe, que consiste en la deficiencia de la enzima lisosomal galactocerebrósido betagalactosidasa (GLD) que dará lugar a la dismielinización de la sustancia blanca asociada a grandes macrófagos. En la forma de inicio temprano, los

pacientes desarrollan síntomas alrededor de los de 2 años de edad, comenzando con espasticidad, irritabilidad, fiebre y retraso en el desarrollo. Los hallazgos de imagen típicos en esta patología se caracterizan por ser de inicio tardío y cursan con la afectación de los tractos piramidales, el cuerpo calloso y la sustancia blanca parieto-occipital, que se observan como imágenes hiperintensas en TR/TE largas. (Kazi y cols, 2013)

Dentro de esta categoría también se encuentran las leucodistrofias, un grupo de trastornos caracterizados por deficiencias enzimáticas. Estos pacientes presentarán durante su infancia convulsiones, retraso mental, alteraciones visuales y conductuales. Mediante el uso de RM se puede valorar la existencia de una afectación profunda de la sustancia blanca de los lóbulos parieto-occipitales, las regiones peritrigonales y el esplenio del cuerpo calloso. (Kazi y cols, 2013)

Patología tóxica

Alcohol

El cuerpo calloso también se ve afectado por la enfermedad de Marchiava-Bignami (MB). La MB implica desmielinización aguda y necrosis del cuerpo calloso, que se observa con mayor frecuencia en el cuerpo del CC en pacientes con alcoholismo crónico o no bebedores pero con malnutrición (Park y cols, 2017) ya que a los pacientes alcohólicos se les atribuye una deficiencia del complejo de vitamina B que se considera responsable de este tipo de lesiones. (Llufriu y cols, 2012) Además, también pueden lesionarse otros tractos de sustancia blanca como la comisura anterior y posterior y los tractos corticoespinales. (Park y cols, 2017)

El daño de la corteza cerebral en el alcoholismo crónico puede provocar atrofia del cuerpo calloso y disminución de los flujos sanguíneos cerebrales. Estos pacientes presentarán confusión mental aguda, desorientación, déficits neurocognitivos y convulsiones. La forma crónica de MB se caracteriza por demencia crónica, con ataxia-abasia, disartria y, a veces, signos de desconexión interhemisférica. (Kershner y cols, 2016)

Drogas

El abuso de drogas como la cocaína y la heroína puede originar lesiones en el esplenio del CC. El abuso de cocaína se ha relacionado con el desarrollo de edema intramielínico y disfunción mitocondrial. Además, se sospecha que la heroína causa toxicidad neurovascular. (Fitsiori y cols, 2011)

El daño ocasionado por estas sustancias es variable y abarca desde focos perivasculares discretos en el CC hasta la destrucción axonal. Este proceso puede condicionar el desarrollo de síndromes de desconexión y disfunción grave de las redes neurocognitivas. (Fitsiori y cols, 2011)

El consumo de cannabis tiene un interés particular en el cuerpo calloso (CC), ya que es muy rico en receptores cannabinoides durante el neurodesarrollo. Ya que el CC tiene un papel fundamental en la conectividad interhemisférica, no es sorprendente que esta estructura se encuentre implicada tanto en la psicosis como en los comportamientos asociados al cannabis. (Rigucci y cols, 2016). Sin embargo, cabe destacar que los estudios al respecto han sido poco concluyentes.

Patología isquémico-hemorrágica

La isquemia del cuerpo calloso es poco frecuente debido al intenso aporte vascular que recibe. Sin embargo, la isquemia puede estar causada por émbolos o estenosis producidas por placas ateroscleróticas o por vasoespasmo de las arterias que lo suministran. (Goldstein y cols, 2017) Por este motivo la diabetes mellitus y la hipertensión son los principales factores de riesgo para el desarrollo de procesos ictales ya que predisponen a la aterosclerosis. El infarto focal es poco frecuente, ya que el aporte de sangre se mantiene gracias a pequeños vasos perforantes, sin embargo, es una localización frecuente de afectación en la patología microangiopática. (Kazi y cols, 2013)

El esplenio es la porción más vulnerable, seguido por el cuerpo y la rodilla. (Kazi y cols, 2013) La lesión hipóxico-isquémica de la SB, incluido el CC, muestra hiperintensidad T2 e hipointensidad T1 debido al edema inducido por la isquemia. (Park y cols, 2017)

Hay algunos informes de casos que describen las manifestaciones clínicas del infarto de CC como el síndrome de la mano alienígena (AHS) que consiste en un trastorno del movimiento caracterizado por movimientos involuntarios y autónomos. El AHS se puede dividir en tres variantes, incluidos los subtipos AHS frontal, calloso y posterior. (Gao y cols, 2016)

Otras enfermedades que pueden causar lesiones del cuerpo calloso y desmielinización son la exposición a ciertos virus, la disfunción metabólica y la lesión cerebral traumática. (Goldstein y cols, 2017)

Patología traumática

En caso de un traumatismo, la lesión axonal difusa (DAI) es causada por las fuerzas de cizallamiento traumáticas que ocurren cuando la cabeza se acelera, se desacelera o gira rápidamente. La DAI afecta con mayor frecuencia a la SB en áreas que incluyen el tallo cerebral y el CC. (Park y cols, 2017)

Las lesiones del CC son más comunes en el cuerpo posterior y el esplenio. (Vagberg y cols, 2017) La DAI es la lesión adquirida más común del esplenio del CC, esta es hipointensa en T1 e hiperintensa en la imagen potenciada en T2. (Park y cols, 2017)

Patología infecciosa

En cuanto a la patología infecciosa se han descrito lesiones reversibles en el esplenio del cuerpo calloso causadas por diversos agentes infecciosos como la influenza, rotavirus, parotiditis, Escherichia coli y adenovirus. Los cambios producidos por estos agentes se hacen visibles en la RM desde el segundo día de la aparición de la enfermedad. Los síntomas y los hallazgos en el LCR generalmente son normales o inespecíficos. (Kazi y cols, 2013)

Patología metabólica

Algunas enfermedades metabólicas pueden dañar el cuerpo calloso, como es el caso de la hipoglucemia, el déficit de vitamina B12 u otros déficits enzimáticos. Los hallazgos de la RM en la patología cerebral hipoglucemiante típicamente describen lesiones que involucran al CC, ganglios basales e hipocampo. Además, se ha informado que la encefalopatía hipoglucémica transitoria es una causa rara de lesiones reversibles del esplenio del CC. (Kazi y cols, 2013)

