



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas



Posgrado en Ciencias Física Aplicada

Caracterización de los cambios en las redes de conectividad cerebral de niños con obesidad utilizando teoría de grafos y análisis de componentes independientes.

Junio 2025

Tesis presentada para obtener el grado de:

Doctorado en Ciencias (Física Aplicada)

Presenta:

M.C. María Isabel Antonio de la Rosa

Asesor(es) de Tesis:

Dr. Benito de Celis Alonso

Dr. Javier Miguel Hernández López

FCFM, BUAP

Puebla, Pue.

Caracterización de los cambios en las redes de conectividad cerebral de niños con obesidad utilizando teoría de grafos y análisis de componentes independientes.

Tesis

M.C. María Isabel Antonio de la Rosa

Dr. Benito de Celis Alonso

Dr. Javier Miguel Hernández López



Título: Caracterización de los cambios en las redes de conectividad cerebral de niños con obesidad utilizando teoría de grafos y análisis de componentes independientes.

Presenta: M.C. María Isabel Antonio de la Rosa

COMITÉ

Dr. Mario Iván Martínez Hernández
Presidente

Dr. Martín Rodolfo Palomino Merino
Secretario

Dr. Eduardo Moreno Barbosa
Vocal

Dr. Ignacio Balbuena Méndez
Vocal Externo

Dr. Pedro Amado Miranda Romagnoli
Vocal Externo

Dr. José Gerardo Suárez García
Suplente

Dr. Benito de Celis Alonso
Dr. Javier Miguel Hernández López
Asesor(es)

Resumen

La obesidad constituye un riesgo para la salud, y México presenta una de las tasas más altas de obesidad infantil [1]. Se ha sugerido que la obesidad produce neuro inflamación [2], [3], lo que podría inducir déficits cognitivos o afectar negativamente el desarrollo cognitivo de los individuos que la padecen. Sin embargo, se sabe poco sobre las posibles alteraciones en las redes cerebrales que podrían usarse para monitorear las diferencias en los mecanismos fisiológicos del cerebro infantil, mediados a través del Índice de Masa Corporal (IMC).

El presente trabajo de tesis tiene como objetivo establecer los mecanismos por los cuales la obesidad afecta al desarrollo cognitivo, al caracterizar los cambios en las redes de conectividad cerebral de niños con obesidad. En esta investigación, se utilizarán la técnica de Imagen de Resonancia Magnética funcional en Estado de Reposo (IRMf-ER) para examinar la conectividad funcional (CF) de las Redes en Estado de Reposo (RER) asociadas con el IMC en niños mexicanos con peso normal y con obesidad, todo, a través de un análisis de componentes independientes. También, se analizarán las características topológicas de las redes cerebrales mediante el análisis teórico de grafos. Para explicar los cambios en la conectividad funcional entre las regiones del cerebro, se realizará un análisis estadístico de correlación de Pearson para asociar las RER de cada grupo. Todo el análisis se realizará con el software Matlab y Python. Para comparar las variables y evaluar las diferencias en los datos clínicos de los dos grupos se utilizará un análisis de varianza de una vía (o equivalentes no paramétricos, Mann-Whitney) así como estadística multivariada.

Este estudio es parte de una colaboración con el King's College de Londres (KCL) y La Universidad de Westminster (UoW) en Londres. Este proyecto cuenta con financiamiento del CONACyT, del Fondo Newton y del Consejo de Investigaciones Médicas (MRC) del Reino Unido.

Palabras clave: *Imagen de Resonancia Magnética funcional, Redes en Estado de Reposo, Conectividad Funcional, Índice de Masa Corporal, Obesidad infantil.*

Agradecimientos

Gracias a CONAHCYT por el apoyo otorgado para lograr la elaboración del presente trabajo de investigación. Gracias a la financiación concedida en la convocatoria Newton 2017, por parte del consejo de investigación médica del Reino Unido (MR/N029194/1). Gracias al Hospital Infantil de México, Federico Gómez por permitir el uso de su escáner de resonancia magnética y las horas de trabajo de sus tecnólogos, psiquiatras y todo el resto del personal técnico involucrado en este estudio. Gracias a los sinodales por su evaluación, por sus observaciones y amables sugerencias para mejorar el presente escrito. Gracias a mis asesores por su supervisión y apoyo durante este trabajo de investigación, gracias Dr. Benito de Celis Alonso por compartir su conocimiento sobre el análisis de imágenes médicas, por su apoyo y consejos durante el posgrado. Y finalmente pero muy importante, gracias a mi familia por todo su apoyo incondicional.

Índice general

Resumen	- 5 -
Agradecimientos	- 6 -
1 Introducción	- 9 -
1.1 Antecedentes del problema.....	- 9 -
1.2 El problema de investigación	- 9 -
1.3 Preguntas de investigación:	- 10 -
1.4 Hipótesis.....	- 10 -
1.5 Objetivo principal.....	- 10 -
1.6 Objetivos secundarios.....	- 10 -
1.7 Justificación.....	- 10 -
1.8 Resumen de capítulos	- 11 -
2 Marco Teórico	- 12 -
2.1 Obesidad	- 12 -
2.1.1 Diagnóstico	- 12 -
2.1.2 Neuro mecanismos de la obesidad	- 14 -
2.2 Imagen de Resonancia Magnética	- 15 -
2.3 Imagen de Resonancia Magnética Funcional.....	- 19 -
2.3.1 Imagen de Resonancia Magnética Funcional en Estado de Reposo.....	- 22 -
2.3.2 Redes en Estado de Reposo	- 23 -
2.4 Preprocesamiento de IRMf-ER.....	- 26 -
2.5 Análisis de IRMf-ER	- 27 -
2.5.1 Análisis de Componentes independientes (ICA).....	- 28 -
2.5.2 Medidas de conectividad de ROI a ROI (Región de interés).....	- 28 -
2.5.3 Medidas de conectividad mediante teoría de grafos.....	- 30 -
3 Estado del arte	- 35 -
3.1 Conectividad funcional en ER en la obesidad	- 35 -
4 Metodología	- 38 -
4.1 Protocolo de estudio.....	- 38 -
4.1.1 Protocolo de adquisición de pruebas clínicas	- 39 -
4.1.2 Protocolo de adquisición de pruebas neuropsicológicas de depresión (CDI), inteligencia (WISC-IV) y cognición (ENI).	- 40 -
4.1.3 Protocolo de adquisición de imágenes cerebrales	- 41 -
4.2 Preprocesamiento del Análisis de datos de IRMf	- 41 -

4.3	Análisis de IRMf-ER	- 45 -
4.3.1	Análisis espacial de componentes independientes (ICA)	- 45 -
4.3.2	Análisis espacial de región de interés ROI a ROI	- 49 -
4.3.3	Análisis de conectividad funcional por teoría de grafos.....	- 51 -
4.4	Análisis estadístico	- 55 -
5	Resultados.....	- 57 -
5.1	Resultados del Análisis de Componentes Independientes (ICA)	- 58 -
5.2	Resultados de la comparación de la activación en las RER entre el grupo NP y OB.....	- 59 -
5.3	Resultados del análisis de correlación de la CF entre las RER	- 62 -
5.4	Resultados del análisis ROI a ROI	- 64 -
5.5	Resultados del análisis de conectividad funcional por teoría de grafos.....	- 66 -
	Discusión y Conclusiones	- 68 -
	Bibliografía.....	- 70 -
	Glosario.....	- 76 -
	Lista de Tablas.....	- 78 -
	Lista de Figuras.....	- 79 -

Capítulo 1

1 Introducción

1.1 Antecedentes del problema

México tiene una de las mayores tasas de obesidad infantil en el mundo. Recientemente se ha descrito que la obesidad en población joven se asocia con una menor función cognitiva, específicamente en habilidades de control inhibitorio y memoria de trabajo, lo que puede tener un impacto en la formación académica. La obesidad, las enfermedades de hígado no relacionadas con el alcohol (EHNRCAs) y la alta concentración de grasa ectópica en el hígado están asociadas con un déficit en el aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas [2], [3], así como tamaño de cerebro reducido. La obesidad está asociada con inflamación sistémica crónica de bajo nivel [4]. Como el núcleo arqueado del hipotálamo se sitúa fuera de la barrera sanguínea cerebral, no es sorprendente que se vea afectada por la inflamación periférica. Otros han mostrado incrementos en la absorción de moléculas de calcio 45 ionizado (iba-1, marcador para la micro-glia) o de la proteína ácida en la glia fibrosa (GFAP, marcador para astrocitos) en el hipocampo después de un periodo largo bajo dieta rica en grasas [5]. Aumentos de la microglia y los astrocitos son característicos de la neuroinflamación y su activación puede producir déficits en procesamientos cognitivos, el aprendizaje y la memoria. Procesos en los que el hipocampo juega un papel principal.

