



FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MORFOMETRÍA CEREBRAL. DETERMINACIÓN DEL GROSOR CORTICAL COMO MÉTODO MORFOMÉTRICO DE EVALUACIÓN CUANTITATIVA DE LA IMAGEN

Autores: MsC. Katherine Susana Hernández Cortés¹, Dr. Lázaro Francisco Aguilar Cabrera², Dr. Héctor José Pérez Hernández³.

¹ ORCID: [https:// orcid.org/0000-0001-9293-9450](https://orcid.org/0000-0001-9293-9450)

² ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9356-9954>

³ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8880-1958>

Facultad de Medicina No. 1. Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba.

* Autor para la correspondencia : (katerinecortes@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Los análisis morfológicos que comparan cerebros en diferentes etapas saludables o patológicas pueden revelar información importante sobre la progresión del desarrollo normal o anormal. En tal sentido las técnicas de morfometría cerebral ha desarrollado herramientas y estrategias para la medición de las propiedades estructurales del cerebro de acuerdo con el tipo de datos de imágenes utilizados. El objetivo de la realización de este artículo de revisión ha sido ofrecer a una amplia audiencia, desde neurocientíficos expertos hasta principiantes en neuroimagen, una visión general del estado del arte de la morfometría de la materia gris, mediante el procesamiento de imágenes de resonancia magnética nuclear RMN y tomografía computarizada TC. Se aborda los métodos para extraer el grosor cortical. Como resultado del estudio afirmamos que la medición del grosor cortical por medio de la RMN y la TC, que ha ampliado nuestra comprensión del cerebro, su desarrollo, envejecimiento, organización intrínseca de la corteza y una mayor comprensión de las bases estructurales del espesor cortical, lo que ha permitido mejorar la visión sobre una multitud de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Palabras claves: Morfometría; grosor cortical; resonancia magnética; tomografía computarizada; procesamiento de imágenes.



INTRODUCCIÓN

Es conocido la existencia de un patrón complejo de cambios estructurales cerebrales, conductuales y cognitivos, que para la comprensión de las raíces biológicas de estos cambios es necesario la comprensión de las transformaciones del cerebro relacionadas con la edad. Loynaz Fernández y coautores plantean que son recientes los esfuerzos por determinar las variaciones del encéfalo humano durante el transcurso de la vida, es a mediados del siglo XIX que surge la morfometría encefálica. En el año 1974 con la introducción en la práctica médica de la tomografía computarizada (TC) por Hounsfield y después con la resonancia magnética nuclear (RMN), es que se lograron alcanzar esos objetivos. La exploración a través de la neuroimagen ha sido de gran importancia en el conocimiento de la morfología y la morfometría cerebral, proporcionando gran información diagnóstica sobre enfermedades neurológicas y psiquiátricas que afectan tan frecuentemente a la población. ⁽¹⁾

La práctica radiológica diaria en Cuba nos demuestra que se continúan realizando valoraciones cualitativas del cerebro en nuestra población, por no contar con modelos morfo métricos estandarizados que empleen métodos cuantitativos, y es precisamente la determinación del grosor cortical uno de esos parámetros de evaluación cuantitativa que nos aporta gran información científica y clínica. De ahí surge la motivación por la revisión actualizada de este tema y por su estrecha vinculación con la anatomía humana.

DESARROLLO

MORFOMETRÍA Y EDAD

La neuropatología clásica sostiene que la pérdida de volumen cerebral se debe a la disminución del número y atrofia de las neuronas. Las teorías actuales plantean que el número de neuronas corticales no disminuye, sino que hay una disminución del volumen del pericarion causando una atrofia neuronal, reduciéndose el tamaño del cerebro, aumentando los espacios por donde circula el líquido cerebro espinal (LCE) traduciéndose en la dilatación de los ventrículos, cisternas y surcos. Es conocido que la atrofia cerebral es un hecho fisiológico del envejecimiento normal, donde se observa como las circunvoluciones cerebrales se adelgazan y los surcos se ensanchan. Las enfermedades neurológicas y degenerativas también alteran la morfología del cerebro, no solo a nivel cortical sino también en estructuras subcorticales, como por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer. ⁽²⁾ Figura 1