Patología tumoral

Los tumores que más comúnmente se localizan en el cuerpo calloso son los glioblastomas, así como los linfomas y las metástasis. (Goldstein y cols, 2017) En relación con el linfoma, las lesiones del CC son típicamente agresivas, ya que el CC está compuesto de tractos de sustancia blanca muy densos que actúan como una barrera para la diseminación tumoral. El principal diagnóstico diferencial ante un tumor del esplenio es el linfoma primario y el glioblastoma, que tienden a extenderse a través de la línea media hacia el hemisferio opuesto. (Park y cols, 2017)

El oligodendroglioma es el tercer glioma más común, con una incidencia del 2-5% de todos los tumores cerebrales primarios y del 5-18% de todos los tumores gliales. Ocasionalmente, surgen en el lóbulo frontal y pueden cruzar al hemisferio contralateral a través del cuerpo calloso. (Kazi y cols, 2013)

Técnicas de imagen para evaluar CC

La Resonancia Magnética es una técnica de diagnóstico por imagen que nos permite evaluar múltiples lesiones y enfermedades, incluso en sus etapas iniciales. (Drozdowicz y cols, 2005)

A la hora de evaluar las imágenes obtenidas por RM hay que tener en cuenta que existe cierto grado de variabilidad debida no solo al paciente sino también al dispositivo que se utilizará para la toma de la imagen. En controles sanos, varios estudios demostraron diferencias significativas en los volúmenes de tejido cerebral entre los escáneres. (Biberacher y cols, 2016)

El estudio de la sustancia blanca humana ha progresado enormemente en los últimos años. Ahora se acepta ampliamente que las propiedades microestructurales de la sustancia blanca cambian en el curso del desarrollo normal y se correlacionan con las funciones cognitivas y los estados neuropatológicos. Muchos de estos hallazgos fueron posibles gracias a los avances en las técnicas de imagen por RM, incluida la RM cuantitativa (q-RM) y, en particular, la RM de difusión (RMD). (Berman y cols, 2017)

El CC es uno de los pocos tractos de sustancia blanca que se puede identificar claramente mediante la RM convencional, ya que cuenta con límites bidimensionales claramente marcados en una imagen T1 sagital media. (Figuera y cols, 2007)

La valoración precisa del cuerpo calloso utilizando imágenes de RM se complica por la variabilidad en el tamaño, la forma y la ubicación de este y, a menudo, requiere una delineación manual del CC para lograr un rendimiento adecuado. (Herron y cols, 2018)

Para medir el cuerpo calloso hay diferentes opciones, algunas de ellas son el CCA y el CCI. El área CC media sagital (CCA) se considera un indicador del número de fibras de pequeño diámetro involucradas en funciones cognitivas de orden superior y se ha formulado la hipótesis de que un CCA mayor refleja una comunicación interhemisférica mejorada. En consecuencia, varios estudios han encontrado una correlación positiva entre CCA y los coeficientes de inteligencia. En contraste con estos hallazgos, algunos estudios también han mostrado una correlación negativa entre la CCA y el CI. (Van Schependom y cols, 2016)

Por otro lado encontramos el CCI, es práctico, sin requisitos sofisticados de software, y bastante sensible a la atrofia del CC, actualmente se emplea en el seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad neurológica. (Figueira y cols, 2007) El índice del cuerpo calloso (CCI) se obtiene mediante la toma de una imagen medio-sagital de RM en T1 convencional, trazando una línea recta con el mayor diámetro anteroposterior de CC y una perpendicular en su línea media estableciendo los puntos a, a', b, b' y c, c'. Se miden los segmentos anterior (aa'), posterior (bb') y medio (cc') de CC y se normalizan a su mayor diámetro anteroposterior (ab'). (Schependom y cols, 2016) (Figueira y cols, 2007)

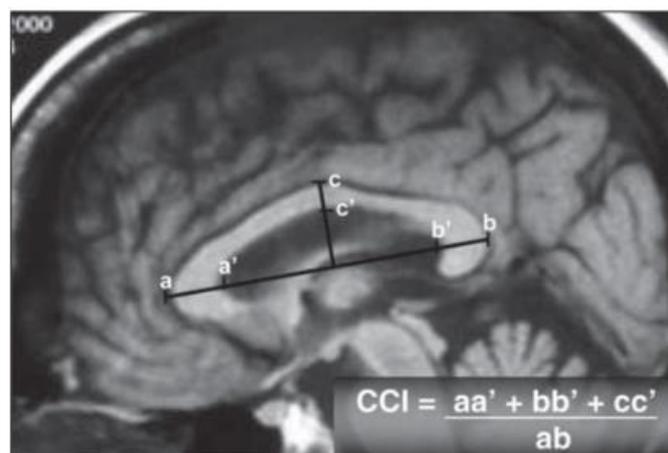


Figura 5. (Figueira y cols, 2007)

Tanto CCA como CCI comparten la ventaja de ser métodos relativamente rápidos y fáciles para cuantificar la atrofia del CC y han mostrado resultados alentadores como marcadores de neuroimagen en la EM. Esto respalda la afirmación de que la atrofia del

CC es un biomarcador útil en la EM y que CCA y CCI son más sensibles y más específicas que las mediciones volumétricas basadas en RM convencionales, lo cual está en línea con los estudios publicados previamente. (Granberg y cols, 2015)

Tras revisar la extensa bibliografía al respecto no hemos encontrado datos normalizados de la estructura del cuerpo calloso que nos permitan comparar poblaciones entre sí ni poder utilizarlo como marcador de daño en patologías concretas. Hasta ahora solo se utiliza dicho valor con respecto a un dato basal del propio paciente, analizando la variación morfométrica en el tiempo del mismo. Por este motivo, creemos necesario realizar un estudio en población sana que nos permita disponer de estos parámetros. Diseñado el siguiente análisis en sujetos sanos y comparándolos con una población afecta de esclerosis múltiple.

OBJETIVOS

- Proporcionar datos normativos en población sana del ICC, estratificación por edad y sexo.
- Estimar la fiabilidad inter-observador del ICC.
- Calcular la validez discriminante del ICC.

MATERIAL Y MÉTODOS

El siguiente trabajo es un estudio observacional descriptivo:

- a) Para la normalización del Index del CC: utilizamos 210 individuos sanos que aceptaron de forma voluntaria la participación en el estudio, todos ellos mayores de 18 años, de los cuales 71 eran varones y 139 fueron mujeres.
- b) Para la validez discriminante, utilizamos 50 pacientes diagnosticados de EM que acuden regularmente a la consulta monográfica de Enfermedad Desmielinizante del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, emparejándolos por rango de edad al grupo de individuos sanos.