También se sabe que el hígado graso no alcohólico está asociado con la obesidad. Esto se debe a que la estenosis vascular induce inflamación o fibrosis hepáticas. Diferentes déficits cognitivos y lesiones estructurales han sido observadas en casos de cirrosis biliar [6] y en enfermedades hepáticas incluyendo hepatitis C [7]. Además de esto algunas hormonas como el factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) cuya producción es inducida desde el hígado modula aspectos de la función cerebral afectando a la actividad normal de la vida diaria de un adulto [8]. Se ha propuesto que mecanismos biológicos derivados de la obesidad como las adipocitocinas, citocinas inflamatorias y hormonas gastrointestinales pudieran estar asociados con el aprendizaje, la memoria y la función cognitiva en general, ya que las citocinas son proteínas producidas en distintas partes del cuerpo con múltiples funciones, entre estas la modulación de la inflamación. De ahí la hipótesis de que estas proteínas sean las responsables del deterioro cognitivo[9].

1.2 El problema de investigación

A la fecha, los modelos biológicos de la asociación entre obesidad y función cerebral se han realizado principalmente en modelos animales, mientras que pocos han sido los estudios en humanos adultos y aún menores en niños. Por lo anterior, los mecanismos que interconectan las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad y la función neurocognitiva en etapas tempranas de la vida no están esclarecidos. Sin embargo, las aplicaciones neurológicas como las

Imágenes de Resonancia Magnética funcional en estados de reposo (IRMf-ER) permiten caracterizar, hasta cierto punto, el funcionamiento cerebral de un paciente.

1.3 Preguntas de investigación:

- ¿Es posible estudiar la asociación entre obesidad y función cerebral en niños mediante el análisis de Imágenes de Resonancia Magnética funcional en estado de reposo?

Por lo anterior, en el presente proyecto se estudiarán y analizarán las imágenes médicas del cerebro, obtenidas por la técnica de Imagen de Resonancia Magnética funcional en estado de reposo (IRMf-ER) de dos grupos de niños (normo peso y obesos).

1.4 Hipótesis

Se debería observar un efecto diferencial entre las redes funcionales que caracterizan la conectividad funcional entre los niños con peso normal y obesidad.

1.5 Objetivo principal

Aplicar el análisis de componentes independientes ICA para identificar redes funciones (Redes en Estado de Reposo RER) que caracterizan la conectividad funcional entre las regiones cerebrales de niños mexicanos con peso normal y con obesidad. Además, analizar las características topológicas de las redes cerebrales mediante el análisis teórico de grafos.

1.6 Objetivos secundarios

- Identificar las RER que caracterizan a cada grupo de estudio de una población infantil (grupo con obesidad y grupo control con peso normal).
- Comparar las diferencias de RER entre grupos.
- Analizar las características topológicas de las redes cerebrales mediante el análisis teórico de grafos.
- Comparar las diferencias topológicas entre grupos.
- Discutir cual RER y qué característica topológica podría usarse como marcador para los efectos fisiológicos de la obesidad.

1.7 Justificación

Recientemente, varios estudios han sugerido una asociación directa entre la cognición humana y los patrones de conectividad funcional y estructural en el cerebro humano obtenidos mediante la combinación de IRMf en estado de reposo con mediciones de imágenes por tensor de difusión estructural (DTI) [10]. El enfoque principal de estos estudios ha sido el análisis del comportamiento cognitivo en relación con redes específicas de estado de reposo [11], principalmente la red de modo predeterminado. Se ha sugerido que la actividad y la conectividad de la red de modo predeterminado están involucradas en la integración del pensamiento cognitivo, emocional y en el monitoreo del mundo que nos rodea. Además de vincular la actividad y la conectividad funcional de la red de modo predeterminado con el comportamiento cognitivo, estudios recientes han explorado la relación entre la topología general de las redes cerebrales

funcionales y la capacidad cognitiva, y han sugerido un vínculo entre la organización eficiente de la red cerebral y el rendimiento intelectual. Centrándose en conexiones funcionales específicas, se han encontrado que el nivel de conectividad funcional de la corteza prefrontal dorsolateral es predictivo para el desempeño intelectual [11]. Además, respaldando una hipótesis de eficiencia neuronal del rendimiento intelectual, un estudio reciente ha sugerido una relación positiva entre el nivel de eficiencia de las redes cerebrales funcionales y el coeficiente intelectual, mostrando que las redes cerebrales organizadas más eficientes pertenecían a las personas más inteligentes.

1.8 Resumen de capítulos

El capítulo 1 presenta una breve introducción para ubicar la temática de la tesis. En el 2 y 3 se encuentra la información necesaria para comprender la teoría que fundamenta la investigación. En el capítulo 2 se aborda el tema de la obesidad, su definición y datos estadísticos sobre la situación actual de la obesidad infantil en México, marcando así la importancia de este estudio. Se presentan los criterios que se establecen para considerar si se habla de obesidad o sobrepeso. Después se mencionan los sistemas y órganos del cuerpo que son afectados por la obesidad y las enfermedades directamente relacionadas con esta. También se describe la teoría sobre resonancia magnética, donde se establecen los principios físicos detrás de esta técnica de formación de imágenes médicas. En el capítulo 3 se expone el estado del arte de estudios de conectividad funcional haciendo uso de la resonancia magnética funcional, se habla a detalle de las medidas de conectividad funcional utilizadas para caracterizar la actividad intrínseca del cerebro, haciendo énfasis en el Análisis de Componentes Independientes (ICA), método utilizado en la presente investigación. En el capítulo 4, se da a conocer la metodología aplicada para llevar a cabo el trabajo de investigación, se habla de los métodos, técnicas y análisis estadísticos a usar. En particular, se muestran algunos métodos para analizar la conectividad funcional en imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) utilizando el software GIFT y CONN. Finalmente, en el capítulo 5 se muestran los resultados obtenidos y en el capítulo 6 se encuentra la discusión y conclusiones sobre estos.

Capítulo 2

2 Marco Teórico

2.1 Obesidad

La obesidad se caracteriza por un aumento excesivo de grasa corporal, por lo que es considerada una enfermedad crónica que impacta en personas de todas las edades y antecedentes demográficos [12], en las funciones cognitivas asociadas con la toma de decisiones deteriorada [13], control inhibitorio [14], aprendizaje/ memoria [15] y atención [16]. Aumenta el riesgo de diversas enfermedades, incluida la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, también se considera un factor de riesgo para las demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer [17], [18], [19]. Por lo tanto, una mejor comprensión de los mecanismos psicofisiológicos que regulan el apetito y el peso son esenciales para el desarrollo de tratamientos efectivos para combatir la obesidad.

2.1.1 Diagnóstico

El índice de masa corporal (IMC) es uno de los métodos más utilizados para evaluar el estado nutricional de una persona y para diagnosticar el sobrepeso y la obesidad, tiene una correlación satisfactoria con la grasa corporal total. El IMC se obtiene al dividir el peso (kg) entre el cuadrado de la estatura (m^2). La OMS estableció los puntos de corte para la clasificación del IMC (Ver **Tabla 2.1**).