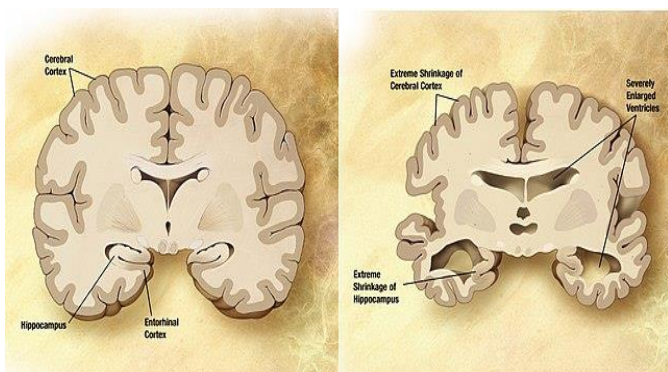


Figura 1: Combinación de dos diagramas cerebrales, la imagen de la izquierda representa un corte coronal del cerebro a nivel cortical y subcortical donde la morfología esta conservada, en la imagen de la derecha se observan alteraciones morfológicas a nivel cortical y subcortical en un paciente con enfermedad de Alzheimer. ⁽³⁾

Imagen tomada en:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alzheimer%27s_disease_brain_comparison.jpg

Creative Commons Attribution /Share –Alike License 3.0.CC BY 3.0

El envejecer no puede ser visto sólo como una etapa de decadencia. Para entender estos aspectos, las investigaciones en el campo de las neurociencias del siglo XXI han sido un excelente aporte, pero aún insuficientes. ⁽⁴⁾

Con el envejecimiento normal, se conduce a la reducción progresiva del volumen cerebral y disminuciones funcionales en varios dominios cognitivos. ⁽⁵⁻⁷⁾

Este hecho cobra mayor relevancia si se tiene en cuenta que cada vez son más las personas que llegan a etapas más avanzadas de la vida. Se estima para el 2025 que el 25 % de la población cubana tendrá más de 60 años, por lo que la atención será cada vez más compleja, convirtiéndose en uno de los mayores retos para el país. ^(8,9)

Pakkenberg y Gundersen⁽¹⁰⁾ evidenciaron en sus estudios el efecto de la edad sobre el cerebro. Un hallazgo frecuente es que el cerebro, en particular unas áreas, cambian más que otras. Sin embargo, este tema está lejos de ser claro. Desde los cambios cerebrales relacionados con la edad y las diferencias reportadas difieren entre los estudios y métodos utilizados.

Estos resultados coinciden con el estudio de Oliveira ⁽¹¹⁾ y coautores que plantean que las reducciones en el área cortical de la región pre frontal ocurren durante las últimas décadas de la vida. Dotson⁽¹²⁾ y colaboradores en su investigación revelaron que los cambios cerebrales relacionados con la



edad no se limitan solamente a nivel cortical, sino que afectan estructuras subcorticales.

Otros abogan por las relaciones existentes entre la complejidad de las diferencias morfológicas cerebrales relacionadas con la edad puede estar relacionada con la organización laminar y la historia evolutiva regional de la corteza, y la edad de alrededor de 60 años es un punto de ruptura para el aumento de las asociaciones negativas entre la edad y la morfología cerebral en las enfermedades neurológicas, como es el caso de la Enfermedad de Alzheimer.⁽¹³⁾ Encontrándose perfusión cerebral reducida en ancianos lo que potencialmente podría explicarse por variaciones fisiológicas en el dióxido de carbono.⁽¹⁴⁾

Se han observado cambios en la respuesta a los estímulos al evaluar los cambios relacionados con la edad en la actividad neuronal. Los resultados contradictorios de estos tipos de experimentos se han atribuido a las diferencias en el cerebro del flujo sanguíneo y tasa metabólica cerebral de oxígeno.⁽¹⁵⁾

MORFOMETRÍA Y GÉNERO

Luders⁽¹⁶⁾ e investigadores identificaron diferencias específicas de género en regiones de interés, o en todo el cerebro o la corteza utilizando medidas como la curvatura, la complejidad cortical, el volumen y el área de la superficie, y el volumen y la concentración de la sustancia gris (SG). En relación al dimorfismo sexual estudios revelan que aparece en etapas tan temprana como en la post pubertad.⁽¹⁷⁾ Zheng⁽¹⁸⁾ invoca como causas el efecto hormonal y su acción en la estructura cerebral, las diferencias en las habilidades según el género al igual que la diferencia en el comportamiento de género.