Consideraciones éticas

Para poder calcular la validez discriminante del Índice del Cuerpo Calloso fue preciso acceder a los datos clínico-asistenciales de los pacientes, con el objetivo de estratificarlos por edad y sexo y realizar la medición del ICC a través de la utilización

de imágenes obtenidas por RM (existentes en la historia clínica del paciente). La mayoría de los individuos ya habían sido informados con motivo de un estudio previo por lo que su perfil se encontraba recogido en una base de datos pre-existente que ya había obtenido la aceptación del comité ético de CHUC.

El estudio se desarrolló de acuerdo a lo establecido en la declaración de Helsinki. El código de aceptación del estudio por el protocolo del CI es: (2015_91), aprobado el 25 de febrero de 2016 y el código de ampliación de investigadores para este estudio es: (2015/91), aprobado en 2017.

Formación en técnicas de evaluación del CC

Antes de comenzar el ensayo, las autoras realizaron un curso de formación teórico-práctico de 1 hora de duración en el que, en primer lugar, se les mostró las instalaciones de IMETISA y además se les proporcionó una breve introducción sobre el modelo de atención que se lleva a cabo desde que se cita al paciente hasta que se realiza la prueba de imagen.

Seguidamente se les instruyó con el objetivo de evaluar correctamente una imagen de RM de cráneo en corte sagital, para ello las autoras debían de seleccionar la imagen más adecuada y que por tanto ofreciera una mejor visibilidad de la anatomía del cuerpo calloso para posteriormente realizar las mediciones pertinentes (tanto de la rodilla, tronco, esplenio y longitud total del CC), según en el método descrito por Figueira. (Figueira y cols, 2006) Tras la descripción y demostración del procedimiento por una persona cualificada, las autoras realizaron cada una de ellas 10 medidas del cuerpo calloso bajo la supervisión del instructor. Las imágenes evaluadas se encontraban incluidas en el estudio. Al término de la docencia se valoraron las habilidades adquiridas en las estudiantes previamente a que estas realizaran el estudio de manera autónoma.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio 210 sujetos (71 varones y 139 mujeres) estratificados en los siguientes grupos de edad: <30; 31-40; 41-50; 51-60; >60. Todos los participantes cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Incluimos a aquellos pacientes mayores de 18 años que acudieron a la consulta de Neurología en el CHUC, que aceptaron participar en el estudio tras informarles mediante un consentimiento redactado por escrito (Anexo I) que explicaba las condiciones del proyecto y haciendo constar en su historia clínica la autorización para la inclusión en la investigación así como la utilización de las imágenes de RM.

Por otro lado excluimos a aquellos con antecedentes de patología neurológica y/o psiquiátrica grave, existencia de alguna contraindicación para la realización de un estudio de RM, historia de TCE grave, historia de abuso de alcohol o droga, antecedentes de cualquier enfermedad médica grave, haber recibido tratamiento quimioterápico o inmunomodulador o haber recibido tratamiento radioterápico en la región del cráneo.

Variables

Establecimos como variables independientes la edad y el sexo. Mientras que variables dependientes fueron el ICC y la medida normalizada de los tres segmentos principales del CC: rodilla, tronco y esplenio.

Para el grupo de pacientes con EM valoramos: la duración de la enfermedad, la forma clínica y la discapacidad valorada a través de la Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Procedimiento:

El estudio se llevó a cabo a lo largo del año 2017/2018. La solicitud de participación inicial se realizó con los familiares de segundo orden de los pacientes que acudían a la consulta de seguimiento habitual, durante el periodo que permanecieron en la sala de espera. El resto de la inclusión se realizó mediante el uso de folletos informativos ubicados en distintas localizaciones de las dependencias hospitalarias, centros de salud, colegios oficiales, etc.

Una vez firmado el consentimiento, se programó la RM, cuya técnica presenta una duración aproximada de 20-25 minutos.

Las técnicas de imagen tuvieron lugar en IMETISA. Su realización no supuso coste alguno para el Servicio Canario de la Salud ya que corren a cargo del Convenio de Investigación con IMETISA/Universidad de La Laguna. Por lo tanto, no interfirieron

con la lista de espera de los estudios del Servicio Canario de la Salud. Finalmente, usando el mejor corte sagital medial en secuencias T1 de la RM cerebral se analizaron las imágenes trazando la línea recta de mayor diámetro anteroposterior del cuerpo caloso y una línea perpendicular a la línea media. Obteniendo así la longitud total del cuerpo caloso y de sus tres segmentos.

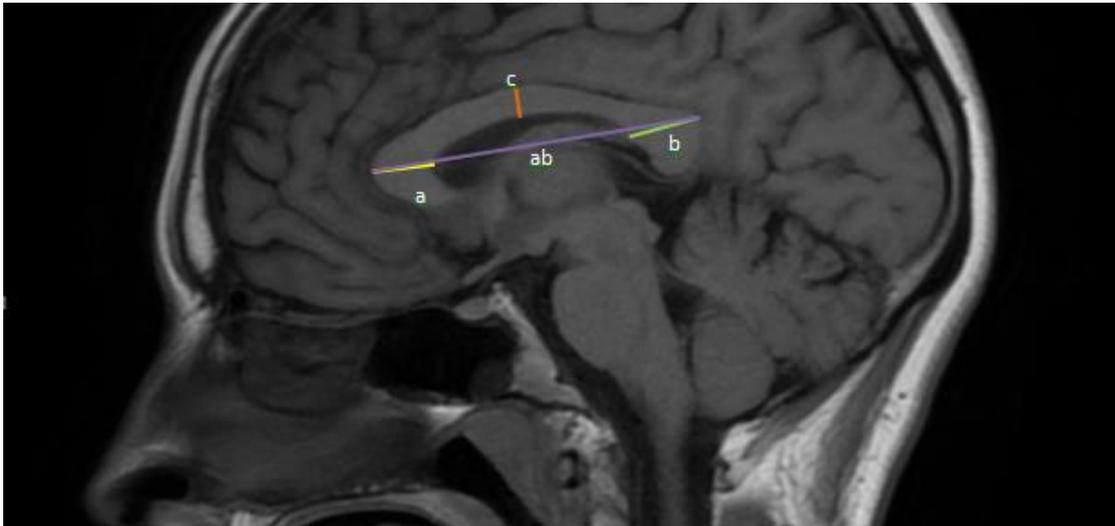


Figura 6. Imagen obtenida de las mediciones realizadas durante el estudio

El cálculo del ICC se realizó sumando la longitud de los tres segmentos ($a + b + c$) y dividiendo el resultado entre la longitud total (ab). Los datos normalizados de cada segmento se obtuvieron de la división de cada medida por la longitud total.

Todas las imágenes fueron analizadas, de forma independiente por dos miembros diferentes del equipo investigador con el fin de estimar la fiabilidad interobservador.