Tabla 2.1 Clasificación del índice de masa corporal (IMC)

Clasificación	IMC (kg/m^2)
Peso normal	18.5 - 24.9
Obesidad	
Obesidad clase I	≥ 30.0
Obesidad clase II	30.0 - 34.9
Obesidad clase III	35.0 - 39.9 ≥ 40.0

Debido a que el peso y la estatura cambian durante el crecimiento y el desarrollo, al igual que su relación con la grasa corporal, el IMC de un niño debe interpretarse en relación con otros niños del mismo sexo y edad.

Las tablas de crecimiento percentil del IMC por edad son indicadores que se utilizan con mayor frecuencia para medir el tamaño y los patrones de crecimiento de niños y adolescentes en los Estados Unidos. Estos percentiles expresan el IMC de un niño en relación con los niños estadounidenses que participaron en encuestas nacionales de 1963-65 a 1988-94 [20]. Las categorías del nivel de peso del IMC por edad y sus percentiles correspondientes según lo definido por las guías del Centro para Control de Enfermedades (CDC) para niños y adolescentes se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2.2 Clasificación del nivel de peso y sus percentiles

Categoría de estado de peso	Rango percentil
Bajo peso	Menos del percentil 5
Peso saludable	Percentil 5 hasta por debajo del percentil 85
Sobrepeso	Percentil 85 hasta por debajo del percentil 95
Obesidad	Igual o mayor al percentil 95

En la siguiente imagen se muestra un ejemplo de cómo algunas muestras de números de IMC deben interpretarse para un varón de 10 años.

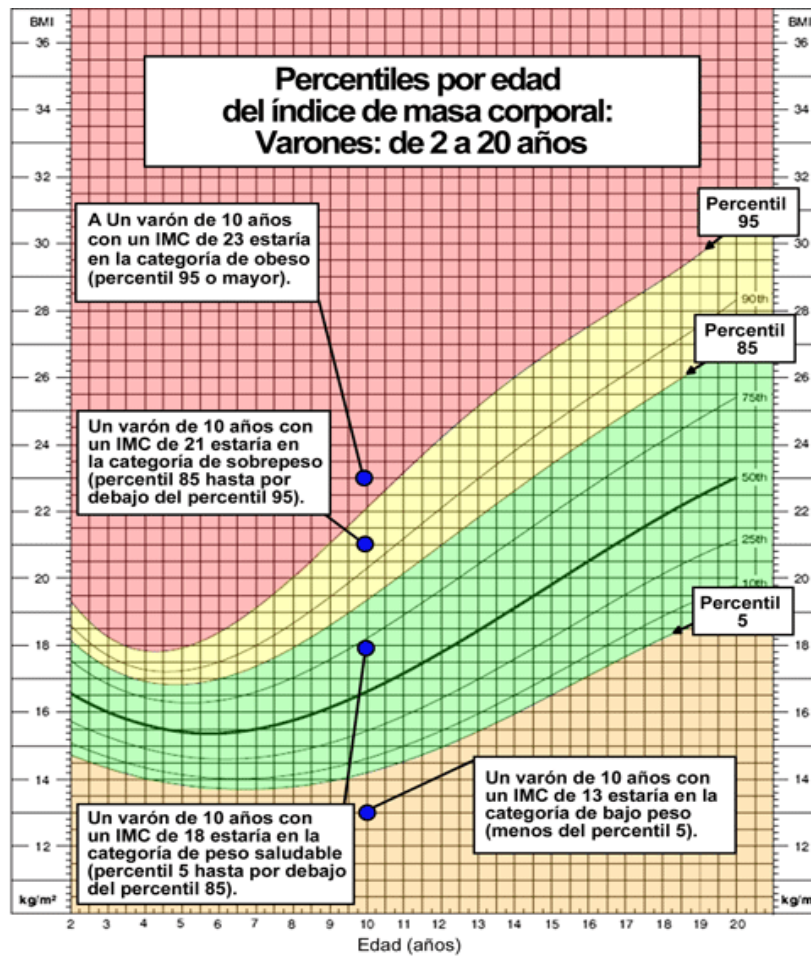


Figura 2.1 Percentiles por edad del IMC. En los recuadros blancos se muestran ejemplos de algunas interpretaciones de números de IMC para un varón de 10 años.

2.1.2 Neuro mecanismos de la obesidad

Se ha sugerido que la obesidad afecta negativamente la función y la estructura del cerebro, especialmente dentro del circuito fronto-mesolímbico. Además, se asocia con una morfometría cortical alterada, un volumen reducido de materia gris/blanca y una integridad deficiente de la materia blanca [21]. Aunque la mayoría de los estudios transversales concluye que la obesidad afecta las funciones cognitivas[22], [23], la mayoría de los estudios longitudinales prospectivos concluyen que la dirección de causalidad va de la inteligencia a la obesidad. [24], es decir, la baja inteligencia infantil conduce a la obesidad y al aumento de peso en la edad adulta[25].

El hipocampo es la zona del cerebro responsable del aprendizaje y de la memoria, sus moléculas de señalización son fundamentales en la coordinación del equilibrio energético y la homeostasis, y junto a los factores genéticos influye en la determinación de la predisposición al aumento de peso y la obesidad [21]

También se sabe que las personas con obesidad presentan deficiencias en la regulación de los estados emocionales negativos [26] posiblemente mediada por una conectividad alterada en la corteza prefrontal ventromedial y la ínsula [27], [28]. La corteza prefrontal se divide en dorsal, ventral y medial [29], la dorsal es una zona del cerebro que se encarga de las funciones ejecutivas (atención, autocontrol, memoria de trabajo, planificación del futuro y flexibilidad cognitiva), la corteza prefrontal ventral es la encargada de regular las emociones y la corteza prefrontal medial singular detecta los errores.

La combinación de comer rápido y consumir frecuentemente una dieta rica en grasas tiene un impacto mayor en el aumento de peso [30] , el modelo triádico de sistemas neuronales competitivos describe la comunicación entre los sistemas de procesamiento de recompensa, sistema de control inhibitorio y el sistema de regulación homeostática involucrados en el procesamiento y control de ingesta de alimentos.

Además, hay ciertos mecanismos biológicos derivados de la obesidad, por lo que en el estudio se mide el perfil inflamatorio enfocado en las citocinas, que son proteínas producidas en distintas partes del cuerpo y están encargadas de la modulación de la inflamación.

2.2 Imagen de Resonancia Magnética

La Imagen de Resonancia Magnética (IRM) es una técnica de diagnóstico por imagen médica, se puede realizar en diferentes áreas del cuerpo y existen diferentes técnicas de IRM. Entre las principales técnicas se encuentra la IRM convencional, la IRM con contraste, la IRM funcional, y la imagen del tensor de difusión (DTI) que se utiliza para estudiar la estructura y organización de la sustancia blanca en el cerebro.

El enfoque principal del presente estudio es estudiar y analizar las imágenes médicas del cerebro, las cuales se pueden separar en dos categorías:

- Imágenes cerebrales estructurales; orientadas al estudio de la estructura cerebral, son IRM convencional anatómicas de alta resolución del cerebro, utilizadas para proporcionar un contexto anatómico que facilite distinguir entre diferentes tipos de tejidos y localizar con precisión las regiones activadas del cerebro.
- Imágenes cerebrales funcionales; utilizadas en el estudio de la conectividad funcional, se obtiene a través de la técnica de Imagen de Resonancia Magnética funcional (IRMf).