Se ha demostrado además las diferencias de género en la función cognitiva, donde hay ventaja de las mujeres en pruebas de fluidez verbal y velocidad psicomotora y la ventaja de los varones en el aspecto visuoespacial.^(19,20) El sexo fenotípico está relacionado de manera sistemática a la asimetría cerebral.⁽²¹⁾

Los estudios realizados por Xu,⁽²²⁾ Valizadeh⁽²³⁾ y Polunina⁽²⁴⁾ demuestran que existen diferencias significativas en el sexo en los efectos relacionados con la edad en la morfometría y el metabolismo del cerebro humano en regiones que se sabe que sustentan una función cognitiva más alta.

Existen diferencias sexuales bien conocidas en la prevalencia, la edad de inicio y la gravedad de varias enfermedades relacionadas con el cerebro, como la enfermedad de Alzheimer, los accidentes cerebro vasculares, la esclerosis



múltiple, el trastorno bipolar y autista, la depresión, la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. ⁽²⁵⁾

ESTUDIOS MORFOMÉTRICOS BASADOS EN VOXEL

Las técnicas avanzadas de neuroimagen permiten análisis exploratorios de alteraciones estructurales que pueden usarse como evaluaciones de dichos cambios relacionados con la edad y el sexo. Ejemplos de tales técnicas incluyen morfometría basada en voxel (VBM), morfometría basada en tensor (TBM), morfometría basada en deformación (DBM) en híbridos. ⁽²¹⁾

Con la utilización de técnicas modernas de aprendizaje automático en la comunidad de neuroimagen han hecho posible para los investigadores descubrir biomarcadores del envejecimiento y desarrollar sistemas de clasificación automática. Además, puede resultar útil para delinear un patrón típico de anatomía, incluso para la estimación de la edad cerebral, que resulta de gran importancia en la predicción de la edad biológica en informática de salud, con una aplicación a la predicción temprana de trastornos neurocognitivos. ^(25,26)

El continuo aumento en el conocimiento sobre las diferencias de género en el cerebro humano le ha permitido a la comunidad científica el conocimiento de ellas, pero se carece de la comprensión completa de su existencia. ⁽²⁷⁾

En los tiempos actuales las imágenes médicas se han convertido en una herramienta esencial en la práctica clínica ya que permite detectar patologías precozmente. Con tales herramientas, se toman decisiones en tiempo real o se toman fotografías y muestras para el diagnóstico y la terapia recomendada. Otras aplicaciones no solo se refieren al diagnóstico médico, sino también a la planificación médica, el desarrollo y la posterior evaluación de los procesos quirúrgicos y de radioterapia. ^(28,29)

Los estudios de morfometría cerebral aclararon que los cambios más grandes dentro de un individuo generalmente ocurren durante el desarrollo temprano Figura 2, los más sutiles siguen durante la edad adulta y, nuevamente, ocurren cambios dramáticos en la última parte de la vida humana: el envejecimiento. ⁽³⁰⁻³²⁾

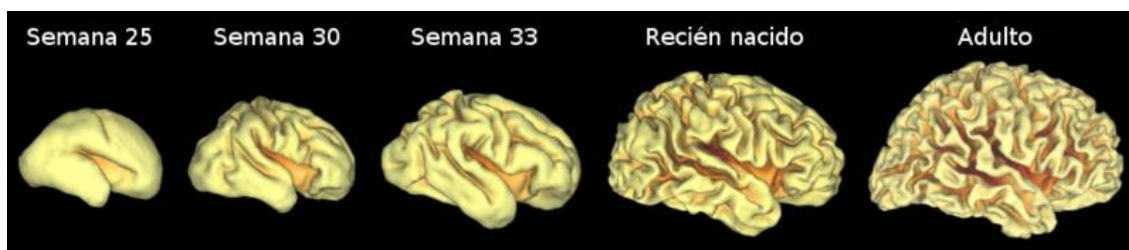


Figura 2: Desarrollo ontogenético del cerebro humano. ⁽³³⁾



Imagen tomada en:
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a3/PretermSurfaces_HiRes_es.png/800px-PretermSurfaces_HiRes_es.png