Para el cálculo de la validez discriminante, se analizaron las imágenes de 50 pacientes que son comparadas con sujetos sanos de similares características.

Manejo de datos:

La documentación generada en el registro se guardó en las consultas de la Dra. Montserrat González Platas, en archivo electrónico y en papel, con el fin de garantizar su mantenimiento, estando disponible para las autoridades competentes en caso de que lo soliciten durante un tiempo no inferior a 5 años.

Análisis de datos:

Las variables demográficas y las procedentes del análisis de imagen se estudiaron empleando métodos de estadística descriptiva y se realizó un contraste de hipótesis para evaluar la existencia de diferencias entre pacientes y sujetos sanos. Se realizaron puntuaciones escalares usando la distribución de percentiles por cada medida. Se consideraron estadísticamente significativas las $p < 0,005$; para la validez inter-observador se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y para la validez discriminante se empleó un método de regresión logística haciendo uso para todo ello del paquete estadístico SPSSv19.0 Chicago©.

Relevancia del proyecto:

La consecución de este proyecto permite la disposición de baremos y datos normativos del índice del cuerpo calloso que nos ayudarán en la práctica clínica habitual, en el seguimiento radiológico de pacientes afectados de EM, así como otras patologías neurológicas citadas a lo largo de la revisión, mediante una medida de atrofia cerebral global. Estos datos nos permiten prescindir del empleo de recursos extra y de realización de pruebas complementarias, además nos permitirá detectar, incluso, de forma **precoz la atrofia cerebral** como medida de **predicción de la discapacidad física y cognitiva a largo plazo**.

RESULTADOS

La muestra obtenida tiene un total de 210 sujetos sanos con edades comprendidas entre los 18 y los 76 años, se ha dividido en 5 grupos de edad: <30; 31-40; 41-50; 51-60; >60. La edad media de la muestra es 36,01 años (SD. 14,686).

Tabla 1. Características de la población sana

Edad	Varón	Mujer	Total
<30	34	67	101
31-40	9	28	37
41-50	11	25	36
51-60	8	10	18
>60	9	9	18
Total	71	139	210

Tabla 2: distribución de la muestra de sujetos sanos por sexo y grupo de edad.

n=139	Sexo		p
	Varones	Mujeres	
Grupos de edad			
≤ 30 años	34	67	0.30
31-40 años	9	29	
41-50 años	11	24	
51-60 años	8	10	
> 60 años	9	9	
Total	71	139	

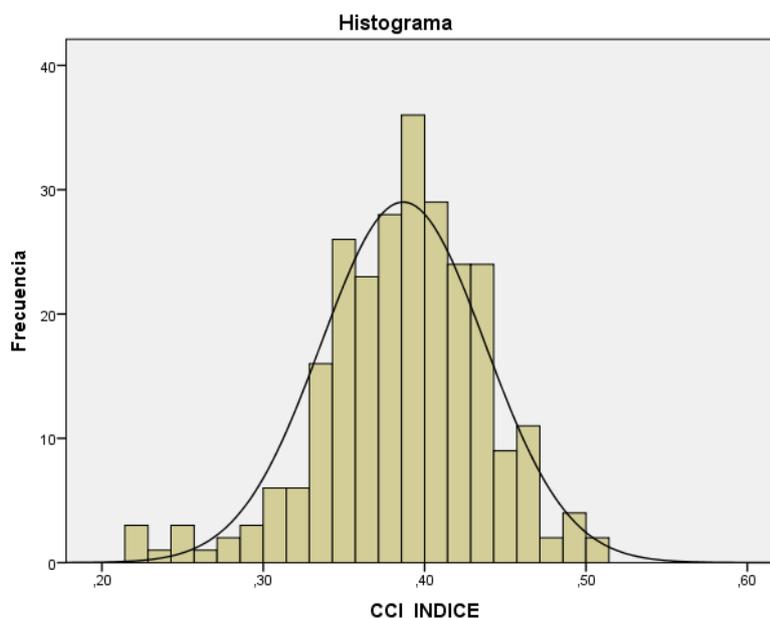
Se ha observado que la distribución de los individuos que participan en el estudio sigue una distribución normal; los grupos de edad generados están bien proporcionados, salvo el grupo de mayores de 60 años, debido a que con la edad es más difícil encontrar individuos sanos por la alta prevalencia de comorbilidades en este grupo de edad. No existe influencia de la variable sexo en las medidas del CC ($p=0,334$) (**tabla 3**).

Tabla 3: Medidas regionales normalizadas del Cuerpo Calloso e Índice del Cuerpo Calloso (ICC)

	Rodilla	Tronco	Esplenio	ICC
Total				
≤ 30 años	0.163 (0.021)	0.091 (0.012)	0.156 (0.019)	0.410 (0.037)
31-40 años	0.157 (0.017)	0.088 (0.012)	0.153 (0.019)	0.399 (0.038)
41-50 años	0.150 (0.019)	0.088 (0.011)	0.150 (0.015)	0.388 (0.038)
51-60 años	0.142 (0.018)	0.083 (0.013)	0.145 (0.019)	0.369 (0.044)
> 60 años	0.137 (0.013)	0.082 (0.018)	0.143 (0.017)	0.361 (0.038)
Varones				
≤ 30 años	0.164 (0.019)	0.091 (0.009)	0.157 (0.019)	0.412 (0.035)
31-40 años	0.155 (0.013)	0.086 (0.006)	0.156 (0.013)	0.397 (0.024)
41-50 años	0.138 (0.013)	0.086 (0.010)	0.151 (0.016)	0.369 (0.033)
51-60 años	0.137 (0.019)	0.081 (0.012)	0.146 (0.027)	0.364 (0.055)
> 60 años	0.133 (0.008)	0.0789 (0.009)	0.144 (0.016)	0.355 (0.024)
Mujeres				
≤ 30 años	0.162 (0.022)	0.091 (0.013)	0.155 (0.019)	0.409 (0.038)
31-40 años	0.158 (0.018)	0.089 (0.013)	0.152 (0.021)	0.399 (0.042)
41-50 años	0.156 (0.019)	0.088 (0.012)	0.152 (0.014)	0.397 (0.037)
51-60 años	0.146 (0.018)	0.085 (0.014)	0.144 (0.011)	0.376 (0.033)
> 60 años	0.140 (0.016)	0.084 (0.024)	0.143 (0.019)	0.367 (0.049)

Las puntuaciones se expresan en media y desviaciones típicas: M (SD)

En la tabla 3 se objetiva una disminución del valor de la media y la SD con respecto a la edad independiente del sexo tanto al evaluar las estructuras anatómicas como en el cálculo del Index.