La Imagen de Resonancia Magnética (IRM) convencional se forma a partir de la interacción entre los átomos del cuerpo humano, campos magnéticos y ondas de radio. La gran cantidad de agua existente en los tejidos y la grasa del cuerpo hacen que la IRM sea excelente para ver los átomos del cuerpo humano. Un 63% en promedio de la masa del cuerpo humano está formado por moléculas de agua [31]. Las moléculas de agua están constituidas por dos átomos de Hidrogeno y uno de Oxígeno, el átomo de Hidrógeno es el más abundante en el cuerpo humano, este posee un protón y un electrón. Recordemos que los protones son partículas elementales de cargas positivas y los electrones son partículas elementales negativas. Los electrones normalmente están girando alrededor del núcleo atómico, el cual consiste en partículas giratorias: protones y neutrones. Los protones en el núcleo se encuentran girando constantemente alrededor de su propio eje de giro, movimiento denominado spin. El spin se representa mediante un vector que sigue la regla de la mano derecha.



Figura 2.2 Movimiento del espín.

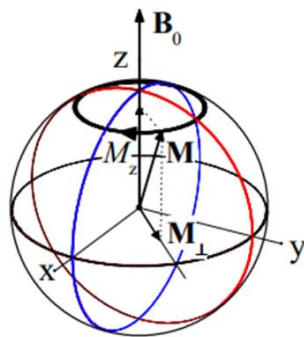
En general, definimos el spin como una propiedad de la mecánica cuántica asociada con el momento angular intrínseco de las partículas presentes en el átomo tales como el electrón, protón y neutrón. El momento angular del spin total $S = \sqrt{3}\hbar/2$, una cantidad vectorial con tres componentes espaciales que pueden ser orientadas en diferentes direcciones S_i . Cuando el componente S_i del momento angular se mide en cualquier dirección particular, solo se observa que

tiene valores discretos o "cuantificados"; para el caso del protón el valor de spin es $\frac{1}{2}$ con dos valores de estados posibles $S_i = \pm\hbar/2$, donde \hbar es la constante de Planck dividida por 2π .

La carga positiva del protón por estar en constante movimiento produce una corriente eléctrica que genera un campo magnético a su alrededor. Además, al ser una partícula con spin pueden poseer un momento magnético $\mathbf{m} = \gamma\hbar\mathbf{S}$, donde γ es el constante giro magnética característica de cada partícula. Por ello, el protón tiene su propio campo magnético y puede considerarse como un pequeño imán.

La IRM se basa en las propiedades magnéticas de los núcleos, el protón en el núcleo del átomo de hidrógeno es quien proveerá la señal de RM[32]. A efectos prácticos, cuando hablemos de protón estaremos hablando del núcleo del átomo de Hidrógeno, visto como un dipolo magnético y por tanto el equivalente a un pequeño imán. En cualquier tejido los campos magnéticos se encuentran orientados al azar, cancelándose unos a otros, razón por la cual los tejidos no poseen magnetismo neto.

Cuando una persona se posiciona dentro del escáner de resonancia magnética, se aplica un campo magnético externo \mathbf{B} (de 1.5 a 3 teslas) al tejido, los protones (núcleos de hidrógeno) en el cuerpo, actuando como pequeños imanes se alinean con este campo, la energía del núcleo cambia en una cantidad igual a $-\mathbf{m} \cdot \mathbf{B}$ donde el producto escalar (o punto “ \cdot ”) representa la orientación del momento magnético \mathbf{m} en relación con \mathbf{B} . Pueden orientarse paralelamente o antiparalelamente al campo, siendo la orientación paralela predominante debido a que requiere menos energía. Esto genera una magnetización neta a partir del exceso de protones alineados paralelamente al eje del campo magnético externo, conocida como magnetización longitudinal \mathbf{M} . Es posible explicar esta dinámica de magnetización a través del modelo clásico de la esfera de Bloch, quien supuso que los millones de núcleos individuales en una muestra podrían representarse por un solo vector \mathbf{M} (magnetización neta). Así como los núcleos individuales poseen momento angular de spin, también lo tiene el vector \mathbf{M} .

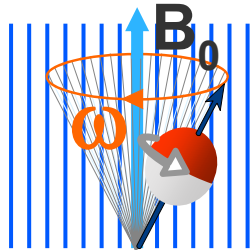


$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma\mathbf{M} \times \mathbf{B} \quad \text{Ecuación de Bloch}$$

Figura 2.3 Esfera de Bloch

La ecuación de Bloch describe cómo evoluciona el vector de magnetización de un sistema de spines en presencia de campos magnéticos [33]. Es una ecuación diferencial que modela el comportamiento de la magnetización macroscópica \mathbf{M} en un campo magnético \mathbf{B} .

Los protones, además de alinearse al campo magnético, se mueven a manera de una peonza, movimiento denominado precesión, cuya velocidad o frecuencia están determinadas por la intensidad del campo magnético externo B_0 . La frecuencia de precesión ω puede calcularse según la ecuación de Larmor, donde se multiplica la constante giromagnética por la intensidad del campo magnético.



Ecuación de Larmor: $\omega = \gamma \times B_0$

ω : frecuencia de precesión angular en Hz.

B_0 : Intensidad de campo magnético externo uniforme en Tesla.

γ : velocidad de precesión del campo magnético o constante giromagnética.

Figura 2.4 Movimiento de precesión.

Para obtener información sobre el contraste magnético de los tejidos, es necesario perturbar el exceso de protones que conforman la magnetización longitudinal, para ello mediante el uso de una antena (llamada bobina) se emiten pulsos cortos de ondas electromagnéticas, que se denominan pulsos de radiofrecuencia (RF), que perturba la alineación de los protones, los cuales absorben energía y cambian de orientación, disminuyendo la magnetización longitudinal y generando un nuevo vector de magnetización transversal M_{\perp} [32]. Para hacer entrar en resonancia e interactuar con el vector de magnetización longitudinal, el pulso de radiofrecuencia debe tener la misma frecuencia del movimiento de precesión ω .

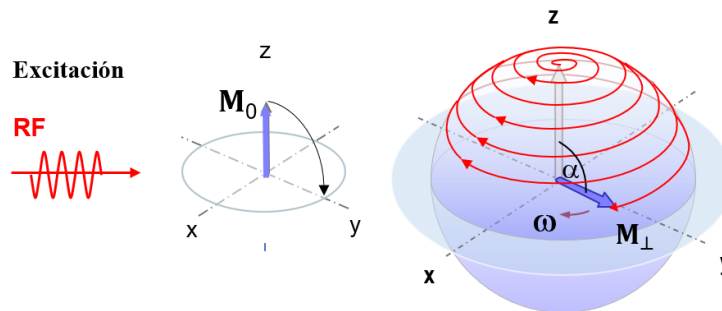


Figura 2.5 Excitación nuclear por un pulso de RF. Al entrar en resonancia los núcleos de H, la magnetización M se desplaza realizando un movimiento de giro en espiral a la frecuencia de precesión.

Cuando el pulso de RF se apaga, inicia el proceso de relajación, donde los protones regresan a su alineación original, pierden la coherencia de fase y liberan energía en el proceso. Durante la relajación ocurren sincrónicamente dos fases principales (relajación longitudinal y transversal):

- T1 (relajación longitudinal): indica el tiempo que tardan los protones en alinearse nuevamente con el campo magnético del imán del escáner recuperando el 63% de la magnetización longitudinal original.
- T2 (relajación transversal): indica el tiempo que tardan los protones en perder sincronización entre ellos, y ha decrecido la magnetización transversal en un 37% de su valor.

La energía liberada por los protones durante la relajación es captada por las bobinas receptoras como una corriente eléctrica denominada señal de resonancia magnética o eco. Es importante señalar que cada tejido libera energía de distinta forma en base a su composición (agua, grasa, etc.).