Creative Commons Attribution /Share –Alike License 3.0 CC BY 3.0

ANATOMÍA DE LA CORTEZA CEREBRAL

La corteza cerebral se presenta como una delgada lamina de materia gris, de 1,5 hasta 4 milímetros de espesor. En los humanos está muy evolucionada, representa casi el 80 % del peso del encéfalo y contiene el 20 % de todas las neuronas del encéfalo, su grosor varía en dependencia del lóbulo cerebral y la circunvolución cortical. La anatomía de la corteza cerebral puede ser pensado a lo largo de tres dimensiones: su área de superficie, patrón de plegamiento Figura 3, y espesor.

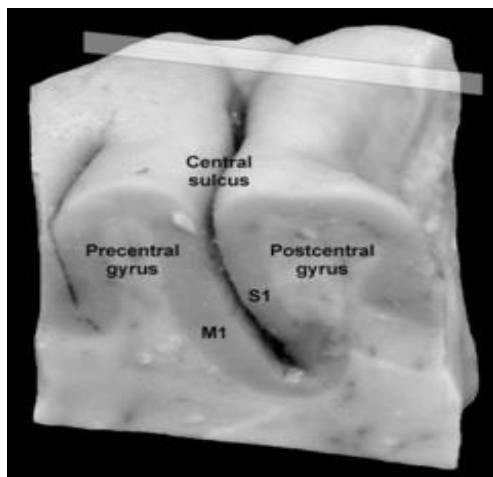


Figure 3: Giro Pre central y Post central del hemisferio cerebral derecho mapeado a través de RM post mortem. M1 (corteza motora primaria de la pared posterior del giro pre central), S1 (corteza somato sensorial en la pared anterior del giro post central).⁽³⁴⁾

Imagen tomada en:
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/51/Preand_post-central_gyrus%2C_right_hemisphere_cropped.png/280px-Pre_and_post-central_gyrus%2C_right_hemisphere_cropped.png

Creative Commons Attribution /Share –Alike License 3.0 CC BY 3.0

Cada uno de ellos se rige por los procesos de desarrollo por separado. La corteza está organizada, de dentro a fuera, en distintas capas, identificadas por su composición y la densidad de las neuronas. Mientras que la neo corteza mantiene un patrón de seis capas y el alo corteza de tres capas, la composición exacta de cada capa varía a través de la corteza sobre la base de su composición laminar.^(29,30)



La organización vertical a través de las capas corticales es menos conocido. Una escuela de pensamiento postula una organización columnar, en el que las neuronas están dispuestas en columnas desde el interior hacia el exterior de la corteza, y cada uno de tales columnas actúa como una unidad computacional. Para los propósitos de mapeo de la corteza cerebral, las columnas presentan un concepto útil, en la medida en que la expansión del área de la superficie puede ser pensado como un aumento en el número de columnas en la corteza, mientras que el aumento del espesor cortical puede ser pensado como alteraciones en el microcircuito neuronal dentro de una columna. ⁽³⁰⁾

MATERIALES Y MÉTODOS PARA MEDIR EL GROSOR CORTICAL

Se realiza la medición del grosor de la corteza cerebral a partir de las técnicas de neuroimagen. Medir el espesor de la corteza cerebral de imágenes de RMN y TC se hace inherentemente difícil por la limitada resolución de imágenes médicas (típicamente de 1 - 3mm) y la naturaleza altamente plegada de la corteza. La separación de las circunvoluciones corticales es uno de los desafíos clave de procesamiento de imágenes para medir con precisión el espesor cortical. Además, un sistema de coordenadas tiene que ser establecido para permitir la comparación de las medidas de espesor a través de los sujetos. Existen tres clases de técnicas para medir el grosor cortical: manual, basado en superficie y basado en vóxel. Las técnicas basadas en superficie para extraer la corteza y medir el grosor cortical es computacionalmente costoso, por lo que existe una marcada tendencia de aplicar técnicas de determinación volumétricas puras. ^(6,30)