La concordancia inter-evaluadores: 0.799 con una $p \leq 0,000$. Considerada como buena.

Tabla 4: Características demográficas y clínicas de pacientes y sujetos sanos

	Sujetos sanos (n=210)	Pacientes EM (n=50)	P valor
Sexo (mujeres) —n (%)	138 (65.71)	33 (66.00)	.55
Edad			
• ≤ 30	101 (48.09)	19 (38.0)	.37
• 31-40	38 (18.09)	7 (14.0)	
• 41-50	35 (16.67)	10 (20.0)	
• 51-60	18 (8.57)	8 (16.0)	
• >60	18 (8.57)	6 (12.0)	
Tipo EM —n (%)			
• RR		46.0 (92.0)	
• SP		3 (6.0)	
• PP		1 (2.0)	
Años de evolución		20.94±14.12	
EDSS		2.44±1.63	

Realizamos medidas del CC en pacientes con EM, con edades similares a la población sana del estudio, con un 46% de forma RR y con 20 años de evolución y una discapacidad (EDSS) de 2,4.

Tabla 5: Diferencias de medias en valores del ICC entre los distintos grupos de edad

	ICC (Índice del Cuerpo Calloso)				
	≤ 30 años	31-40 años	41-50 años	51-60 años	≥ 60 años
≤ 30 años		N.S.	0.03	0.001	0.001
31-40 años			N.S.	N.S.	0.007
41-50 años				N.S.	N.S.
51-60 años					N.S.
> 60 años					

Se puede observar como al comparar individuos sanos con pacientes con EM, a medida que se incrementa la edad aumentan las diferencias en cuanto a los parámetros del CC.

Tabla 6: Comparación regional y total ICC entre pacientes y sujetos sanos

	Sujetos sanos (n=210)	Pacientes EM (n=50)	p value
Rodilla	0.156 (0.021)	0.144 (0.031)	<.001
Tronco	0.089 (0.013)	0.089 (0.012)	<.001
Esplenio	0.152 (0.019)	0.079 (0.018)	<.001
ICC	0.396 (0.041)	0.346 (0.067)	<.001

Comprobamos cómo las diferencias de la población de pacientes de EM frente a los sanos no solo se mantiene cuando analizamos el ICC sino también al comparar la rodilla, tronco y esplenio confirmando de esta manera la existencia de una atrofia global del CC en pacientes con EM.

Tabla 7: Regresión Logística

	p (omnibus)	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
≤ 30 años	<.001	0.165	0.282
31-40 años	.009	0.060	0.104
41-50 años	.004	0.092	0.141
51-60 años	<.001	0.402	0.566
> 60 años	.061	0.011	0.016
Total	<.001	0.146	0.234

La regresión logística sirve para predecir el resultado de una variable categórica (en este caso sano/paciente) en función de las variables predictoras o independientes (ICC en este caso). Con esta técnica estadística podemos comprobar que el ICC discrimina entre sanos y pacientes.

DISCUSIÓN

Tras revisar extensamente la literatura no hemos encontrado publicaciones que ofrezcan datos normativos sobre las medidas del CC (volumen, Index, cuerpo, rodilla, esplenio), por lo que consideramos que este estudio es novedoso a la vez que útil para la práctica clínica habitual. Se ha comprobado que estos parámetros son eficaces para valorar la evolución de las estructuras anatómicas con respecto a un mismo individuo tanto personas sanas como pacientes con diversas patologías como pueden ser alcoholismo (Oishi y cols, 1999), esquizofrenia (Shahab y cols, 2018), epilepsia (Schneider y cols, 2014), alzheimer (Zhu y cols, 2012)(Ardekani y cols, 2014), dislexia (Kershner y cols, 2016), patología metabólica, inflamatoria o tóxica (Fitsiori y cols, 2011), TDAH (Chen y cols, 2016), etc. De la misma forma los parámetros del CC se correlacionan con medidas de atrofia global (Gonçalves y cols, 2018), de hecho la estructura del cuerpo calloso se ha mostrado muy sensible a los cambios de atrofia cerebral valorado según el método Figueira (Figueiras y cols, 2007) tal y como ha sido desarrollando en el presente estudio u otras técnicas empleadas por diversos autores, que además se incrementa con la edad. (Rimkus y cols, 2013) (Van Schependom y cols, 2016)

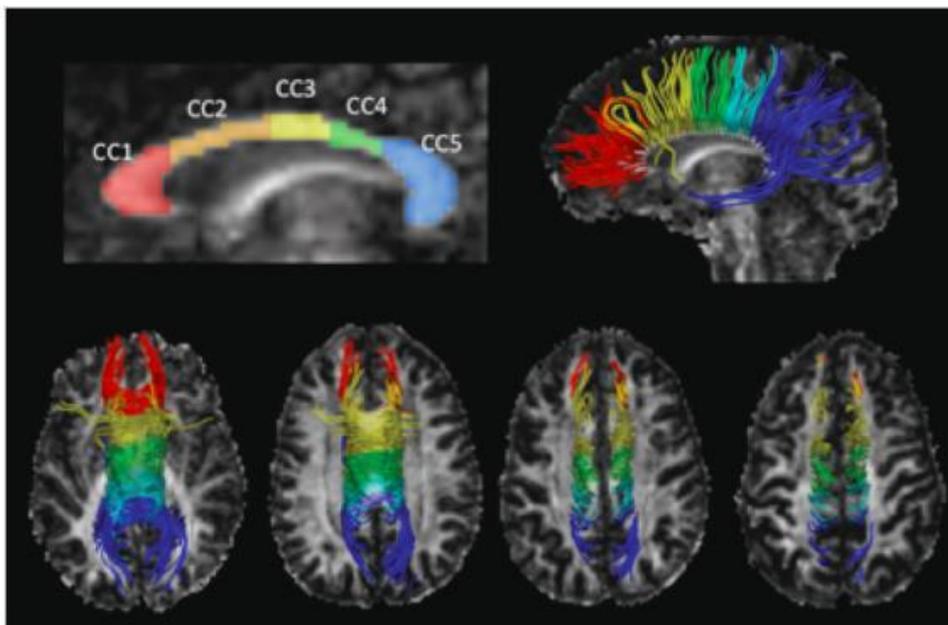


Figura 7. (Rimkus y cols, 2013)

Se cumple el objetivo propuesto ya que se aportan datos normativos para poder emplear en la evaluación de la estructura del cuerpo calloso tanto en personas sanas como en individuos con patología que pueden afectar al mismo.