El intervalo de tiempo transcurrido entre la aplicación del pulso de radiofrecuencia y la captación de la señal de resonancia magnética se conoce como tiempo de eco (TE), un factor clave en la generación de las distintas secuencias de pulsos de RF. Para obtener una imagen adecuada, se requiere aplicar más de un pulso de RF, lo que se denomina secuencia de pulsos. El intervalo de tiempo entre pulsos sucesivos se le conoce como tiempo de repetición (TR).

Al variar parámetros técnicos como el tiempo de repetición TR, el tiempo de eco TE y el ángulo de deflexión de la magnetización en las secuencias de pulsos de la RM, se puede ajustar el contraste de la imagen para destacar mejor los tiempos de relajación T1 y T2, lo cual ayuda a diferenciar los tejidos según sus propiedades.

Posteriormente con la ayuda de gradientes magnéticos se puede localizar de dónde viene cada señal, en una computadora se reconstruyen las señales en una imagen detallada de estructuras del cuerpo. Dependiendo de la intensidad de la señal recibida se forma la imagen resultante en tonos de gris, la señal puede calificarse como alta, intermedia, baja o nula y esa diferencia de contraste entre los tejidos proporciona información acerca de su T1 o de su T2.

La imagen digital formada es una matriz de números que corresponden a ubicaciones espaciales, se pueden representar los números de la imagen en términos de valores de gris (común para las IRM anatómicas o estructural) o en valores de color (como es común para los mapas paramétricos estadísticos). Por lo general, nos referimos a cada elemento de la imagen como un vóxel, que es el análogo tridimensional de píxel.

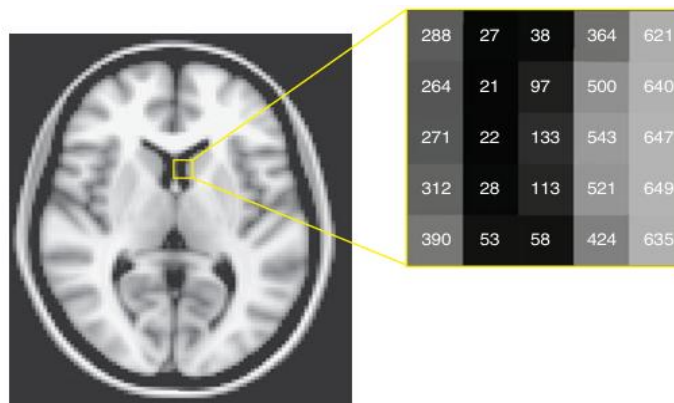


Figura 2.6 Imagen digital de RM. La imagen es una representación gráfica de una matriz, donde los números corresponden a los valores de la escala de grises para el conjunto de vóxeles seleccionados.

Procesar una imagen de resonancia magnética es realizar algún tipo de operación matemática en la matriz. Las imágenes de resonancia magnética estructural generalmente comprenden una sola imagen tridimensional.

2.3 Imagen de Resonancia Magnética Funcional

La imagen de resonancia magnética funcional (IRMf) es una técnica de diagnóstico médico de neuroimagen desarrollada a partir de IRM. En ella se obtienen imágenes funcionales registrando, observando, midiendo y evaluando los cambios en la oxigenación local en el flujo sanguíneo cerebral que ocurren en respuesta a la actividad neuronal. Esto, a su vez refleja la cantidad de actividad cerebral local[34], lo que proporciona información de la función neuronal en el cerebro.

La actividad que se registra se basa en que las neuronas activas necesitan oxígeno y glucosa para realizar su función, entonces cuando un grupo de neuronas en una región del cerebro se activa, aumenta la demanda en esa área y más oxígeno les es enviado mediante el flujo sanguíneo a través de las moléculas de hemoglobina presente en las células rojas de la sangre. Ese aumento en el flujo sanguíneo trae consigo un aumento en la concentración de oxihemoglobina (HbO₂) y una disminución en la concentración de desoxihemoglobina (HbR) en los capilares cercanos a la zona activada. La señal BOLD (señal de contraste que depende del nivel de oxígeno en la sangre, por sus siglas en inglés) es la medida utilizada en IRMf para detectar estos cambios en la concentración de oxigenación y flujo que cambian las propiedades magnéticas del tejido local.

La señal BOLD detectada por el escáner se fundamenta en la propiedad magnética de la hemoglobina y en su comportamiento en diferentes estados de oxigenación. La sangre oxigenada que llega a la neurona es diamagnética (repele los campos magnéticos externos), esto afecta el campo magnético local y por lo tanto el tiempo de relajación transversal (T₂^{*}) de los protones de agua cercanos es más corto, lo que resulta en una señal de IRMf más intensa y brillante. Mientras que la sangre desoxigenada que deja a la neurona es paramagnética distorsiona el campo magnético local (los momentos magnéticos libres tienden a alinearse paralelo al campo magnético externo) el T₂^{*} es más largo y representa una señal BOLD menos intensa, registrada en la IRMf como más oscura. Este contraste BOLD inicia aproximadamente dos segundos después de la activación de la neurona, y nos permite medir, de manera indirecta, la actividad neuronal [11]. Esto significa que la señal BOLD es un marcador hemodinámico que mide el metabolismo de la neurona activada e inferimos que esta actividad está relacionada a un proceso cerebral (ejemplo: aprendizaje, memoria, lenguaje, emociones, etc.).

La **Figura 2.7** muestra un ejemplo de la respuesta hemodinámica, que representa el aumento del flujo sanguíneo que sigue a un breve periodo de actividad neuronal que puede durar solo milisegundos. El aumento del flujo sanguíneo que sigue a esta actividad tarda unos 5 segundos en alcanzar su máximo, el cual es seguido por un rebrote que no vuelve completamente a la línea de base durante al menos 15 a 20 segundos.

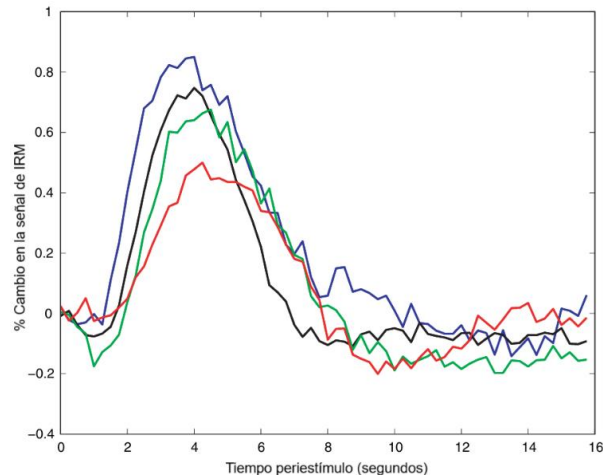


Figura 2.7 Ejemplo de las respuestas hemodinámicas de 4 individuos diferentes, esto representa la variabilidad de las respuestas entre las personas [34].

Las mediciones se pueden localizar con una resolución espacial milimétrica en todo el cerebro. La resolución temporal es del orden de varios segundos, que es más lenta que la mayoría de las fluctuaciones en la actividad neuronal.

La HRF modela temporalmente la respuesta hemodinámica, mostrando cómo la señal BOLD aumenta, alcanza un pico y disminuye. La HRF es una representación matemática de la respuesta hemodinámica, y se usa para predecir cómo debería comportarse la señal BOLD en relación con la actividad cerebral subyacente.

Adquisición de IRMf.

Para ver la actividad cerebral se modifica la forma en que se adquieren los datos de las imágenes de resonancia magnética, en vez de sacar una imagen de alta resolución se toman muchas imágenes de menor resolución, pero más rápido por un tiempo determinado. Para determinar la ubicación del campo de visión FOV, se realiza un primer escaneo de baja resolución. Durante el proceso de adquisición de IRMf, se utiliza comúnmente la secuencia de imágenes eco-planar (EPI) para capturar la actividad cerebral, es rápida y sensible a los cambios en el flujo sanguíneo. Esta secuencia utiliza pulsos de radiofrecuencia para excitar los núcleos del hidrogeno en el tejido cerebral, esto genera las señales que son detectadas por las bobinas receptoras del escáner.