VALIDACIÓN DE MEDICIONES DE ESPESOR CORTICAL

La capacidad de medir la corteza de 1–5 mm de espesor basada en Voxel de 1 mm³ se ha encontrado con escepticismo. Estudios de validación múltiple se han llevado a cabo a lo largo de los años. La validación adicional incluye evaluaciones de confiabilidad de escaneo de escaneo. Usando escaneos repetidos del mismo individuo, el promedio se descubrió que la diferencia de espesor absoluto era inferior a 0,15 mm, mucho más baja que la resolución de la imagen. La región más variable para la medición del grosor cortical rodea el surco central o de Rolando, probablemente atribuible a su alta mielinización cortical, que dificulta la identificación del límite gris / blanco. La variabilidad aumenta a través de las intensidades de campo del escáner. ⁽³⁰⁾

Un artefacto que dificulta las mediciones del espesor cortical, es el movimiento. Recientemente es discutible el impacto de movimiento sutil en mediciones de espesor. ^(6,12,30)



MICROESTRUCTURA Y ESPESOR CORTICAL

La verdadera atracción del grosor cortical es que es medible a través de herramientas de neuroimagen automatizadas y sensibles en individuos vivos a cambios en la estructura cortical. Por lo tanto, puede ser útil como marcador diagnóstico y para caracterizar el desarrollo o los cambios patológicos cerebrales. Para identificar los procesos neurobiológicos que subyacen a estos cambios, necesitamos comprender cómo la micro estructura cortical determina el grosor cortical. ^(12,30)

La micro estructura cortical abarca la estructura y los componentes del tejido neo cortical y cómo son estos componentes arreglado para formar la estructura en capas de la corteza. Los componentes de la corteza cerebral pueden subdividirse útilmente en cuerpos celulares neuronales, glía, dendritas, axones, espinas dendríticas, y espacio extracelular. El neuropolio cortical (los axones, las dendritas y las sinapsis) produce alrededor del 84% del volumen cortical y son los medios de comunicación o procesamiento de información dentro de la corteza. El porcentaje de neuropolio y la densidad de sinapsis por unidad cortical y el volumen es generalmente constante en las regiones corticales. ^(15,30)

DIFERENCIAS EN EL GROSOR CORTICAL

La corteza tiene una estructura laminar no homogénea y estas capas exhiben variabilidad regional, desarrollo diferencial, diferente susceptibilidad a la patología, electrofisiología diferente, y roles funcionales diferentes. Desafortunadamente, los límites de la resolución actual de RMN y TC impiden la medición directa de capas corticales, por lo que no es posible evaluar in vivo el efecto de cambio de la estructura laminar. ^(6,30)

No obstante, surgen ideas útiles de la comparación de patrones del grosor cortical y la medición postmortem de estructura laminar regional. El grosor cortical regional está sistemáticamente relacionado con la estructura laminar. En particular, las áreas sensoriales primarias tienden a ser más delgadas, mientras que las áreas de asociación tienden a ser más gruesas con capas menos claramente definidas(Figura 4). Del mismo modo, el grosor cortical y la estructura laminar son ambos afectados por la curvatura de la corteza. ^(6,30)

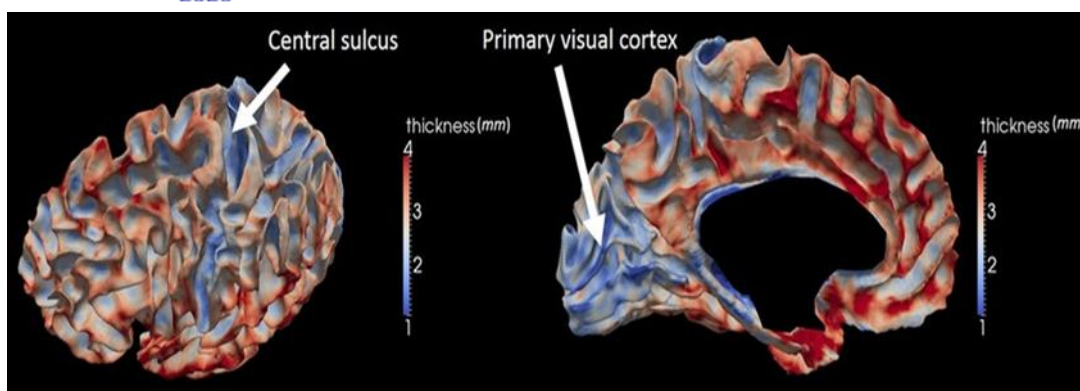


Figure 4: Variaciones del grosor cortical según las regiones corticales, en la imagen de la derecha se visualiza el grosor cortical a nivel del surco central y en la imagen de la izquierda en la región de la corteza visual primaria. (las escalas se representan en milímetros lineales).⁽³⁵⁾