En el presente estudio no se han hallado diferencias estadísticamente significativas para el ICC ni en las otras estructuras restantes en relación con el sexo. Este hecho es contrario al sugerido por diferentes autores que defienden que efectivamente existen diferencias estructurales entre hombres y mujeres medidas por diferentes técnicas como pueden ser RM con mapeo paramétrico estadístico (Luders y cols, 2014), RM con puntos de referencia que definan los tres compartimentos cerebrales (sustancia blanca, sustancia gris y fluido cerebro-espinal)(Bruner y cols, 2012), o RM con puntos de referencia que delimiten exclusivamente la morfología del CC (Ozdemir y cols, 2007) o mediante DTI-RM (Kanaan y cols, 2012); sin embargo, todos los autores anteriores llegan a la conclusión de que las diferencias entre hombres y mujeres son secundarias a variaciones alométricas, teniendo el hombre un tamaño medio mayor que la mujer, considerando siempre la variabilidad individual. Por tanto, podemos determinar que es el tamaño del cerebro, no el sexo, el principal denominador de las diferencias sexuales aparentes en la morfología del CC. Además, Bruner (Bruner y cols, 2012) confirma que esta variación está relacionada con factores intrínsecos y extrínsecos que afectan a los sujetos de forma particular.

Los datos normativos del ICC obtenidos en el estudio pueden llegar a ser una herramienta de gran utilidad en el seguimiento de pacientes con tratamiento modificador de enfermedades neurodegenerativas como es el caso de la esclerosis múltiple, patología en la que los resultados son de gran utilidad. Actualmente se intentan integrar medidas de atrofia cerebral como parámetros de actividad de la enfermedad. Los más utilizados son los sistemas semiautomatizados SIENA/SIENAX, pero estos sistemas no están disponibles de forma habitual en nuestra práctica diaria, por lo que dada a la facilidad para realizar la medida del ICC, esta se convierte en una herramienta muy interesante, incluso para no radiólogos, con una concordancia buena (0,799) o excelente (Figueira y cols, 2007 de 0,92), teniendo en cuenta que si los evaluadores que realizarán las medidas del cuerpo calloso son más expertos y están mejor adiestrados la concordancia será mayor. Hasta el momento, se empleaba la medida del ICC solo en el seguimiento de pacientes y tomando como valor de referencia el estudio basal (Figueira y cols, 2006) (Yaldizli y cols, 2014), ahora con datos normativos, podemos discriminar que grado de atrofia presenta el individuo en el primer estudio y aplicar este dato en la toma de decisiones terapéuticas, lo que nos permite ganar tiempo, lo que supone una mejora de la discapacidad del paciente.

En estos sujetos gracias al ICC se podría realizar una evaluación continuada de la enfermedad, correlacionar el ICC con el grado de discapacidad, evaluar la respuesta a los distintos tratamientos, además de anticiparnos a la posible evolución de esta logrando enlentecer la progresión de los parámetros de atrofia cerebral. Como conclusión, es una medida cuya curva de aprendizaje es corta, es una técnica eficaz y rápida de llevar a cabo que optimizará el curso clínico de los pacientes con EM.

Las aportaciones por otros autores correlacionan el grosor del CC con el deterioro cognitivo, concretamente en áreas específicas como el genu y el tronco (Fling y cols, 2011) En este trabajo no se ha realizado una valoración cognitiva en los individuos, y más concretamente en el grupo de individuos sanos, por lo que no podemos garantizar que nuestros sujetos no presenten un deterioro cognitivo ligero (contamos con la declaración del propio paciente y del familiar acompañante de no existencia de deterioro cognitivo). Se trata de un punto mejorable en estudios sucesivos.

CONCLUSIONES

La valoración del ICC es una técnica fácil de aprender y reproducir.

Es una herramienta útil para valorar atrofia cerebral ya que el cuerpo caloso es una estructura, por sus peculiaridades anatómicas de fibras de conexión, muy sensible a los cambios en otras áreas más alejadas, tales como corteza cerebral, cerebelo o ganglios de la base.

Destacamos que en los grupos de edad estudiados no existen diferencias entre sexos en los parámetros analizados.

Confirmamos que con la edad y la involución, el cuerpo caloso cambia su morfometría disminuyendo de tamaño en individuos sanos como expresión de la involución del resto del cerebro.

Establecemos que el Index del cuerpo caloso es un buen discriminante entre individuos sanos y afectados de Esclerosis Múltiple. Sería conveniente establecer este parámetro para otras enfermedades.

¿QUÉ HE APRENDIDO?

La realización del trabajo de fin de grado nos ha enriquecido tanto en el ámbito de lo laboral como en el personal. Por un lado, el realizarlo junto a un compañero nos ha permitido aprender a enfocar y desarrollar trabajos en equipo, a valorar otros enfoques, aprender otros métodos de trabajo así como crecer como persona. Además, también consideramos que nos prepara para la vida laboral, ya que es de extrema relevancia adquirir estas destrezas así como desarrollar nuestro potencial como investigadoras, puesto que creemos que la labor médica se sustenta en los progresos científicos de jóvenes pioneros motivados en desarrollar proyectos I+D.

El haber realizado consultas bibliográficas en páginas de relevancia como NCBI, pubmed, y revistas de investigación nos ha permitido desarrollar la capacidad de discriminar entre las publicaciones científicamente relevantes y aquellas no avaladas por la comunidad científica, ya que Internet es una gran herramienta para acceder al conocimiento pero sin filtro este puede tornarse en nuestra contra. Por otro lado, nuestro rol activo en la entrevista de pacientes y realización de RM nos permite desempeñar

actividades que por lo general están limitadas a profesionales de la sanidad y que consideramos relevantes. Sin embargo, tenemos que reconocer que no ha sido sencillo enfrentarnos a un proyecto de esta magnitud, en el que se requiere una gran participación de sujetos, se manejan una gran cantidad de variables y que precisa un estudio estadístico complejo con la utilización de herramientas para su análisis, como es el caso del programa informático SPSS o Medcalc, ya que hasta la fecha nuestra inclusión en el ámbito estadístico ha sido escasa. Es por ello que este tipo de proyectos nos permiten reciclarnos y mantener nuestros conocimientos actualizados.

Para nosotras, alumnas de sexto de medicina, es una satisfacción que este proyecto tenga una proyección posterior y posible aplicación en la práctica clínica habitual ya que creemos que puede mejorar el diagnóstico de los pacientes con patologías que afecten al CC.

BIBLIOGRAFÍA

Ardekani BA, Bachman AH, Figarsky K, Sidtis JJ. Corpus callosum shape changes in early Alzheimer's disease: an MRI study using the OASIS brain database. *Brain Struct Funct.* enero de 2014;219(1):343-52.