Para adquirir las IRMf del presente proyecto, se utiliza la secuencia simultánea de múltiples cortes (SMS) de imágenes ecoplanar EPI (Field Echo Echo Planar Imaging) de disparo único, esta técnica combina elementos de la secuencia eco de campo (Field Echo) con la imagen ecoplanar (Echo Planar Imaging). Esta combinación permite la adquisición rápida de imágenes. Al ser de disparo único, una imagen completa se adquiere en un solo disparo de radiofrecuencia. Esto significa que toda la información necesaria para reconstruir una imagen se recopila en un solo paso, permitiendo así tiempos de adquisición cortos.

Se escanea una secuencia de imágenes (llamadas volúmenes cerebrales 3D) en intervalos de tiempo muy cortos (de 1 a 3 segundos) que capturan a lo largo de un período de tiempo determinado las variaciones en la intensidad de la señal BOLD de resonancia magnética funcional

en diferentes regiones del cerebro [35]. Al conjunto de datos que representan la intensidad de señal de resonancia magnética recopilada a lo largo del tiempo se le denomina series temporales BOLD. Estas series temporales se utilizan para estudiar la actividad cerebral y permiten rastrear cambios en la actividad cerebral.

Los datos de resonancia magnética funcional se representan como una serie temporal de imágenes tridimensionales (Ver **Figura 2.8**). Donde cada imagen tridimensional está compuesta por una matriz de elementos llamados vóxeles (píxeles volumétricos), cada vóxel representa un pequeño volumen de tejido cerebral y tiene asociada una serie temporal que contiene información sobre la intensidad de la señal BOLD en esa región cerebral en específico [36]. Por ejemplo, para el presente trabajo se recopila un volumen cerebral cada 1.5 segundos durante un total de 6 minutos, lo que da como resultado una serie temporal de 240 imágenes tridimensionales.

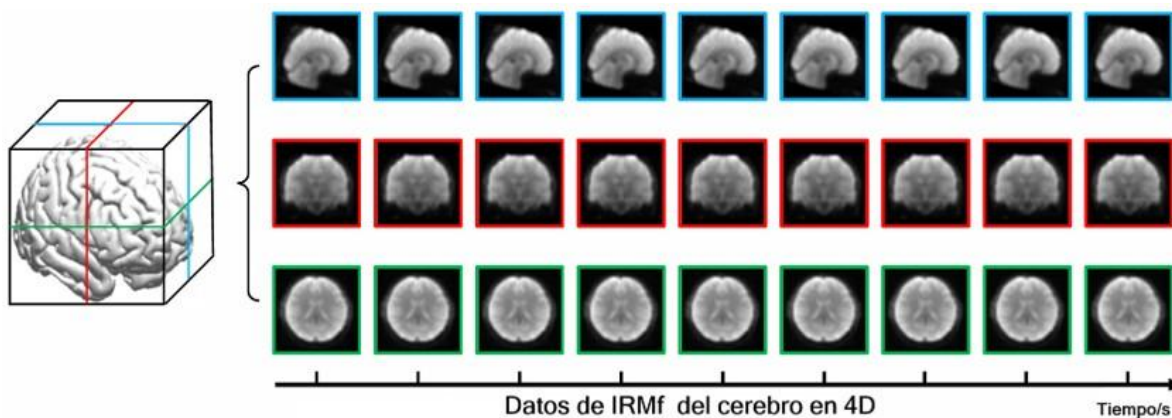


Figura 2.8 Datos de IRMf. Volúmenes cerebrales 3D a lo largo de la dimensión temporal, se muestran cortes de imagen en vista sagitales, coronales y axiales [36].

Debido a que los datos de IRMf se recopilan como una serie de imágenes, se pueden almacenar como un conjunto de archivos tridimensionales o como un solo archivo cuadrimensional, donde la cuarta dimensión es el tiempo. La mayoría de los escáneres de resonancia magnética guardan sus datos reconstruidos en un formato llamado DICOM. Aunque es el formato estándar para la salida de datos, casi siempre es necesario convertir de DICOM a algún otro formato antes del análisis de datos. La razón principal es que los conjuntos de datos DICOM son difíciles de manejar, debido al almacenamiento de cada corte como un archivo separado. Esto puede conducir a ralentizar el análisis.

Uno de los formatos más antiguos para los datos de RM se conoce como *Analyze*, almacena cada conjunto de datos en un conjunto de dos archivos. Un archivo de datos, que tiene la extensión *.img*, contiene los datos binarios de la imagen. Un archivo *header*, que tiene la extensión *.hdr*, contiene los metadatos de la imagen. Una extensión del formato *Analyze* es el formato *NIfTI*, representa la relación entre los índices de vóxeles y las ubicaciones en el escáner de resonancia magnética. La extensión de archivo estándar para las imágenes *NIfTI* es *.nii*, que contiene tanto los datos de imagen (*.img*) y de encabezado *header* (*.hdr*). Los archivos *.nii* comprimidos tienen la extensión (*.nii.gz*).

2.3.1 Imagen de Resonancia Magnética Funcional en Estado de Reposo

La Imagen de resonancia magnética funcional en estado de reposo (IRMf- ER) es adquirida mientras el sujeto de estudio está en reposo mental o sin hacer algo. Durante el escaneo al sujeto se le instruye permanecer despierto, quieto y relajado, con los ojos cerrados o que se concentre en un punto fijo, esto para minimizar cualquier movimiento que pueda afectar la calidad de las imágenes. Al permanecer en reposo, las imágenes capturan la actividad cerebral espontánea en ausencia de estímulos externos.

La adquisición de datos en IRMf-ER sigue un proceso similar al de la IRMf convencional, las actividades espontáneas producidas por la comunicación entre las neuronas cambian la demanda de oxígeno y las imágenes capturan la fluctuación de la señal BOLD a lo largo del tiempo en distintas regiones del cerebro. Con esta aproximación se pueden extraer las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD que se encuentran específicamente en el rango de 0.01 – 0.1Hz [37]. Tener en cuenta que a pesar de las particularidades propias de la actividad mental en cada sujeto (como imaginar o evocar algún recuerdo, imágenes mentales, habla interna o planificación para el futuro) la actividad intrínseca cerebral persiste con rasgos inter e intra-individuales a lo largo del tiempo.

La IRMf-ER adquirió relevancia a partir de su formal descubrimiento en 1995 por Barath Biswal y su equipo en el Medical College de Wisconsin [38]. Durante un estudio de IRMf, el equipo de Biswal identificó unas fluctuaciones particulares en el contraste BOLD a frecuencias bajas (< 0.1 Hz), las cuales mostraron una sorprendente correspondencia temporal entre regiones cerebrales relativamente distantes. El interés de la investigación de Biswal era examinar los patrones de actividad neuronal del sistema motor, para ello a los sujetos de estudio se les aplicó una tarea estándar de oposición de dedos, luego se adquirió una IRMf-ER instruyéndoles que permanecieran en estado de reposo evitando cualquier tarea cognitiva, lingüística o motora tanto como fuera posible [39]. El análisis de los resultados mostró que durante la tarea de pulsación de dedos se activaron varias regiones implicadas en la respuesta motora: el área motora primaria y la suplementaria. En el segundo análisis en estado de reposo se seleccionó un único vóxel o región de interés localizado en área motora, y se analizó su patrón de correlación temporal con el resto de los vóxeles en el cerebro. Sorprendentemente, se observaron correlaciones entre las fluctuaciones del vóxel seleccionado y las fluctuaciones de las mismas regiones que se activaron durante la tarea de pulsación de dedos; es decir, durante la realización de tarea como en estado de reposo se destacaron áreas y circuitos casi idénticos. (Ver **Figura 2.9**)

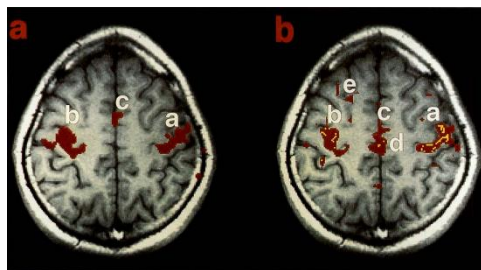


Figura 2.9 Resultado de la investigación de Biswal. (Izquierda) IRMf de la respuesta de activación de tareas al movimiento bilateral de los dedos izquierdo y derecho, superpuesta a una imagen anatómica. (Derecha) Imagen correspondiente producida de identificar un píxel central en la corteza motora izquierda (región b de la Fig. b). El curso de tiempo filtrado de este píxel sirvió como referencia para determinar el coeficiente de correlación con todos los demás cursos de tiempo filtrados, y los píxeles con coeficiente de correlación >0.35 ($p < 10^{-3}$) fueron coloreados, como se muestra en la Fig. b. El rojo es una correlación positiva y el amarillo es negativo [38].