Downloaded

image:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thickness_of_an_human_adult_cerebral_cortex.jpg

Creative Commons Attribution /Share –Alike License 3.0

CC BY 3.0

Las medidas de la morfología son interdependientes, por lo tanto, sus relaciones deben ser considerados para caracterizar con precisión los cambios morfológicos e interpretar correctamente su causa. A un nivel básico, las diferencias de grupo en volumen de la materia gris (GMV) pueden ser causadas por cambios independientes en el área de superficie y el espesor cortical, sino también el grado de plegamiento y cualquier cambio en el patrón de plegado. Por lo tanto, un cambio en GMV no es específico de ningún cambio morfológico solamente.⁽³⁰⁾

Además, incluso entre las medidas basadas en la superficie, hay diferentes determinantes biológicos y relaciones dependiendo de la edad y patología. Las anomalías de plegado deben interpretarse no solo en el contexto de la edad y la patología probable, también teniendo en cuenta cualquier diferencia en grosor cortical y área de superficie.⁽³⁰⁾



CONCLUSIONES

La edad y el sexo son factores que afectan la morfometría del cerebro.

La medición del grosor cortical por medio de la neuroimagen, ha ampliado nuestra comprensión del cerebro, su desarrollo, envejecimiento, organización intrínseca de la corteza y una mayor comprensión de las bases estructurales del espesor cortical, lo que permite mejorar la visión sobre una multitud de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Es necesario perfeccionar las herramientas para detectar y eliminar los factores de confusión: como el movimiento. Esto es importante en casos en los que la extensión del artefacto podría segregarse con la población estudiada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Loynaz Fernández CS, Milán Companioni D, Gómez Padrón I, Álvarez León O, Espinosa Quirós D. Estudio morfométrico del encéfalo por tomografía axial computadorizada en enfermedades neurológicas. *RevcubanaInvestBioméd* [Internet]. 2001 Sep [citado 2019 Sep 13]; 20(3): 184-191. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002001000300004&lng=es.

2-Carvajal Reyes AG, Sendra Portero F, Alcaide Martín D, Voicu I, Nava Baro E. Bases anatómicas y clínicas para la estimación de la atrofia cerebral mediante técnicas de procesamiento del tac craneal. 30 congreso de SERAM; 2010 mayo 28-31; Málaga, España

3-From Wikimedia Commons. Alzheimer's disease brain comparison jpg [Internet] 2019 April [cited 2020 Jan 23] .Available on https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alzheimer%27s_disease_brain_comparison.jpg

4-Tirro V. La vejez y el cerebro. *Rev. Nuevo Hum.* [Internet]. 2016 [citado 17 Apr.2019]; 4(1): 73-80. Disponible en: <http://www.revistas.una.ac.cr/index.php/nuevohumanismo/article/view/7743>.

5-Takahashi R, Ishii K, Kakigi T, Yokoyama K, Gender and Age Difference in Normal Adult Human Brain: Voxel-Based Morphometric Study. *Human Brain.* [Internet]. 2011 [cited 2019 Oct 11]; 32: 1050-1058. Disponible en: <https://onlinelibrary./doi/epdf/10.1002/hbm.21088>.



6-Aycheh HM, Seong JK, Shin JH, Na DL, Kang B, Seo SW. et al. Biological brain age prediction using cortical thickness data: A large-scale cohort study. *Rev. Neurosci.* [Internet].2018 [cited 2019 Oct 11]; 10: 252. Disponible en:<https://pdfs.semanticscholar.org/afac/efe2027c16e7dd461f458456b61d2950b20a.pdf>.