Berman S, West KL, Does MD, Yeatman JD, Mezer AA. Evaluating g-ratio weighted changes in the corpus callosum as a function of age and sex. *NeuroImage* [Internet]. junio de 2017 [citado 8 de abril de 2018]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811917305475>

Biberacher V, Schmidt P, Keshavan A, Boucard CC, Righart R, Sämann P, et al. Intra- and interscanner variability of magnetic resonance imaging based volumetry in multiple sclerosis. *NeuroImage.* noviembre de 2016;142:188-97.

Bruner E, de la Cuétara JM, Colom R, Martin-Loeches M. Gender-based differences in the shape of the human corpus callosum are associated with allometric variations: Corpus callosum shape variation. *J Anat.* abril de 2012;220(4):417-21.

Chen L, Hu X, Ouyang L, He N, Liao Y, Liu Q, et al. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* septiembre de 2016;68:838-47.

Derraz F, Pinti A, Lenne B, Peyrodie L, Chikh A, Taleb A, et al. Corpus callosum deformation analysis in multiple sclerosis. *AMSE.* 2010;71(3-4):1-15.

Drozdowicz B, Bernasconi G, Reyes M, Saba F, Simón G. Segmentación semiautomática de imágenes de resonancia magnética, basada en redes neuronales artificiales. *Cienc Docencia*

Tecnol. 2005;16(30).

Figueira FFA, Santos VS dos, Figueira GMA, Silva ÂCM da. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(4A):931–935.

Fitsiori A, Nguyen D, Karentzos A, Delavelle J, Vargas MI. The corpus callosum: white matter or terra incognita. *Br J Radiol.* enero de 2011;84(997):5-18.

Fling BW, Chapekis M, Reuter-Lorenz PA, Anguera J, Bo J, Langan J, et al. Age differences in callosal contributions to cognitive processes. *Neuropsychologia.* julio de 2011;49(9):2564-9.

Gao X, Li B, Chu W, Sun X, Sun C. Alien hand syndrome following corpus callosum infarction: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med.* octubre de 2016;12(4):2129-35.

Goldstein A, Mesfin FB. Neuroanatomy, Corpus Callosum. [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan.

Gonçalves LI, dos Passos GR, Conzatti LP, Burger JLP, Tomasi GH, Zandoná MÉ, et al. Correlation between the corpus callosum index and brain atrophy, lesion load, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* febrero de 2018;20:154-8.

Granberg T, Bergendal G, Shams S, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, et al. MRI-Defined Corpus Callosal Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements, Corpus Callosum Area and Index: Corpus Callosum Area, a Time-Effective Biomarker in MS. *J Neuroimaging.* noviembre de 2015;25(6):996-1001.

Herron TJ, Kang X, Woods DL. Automated measurement of the human corpus callosum using MRI. *Front Neuroinformatics* [Internet]. 2012 [citado 8 de abril de 2018];6. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2012.00025/abstract>

Hinkley LBN, Marco EJ, Brown EG, Bukshpun P, Gold J, Hill S, et al. The Contribution of the Corpus Callosum to Language Lateralization. *J Neurosci.* 20 de abril de 2016;36(16):4522-33.

Hinkley LBN, Marco EJ, Findlay AM, Honma S, Jeremy RJ, Strominger Z, et al. The Role of Corpus Callosum Development in Functional Connectivity and Cognitive Processing. Maurits NM, editor. *PLoS ONE.* 3 de agosto de 2012;7(8):e39804.

Jacques FH, Lublin FD. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014 Jul 15; 83(3): 278–286.

Kanaan RA, Allin M, Picchioni M, Barker GJ, Daly E, Shergill SS, et al. Gender Differences in White Matter Microstructure. Gong Q, editor. *PLoS ONE.* 6 de junio de 2012;7(6):e38272.

Kazi AZ, Joshi PC, Kelkar AB, Mahajan MS, Ghawate AS. MRI evaluation of pathologies affecting the corpus callosum: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2013;23(4):321.

Kershner JR. Network dynamics in dyslexia: Review and implications for remediation. *Res Dev Disabil.* diciembre de 2016;59:24-34.

- Llufriu S, Blanco Y, Martinez-Heras E, Casanova-Molla J, Gabilondo I, Sepulveda M, et al. Influence of Corpus Callosum Damage on Cognition and Physical Disability in Multiple Sclerosis: A Multimodal Study. Paul F, editor. PLoS ONE. 14 de mayo de 2012;7(5):e37167.
- Luders E, Toga AW, Thompson PM. Why size matters: Differences in brain volume account for apparent sex differences in callosal anatomy. NeuroImage. enero de 2014;84:820-4.
- Oishi M, Mochizuki Y, Shikata E. Corpus callosum atrophy and cerebral blood flow in chronic alcoholics. J Neurol Sci. 1999;162(1):51-55.
- Ozdemir ST, Ercan I, Sevinc O, Guney I, Ocakoglu G, Aslan E, et al. Statistical Shape Analysis of Differences in the Shape of the Corpus Callosum Between Genders. Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol. julio de 2007;290(7):825-30.
- Park SE, Choi DS, Shin HS, Baek HJ, Choi HC, Kim JE, et al. Splenial Lesions of the Corpus Callosum: Disease Spectrum and MRI Findings. Korean J Radiol. 2017;18(4):710.
- Prendergast DM, Ardekani B, Ikuta T, John M, Peters B, DeRosse P, et al. Age and sex effects on corpus callosum morphology across the lifespan: Corpus Callosum Across the Lifespan. Hum Brain Mapp. julio de 2015;36(7):2691-702.
- Rigucci S, Marques TR, Di Forti M, Taylor H, Dell'Acqua F, Mondelli V, et al. Effect of high-potency cannabis on corpus callosum microstructure. Psychol Med. marzo de 2016;46(04):841-54.
- Rimkus C, Junqueira T, Callegaro D, Otaduy M, Leite C. Segmented corpus callosum diffusivity correlates with the Expanded Disability Status Scale score in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinics. 30 de agosto de 2013;68(8):1115-20.
- Schneider C, Helmstaedter C, Luders E, Thompson PM, Toga AW, Elger C, et al. Relation of Callosal Structure to Cognitive Abilities in Temporal Lobe Epilepsy. Front Neurol [Internet]. 2014 [citado 8 de abril de 2018];5. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00016/abstract>
- Shahab S, Stefanik L, Foussias G, Lai M-C, Anderson KK, Voineskos AN. Sex and Diffusion Tensor Imaging of White Matter in Schizophrenia: A Systematic Review Plus Meta-analysis of the Corpus Callosum. Schizophr Bull. 13 de enero de 2018;44(1):203-21.
- Tanaka-Arakawa MM, Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Uda S, Miura K, et al. Developmental Changes in the Corpus Callosum from Infancy to Early Adulthood: A Structural Magnetic Resonance Imaging Study. Fan Y, editor. PLOS ONE. 19 de marzo de 2015;10(3):e0118760.
- Vagberg M, Granasen G, Svenningsson A. Brain Parenchymal Fraction in Healthy Adults—A Systematic Review of the Literature. PloS One. 2017;12(1):e0170018.
- Van Schependom J, Gielen J, Laton J, Sotiropoulos G, Vanbinst A-M, De Mey J, et al. The effect of morphological and microstructural integrity of the corpus callosum on cognition, fatigue and depression in mildly disabled MS patients. Magn Reson Imaging. julio de

2017;40:109-14.