Inicialmente, este hallazgo no recibió mucha atención y se atribuyó a diversos factores, como posibles interferencias del escáner. Sin embargo, estas fluctuaciones reflejaban un alto grado de conectividad y comunicación funcional entre múltiples regiones del cerebro humano [39], lo que estableció que se debían a fenómenos fisiológicos cerebrales en los cuales el foco no residía en la respuesta directa a los estímulos, sino en la actividad cerebral que ocurría entre ellos, es decir, durante el estado de reposo.

Con el paso de las investigaciones se le prestó mayor atención a la forma en que dichas regiones cerebrales se comunican entre sí y a la manera en que tales interacciones terminan por influir en las funciones cerebrales. En términos simplificados, los estudios de IRMf utilizan el estado de reposo para establecer el nivel basal de la señal BOLD y tener un punto de referencia desde el cual definir la activación cerebral y utilizarla como una medida de la **conectividad funcional** entre vóxeles o regiones de interés.

La **conectividad funcional (CF)** se define como la dependencia estadística entre las señales BOLD de la actividad neuronal en regiones cerebrales anatómicamente separadas [40] e independientemente de su conectividad estructural, ya que la CF también puede existir entre regiones que no están directamente enlazadas por haces axonales.

2.3.2 Redes en Estado de Reposo

Los métodos basados en análisis de conectividad funcional han sido ampliamente utilizados para detectar redes cerebrales funcionalmente conectadas durante el reposo, conocidas como **Redes en Estado de Reposo (RER)** [41]. Estas redes muestran el conjunto de regiones cerebrales con fluctuaciones coherentes de la actividad cerebral (fluctuaciones lentas y sincronizadas en la señal BOLD en frecuencias por debajo de 0.1 Hz) que tienden a correlacionarse más entre sí en sus patrones de actividad. Representan un conjunto de regiones de actividad cerebral espontánea intrínseca que tienden a trabajar juntas para realizar una función combinada. Resultan útiles para conocer más a fondo la organización funcional del cerebro, su actividad en diferentes estados cognitivos y conductuales [42] y así delinear los posibles correlatos neuronales relacionados con diferentes patologías. Como ejemplo se presentan las redes en estado de reposo consistentes en sujetos sanos (ver **Figura 2.10**) obtenidos por Damoiseaux [43], en el cual se observan regiones que se sabe están involucradas en el procesamiento en la función motora, el procesamiento visual, auditivo, la memoria, y la red de modo predeterminado.

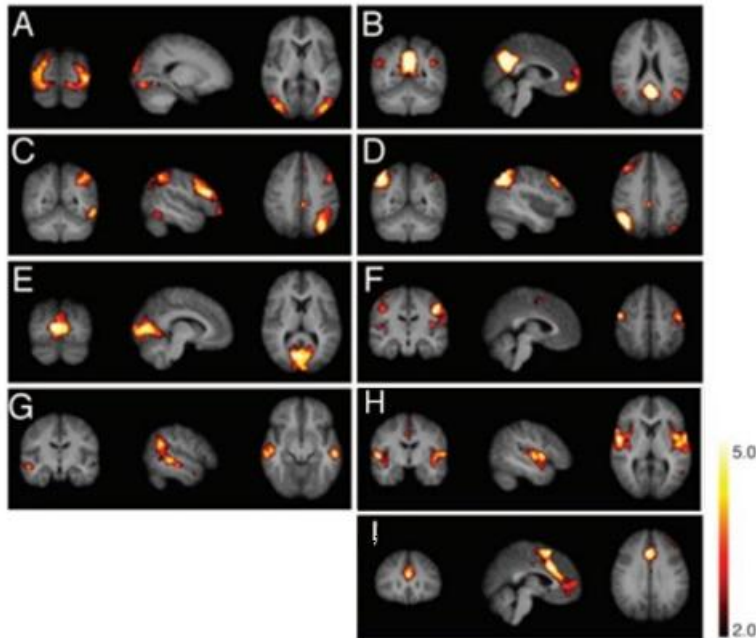


Figura 2.10 Redes en estado de reposo consistente en sujetos sanos (10 sujetos escaneados en reposo) [43]. Vista coronal, sagital y axial del mapa espacial para cada componente. Las figuras A red visual 2, B red de modo predeterminado (DMN), C red memoria izquierda y D red de memoria derecha, E red visual medial 1, F red motora y sensorial, G red flujo ventral, H red auditiva, J red de control ejecutivo. Las imágenes son estadísticas z superpuestas en el escaneo promedio de alta resolución transformado en espacio estándar (MNI152). En negro y amarillo se muestran los valores z, que van de 2,0 a 5,0. El hemisferio izquierdo del cerebro corresponde al lado derecho de la imagen.

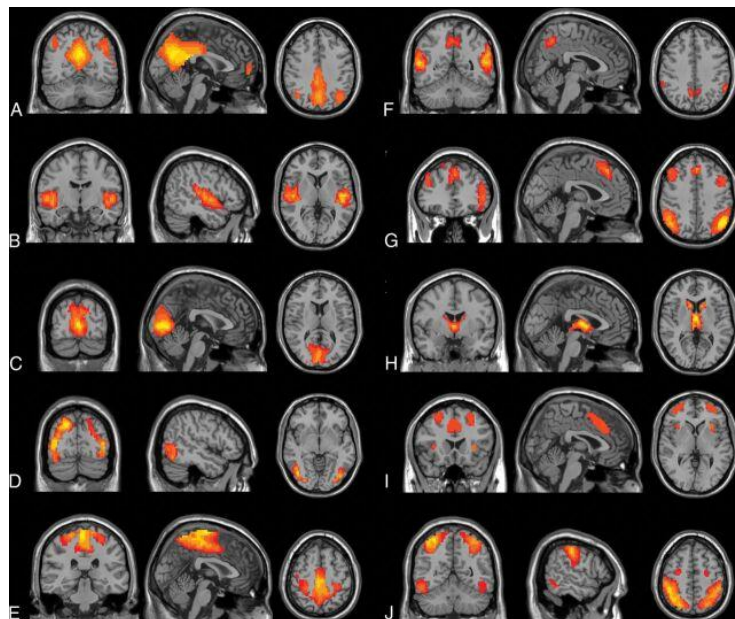


Figura 2.11 Redes típicas informadas (resultados de 200 voluntarios sanos) [44] A. Red en modo predeterminado. B Red auditiva. C Red visual medial. D Red visual lateral. E Red sensoriomotora. F Red Precuneus. G corriente visual dorsal (Red frontoparietal). H Red de ganglios basales. I Red de control ejecutivo. J Red visoespacial.

A continuación, se detallan algunas redes cerebrales primarias o canónicas a gran escala, a las que los neurocientíficos hacen referencia con frecuencia.