7-Kennedy KM, Erickson KL, Rodríguez KM, Voss MW, Colcombe SJ, Kramer AF. Age-related differences in regional brain volumes: A comparison of optimized voxel-based morphometric to manual volumetric. *NeurobiolAging*[Internet].2009 Oct [cited 2019 Nov 17]; 30(10): 1657–1676. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276037>.

8-González Rodríguez R, Cardentey García J. El envejecimiento poblacional: un desafío para los profesionales de la salud en Cuba. *Revhabancienméd* [Internet]. 2015 Dec [citado 2019 Nov 13]; 14(6): 887-889. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2015000600018&lng=es.

9-Collazo Ramos M I, Calero Ricardo J L. Algunas características del envejecimiento poblacional en Cuba. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2016 Dec [citado 2019 Nov 13]; 20(4): 318-320. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930432016000400012&lng=es.

10-Pakkenberg B, Gundersen HJ. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age.[Internet].1997 [cited 2019 Oct 11]; 384(2):312-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215725>.

11-Oliveira Pinto AV, Andrade Morae CH, Oliveira LM, Parente-Bruno DN, Santos RM, Coutinho RA. et al. Do age and sex impact on the absolute cell numbers of human brain regions. [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 10]; 221(7):354759. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26416171>.

12-Dotson VM, Szymkowicz SM, Sozda CN, et al. Age Differences in Prefrontal Surface Area and Thickness in Middle Aged to Older Adults. *Front AgingNeurosci.* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Sep 10]; 7:250. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834623>.

13-Pintzka CW, Hansen TI, Evensmoen HR, HabergAK. Marked effects of intracranial volumecorrection methods on sex differences in neuroanatomical structures: a HUNT MRI study. *Front. Neurosci* [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Oct 11]; 9:238. Disponible en:<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2015.00238/full>.

14-Zhao L, Matloff W, Ning K, Kim H, Dinov ID, Toga AW. Age-Related Differences in Brain Morphology and the Modifiers in Middle-Aged and Older



Adult. Cerebral Cortex, [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Oct 2]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30535294>.

15-Farokhian F, Yang CH, Beheshti I, Matsuda H, Wu S. Age-Related Gray and White Matter Changes in normal adult Brains. Aging and Disease [Internet].2017 Dec [cited 2019 Nov 9]; 8(6): 899-909. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758357/pdf/ad-8-6-899.pdf>.

16-Luders E, Narr KL, ThompsonPM, Rex DE, Woods RP, DeLuca H. et al. Gender Effects on Cortical Thickness and the Influence of Scaling.Human BrainMapping [Internet] 2006. [cited 2019 Nov 11]; 27:314-324.Disponible en: <http://doi=10.1.1.163.4735>

17-Murphy DGM, DeCarli C, Mcintosh AR. Sex Differences in Human Brain Morphometry and Metabolism: An in Vivo Quantitative Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography Study on the Effect of Aging. Arch Gen Psychiatry. [Internet] 1996 [cited 2019 Sep 10]; 53(7):585-594. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8660125>.

18-Zheng F, Liu Y, Yuan Z, Gao X, He Y, Liu X. et al. Age related changes in cortical and subcortical structures of healthy adult brains: A surface-based morphometry study.Pubmed [Internet].2019[cited 2019 Nov 11]; 49(1):152163.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29676856>.

19- Monté-Rubio GC, Falcón C, Pomarol-Clotet E, Ashburner J. A comparison of various MRI feature types for characterizing whole brain anatomical differences using linear pattern recognition methods. Rev. Neuroimage. [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 13] 178:753-768. Disponible en: <https://doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.065>.

20-HjNakstad P. Gender differences in the human brain. Rev. ActaRadiolog. [Internet]. 2015[cited 2019 Sep 13]; 56(2) 131-132. Disponible en <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0284185114562993>

21-Noble J, Cardini A, Flavel A, Franklin D. Geometric morphometrics on juvenile crania: Exploring age and sex variation in an Australian population. Forensic Science International.[Internet].2018 [cited 2019 Sep 13]; 294:57-68.Disponible en:<https:// doi: 10.1016/j.forsciint.2018.10.022>

22-Xu C, Li C, Wu H, Wu Y, Hu S, Zhu Y. et al. Gender differences in cerebral regional homogeneity of adult healthy volunteers: a resting-state fMRI study. BioMedresearchinternational, [Internet]. 2015, [cited 2019Nov 12]183074.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629038>.