Van Schependom J, Jain S, Cambron M, Vanbinst A-M, De Mey J, Smeets D, et al. Reliability of measuring regional callosal atrophy in neurodegenerative diseases. *NeuroImage Clin.* febrero de 2016;12:825-31.

Yaldizli Ö, Glassl S, Sturm D, Papadopoulou A, Gass A, Tettenborn B, et al. Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol.* diciembre de 2011;258(12):2199-205.

Yaldizli Ö, Penner I-K, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J.* marzo de 2014;20(3):356-64.

Zhang F, Savadjiev P, Cai W, Song Y, Rathi Y, Tunç B, et al. Whole brain white matter connectivity analysis using machine learning: An application to autism. *NeuroImage* [Internet]. octubre de 2017 [citado 8 de abril de 2018]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381191730856X>

Zhu M, Gao W, Wang X, Shi C, Lin Z. Progression of Corpus Callosum Atrophy in Early Stage of Alzheimer's Disease. *Acad Radiol.* mayo de 2012;19(5):512-7.

Anexo I: Consentimiento Informado

Título del Estudio: “Obtención de datos normativos del Índice del Cuerpo Calloso (ICC): fiabilidad inter-observador y validez discriminante”

Nombre del Investigador: Montserrat González Platas

Centro del investigador: Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Estimado voluntario:

El médico responsable del Módulo de Enfermedades Desmielinizantes del CHUC le invita a participar en un estudio para obtener datos normativos de una medida de atrofia cerebral. Esto nos permitirá disponer de valores de personas sin esclerosis múltiple para comparar el resultado en personas afectas por dicha enfermedad.

Antes de que decida su participación, es importante que comprenda los motivos por los cuales se realiza este estudio y en qué consistirá.

Tómese el tiempo que necesite, si es preciso, se le volverá a llamar telefónicamente otro día.

Si decide participar, se registrará la fecha del consentimiento telefónico y se procederá a la cita para la realización del estudio.

Si algo no le queda claro o si desea recibir más información no dude en preguntar.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria, pudiendo rechazar su participación o abandonar el mismo en cualquier momento y sin tener que dar por ello ninguna explicación y sin que ello repercuta negativamente en el trato hacia usted.

Por favor, firme el consentimiento informado si está de acuerdo en participar en el estudio.

Introducción.

El *cuerpo calloso* (CC) es el mayor haz de fibras que conecta los dos hemisferios cerebrales. Comienza a perder grosor y tamaño de forma gradual a partir de la cuarta década de la vida, siendo mayor el efecto de la edad en regiones anteriores, lo cual es coherente con el hecho de que los lóbulos frontales presentan más fenómenos involutivos con la edad.

Las lesiones del CC son un marcador sensible en enfermedades desmielinizantes, especialmente en la Esclerosis Múltiple (EM) y se utilizan como signo patológico relativamente temprano. Además, la atrofia de esta estructura es de las primeras en aparecer y, en algunos estudios han demostrado, incluso, ser un buen predictor de la conversión a una EM clínicamente definida y permite diferenciar radiológicamente formas evolutivas.

La comunicación callosa juega un importante papel en lenguaje, procesamiento de la información, funciones ejecutivas (planificación, organización, inhibición...), memoria operativa y actos volitivos, así como en funciones motoras. Debido a ello, se ha relacionado su integridad con la capacidad funcional en EM.

En la actualidad, la mayoría de las herramientas disponibles para el seguimiento clínico y radiológico de la EM se basan en el paradigma de la inflamación aguda, sin embargo, las medidas de *atrofia cerebral* podrían llegar a ser importantes marcadores de progresión de la enfermedad, reflejando procesos patológicos irreversibles de daño celular.

Es por ello que (Figueira, 2007) desarrollan el Índice del Cuerpo Caloso (ICC) como medida normalizada para valorar cambios en volumen cerebral. Se obtienen medidas regionales de cada segmento del cuerpo caloso y una medida global.

OBJETIVO PRINCIPAL: Proporcionar datos normativos en población sana del ICC y su estratificación por edad y sexo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estimar la fiabilidad inter-observador del ICC y de las medidas del CC
- Calcular la validez discriminante del ICC (comparar medidas en sujetos sanos y con EM).

Su participación en el estudio consistirá en la realización de una única RM de cráneo de 20-25 minutos de duración. La RM consiste en la obtención de imágenes radiológicas de la zona anatómica que se desea estudiar mediante el empleo de un campo electromagnético. La RM no emplea radiación ionizante (rayos X) ni **radiofármacos**. Se considera como una **técnica no invasiva**, ya que no requiere la introducción de herramientas o elementos en el cuerpo **ni conlleva riesgos para el paciente**.

Todos sus datos serán tratados de forma completamente anónima. Se le asignará un código específico del estudio que sólo el personal investigador podrá asociar directamente a su persona.

Para cualquier información adicional puede ponerse en contacto con su médico:

Yo, el abajo firmante, he explicado íntegramente al paciente nombrado más arriba los detalles de este programa tal como viene descrito en el Protocolo.

Nombre del médico/psicólogo: Montserrat González Platas/M^a Yaiza Pérez Martín/

Firma del médico/psicólogo:

Anexo 2: Conformidad para la presentación de la memoria y defensa

**Trabajo Fin de Grado
Conformidad para la presentación de la memoria y defensa**

Dr/Drs Montserrat González Platas y Carlos Emilio González Reimers, tutor/tutores del trabajo realizado por el alumno(s)/a(s) Arellys Aysha López Segura y Carmen Elisa Lucas Hernández con el título "*Obtención de datos normativos del Índice del Cuerpo Calloso (CCI): fiabilidad interobservador y validez discriminante.*" damos nuestra aprobación para la presentación de la memoria y a su defensa como Trabajo Fin de Grado.

La Laguna, 3 de mayo de 2018



Fdo. Montserrat González Platas



Fdo. Carlos Emilio González Reimers