23-Valizadeh SA, Hanggi J, Merillat S, Jancke L. Age Prediction on the Basis of Brain Anatomical Measures. Human Brain Mapping [Internet] 2017.[cited 2019 Nov 11]; 38:997-1008.Disponible en: <https://doi/epdf/10.1002/hbm.23434>.

24-Polunina AG, Bryun EA, Sydniaeva EN, Golukhova EZ. Gender differences in cognitive functions: retrospective analysis of the data of 5 neuropsychological studies. ScholReps.[Internet]. 2018. [cited 2019 Sep17];3(1):17.Disponible en:file:///C:/Users/Biblioteca/Downloads/Gender differencesincognitivefunctionsretrospectiveanalysisofthedataof5neuropsychologicalstudies.pdf.

25-Kang SJ, Kang KA, Jang H, Youn Lee J, Il Lee K, SeokKwoen. et al. Brain morphology according to age, sex, and handedness. Ann ClinNeurophysiol[Internet].2017 May [cited 2019 Sep 17]; 19(2):93-100. Disponible en:<https://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/2208ACN/acn-19-93.pdf>

26-Aycheh HM, Seong J-K, Shin J-H, Na DL, Kang B, Seo SW and Sohn K-A Biological Brain Age Prediction Using Cortical Thickness Data: A Large Scale Cohort Study. Front. Aging Neurosci. [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Nov 23]; 10:252. Disponible en: <https://doi:10.3389/fnagi.2018.00252>

27- Good CD, Jhnsrude I, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Cerebral Asymmetry and the Effects of Sex and Handedness on Brain Structure: A Voxel-Based Morphometric Analysis of 465 Normal Adult Human Brains. RevNeuroimage [Internet]. 2001 [cited 2019 Nov 17]; 14:685-700.Disponible en: <http://doi=10.1.1.420.7705&rep=rep1&type=pdf>

28- Daudinot Lopez M, Miller Clemente R, &Gonce Hernandez E. iMagis 20: a platform toward image-based processes inherent to radiation therapy. Proceedings of XV Workshop on Nuclear Physics IX International Symposium on Nuclear and Related Techniques WONP-NURT 2015, (pp. 1CD-ROM). Cuba: CEADEN.

29-Colectivo de autores. Morfofisiología Humana. Generalidades del sistema nervioso. En: García HO, López NN, García MC. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas;2015. p.1-18.

30-Gianfranco SpallettaG,PirasF,Gili T. Brain Morphometry, Neuromethods, vol. 136, [Internet] 2018. [cited 2019 Dec 10]; 3:35-49. Disponible en:https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8_3.

31-Zhao, L., Matloff, W., Ning, K., Kim, H., Dinov, I. D., & Toga, A. W. Age-Related Differences in Brain Morphology and the Modifiers in Middle-Aged and Older Adults. Cerebral Cortex. [Internet]. 2018 Dec [cited2019 Nov 23]; 10:252. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30535294>



32-Ramanoël S, Hoyau E, Kauffmann L, Renard F, Pichat C, Boudiaf N. Gray Matter Volume and Cognitive Performance During Normal Aging. A Voxel-Based Morphometric Study. *Frontiers in aging neuroscience*, [Internet] 2018 Ago. [cited 2019 Sep 13]; 10: 235. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6085481/pdf/fnagi-10-00235.pdf>

33- From Wikimedia Commons. Preterm Surfaces HiRes es.png [Internet] 2020 Jan [cited 2020 Jan 23]. Available on: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a3/PretermSurfaces_HiRes_es.png/800px-PretermSurfaces_HiRes_es.png

34-Wikimedia Commons. Pre- and post-central gyrus, right hemisphere cropped.png [Internet] .2019 April 6 [cited 2020 Jan 23] .Available on : https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/51/Pre_and_post-central_gyrus%2C_right_hemisphere_cropped.png/240px-Pre_and_post-central_gyrus%2C_right_hemisphere_cropped.png

35- Wikimedia Commons. Thickness of an human adult cerebral cortex.jpg [Internet].2019 April 6 [cited 2020 Jan 23] .Available on : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thickness_of_an_humn_adult_cerebral_cortex.jpg