Red de modo predeterminado: También se conoce por el nombre de circuito de activación por defecto (CAD) o en inglés, default mode network (DMN) [45]. Está compuesta por una serie de regiones cerebrales interconectadas, que muestran un patrón de desactivación durante la ejecución de tareas cognitivas de cualquier tipo, pero que están muy activas en estado de reposo. Las regiones cerebrales individuales que la componen están implicadas en la integración de las funciones autobiográficas, de autocontrol y cognitivas sociales. Las regiones que conforman esa red son la corteza cingulada posterior (PCC) que se activa durante tareas que involucran memoria autobiográfica y procesos autorreferenciales, corteza prefrontal medial (mPFC) asociada con procesos cognitivos sociales relacionados con uno mismo y con los demás, circunvolución angular (AG) implicado en el procesamiento semántico y la atención, lóbulos temporales mediales (MTL), frontal ventromedial y dorsomedial, el cíngulo anterior (incluyendo partes sub, pre y supragenuales), el precúneo, la corteza parietal lateral y el hipocampo [46]. La **Figura 2.12** muestra los resultados comparativos de la red DMN para un grupo de niños (10 varones, 13 mujeres) con edades comprendidas entre los 7 y los 9 años (edad media de 7,95 años) con un coeficiente intelectual de 88 a 137 (CI medio: 112) y para un grupo de sujetos adultos jóvenes (11 hombres, 11 mujeres) que tenían edades comprendidas entre los 19 y los 22 años (edad media de 20,4) con un rango de CI de 97 a 137 (CI medio: 112).

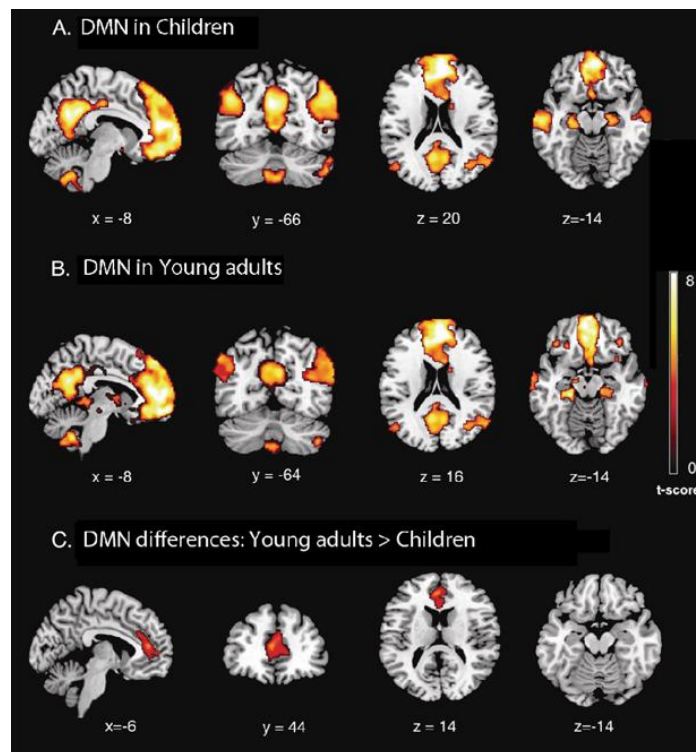


Figura 2.12 Red en Modo predeterminado (DMN) en (A) niños y (B) adultos jóvenes. (C) muestra los resultados de una prueba t de dos muestras que contrasta la DMN en adultos jóvenes frente a niños. Ambos grupos muestran actividad en la corteza cingulada posterior (PCC), la corteza prefrontal medial (mPFC), el lóbulo temporal medial (MTL) y la circunvolución angular (AG). En la comparación con los adultos jóvenes, los niños mostraron una actividad reducida en el mPFC ($p > 0.01$) [46].

Red Visual: Regiones que se encuentran en el lóbulo occipital, en la parte posterior de la cabeza, involucrada en el procesamiento visual.

Red Somatomotora: Comprende dos franjas del cerebro que están delante y detrás de la fisura central (la cual separa el lóbulo frontal del lóbulo parietal), la cara frontal de esta franja de corteza corresponde a la corteza motora, mientras que la parte trasera o posterior corresponde a la corteza somatosensorial; estas regiones median nuestro sentido del tacto y también nuestra capacidad de movimiento, nuestros músculos y nuestras ordenes motoras.

Red de Saliencia: También conocida como red de Prominencia, involucrada en dos funciones principales; la primera integra señales de nuestro cuerpo como estados de sentimiento y diferentes sensaciones con nuestra toma de decisiones y pensamiento. La segunda es etiquetar cosas en nuestro entorno externo dignas de nuestra atención impulsada por estímulos mediados por la prominencia.

Red de control ejecutivo: ECN por sus siglas en inglés. Se activa cuando intentamos pensar en algo de una manera directa, media nuestra capacidad de manipular nuestro pensamiento de manera flexible y adaptativa para resolver una tarea particular. Este proceso se refiere como control ejecutivo o control cognitivo o pensamiento dirigido a objetos. A menudo se relaciona con la inteligencia.

2.4 Preprocesamiento de IRMf-ER

Tras adquirir las imágenes de resonancia magnética funcional y exploraciones anatómicas, se requieren varios pasos para transformar los datos de la señal BOLD en información significativa, una de las etapas principales es el preprocesamiento.

Con el fin de preparar los datos, existe una serie de factores que se deben corregir antes de iniciar el análisis de datos de IRMf-ER. Primero se requiere el reconocimiento de datos atípicos, seguido de múltiples pasos para reducir el ruido y corregir los artefactos de movimiento, desviaciones de señal o de distorsión espacial para mejorar la calidad de la señal. Es importante considerar que los datos son susceptibles a una serie de artefactos causados por el propio escáner de RM o por la persona que se está escaneando (por ejemplo, los causados por el movimiento de la cabeza) y que hay una serie de fuentes de variabilidad en los datos, incluida la variabilidad entre individuos y la variabilidad a lo largo del tiempo dentro de los individuos [34].

Los datos BOLD preprocesados pueden superponerse a las imágenes anatómicas del cerebro (corregistro) y deformarse sobre una plantilla cerebral genérica (normalización espacial) para efectuar la comparación entre grupos.

2.5 Análisis de IRMf-ER

Una vez preprocesados los datos de IRMf-ER, con el análisis es posible calcular y generar mapas estadísticos (mapas de **conectividad funcional**) para mostrar las áreas cerebrales cuyos niveles de activación se correlacionan más fuertemente con la actividad de otras regiones cerebrales.

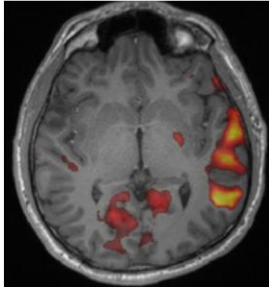


Figura 2.13 Mapa de conectividad funcional

Los resultados del análisis de IRMf-ER se visualizan mediante mapas de conectividad funcional (mapas de activación cerebral) superpuestos a una plantilla anatómica, que muestran las diferentes regiones del cerebro en estado de reposo que forman una red de conectividad.

Para estudios poblacionales, los datos de múltiples individuos pueden combinarse y mostrarse como mapas de **conectividad funcional** a nivel de grupo, a veces mostrados como grafos con nodos y enlaces.

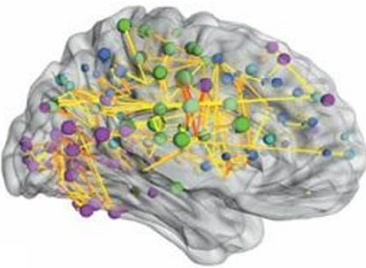


Figura 2.14 Ejemplo de grafo de red cerebral de conectividad funcional.
Se muestra sólo el 5% de las correlaciones más fuertes [47].

En la IRMf-ER la dependencia estadística se mide comúnmente utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, el cual es una medida de la similitud de las formas de dos ondas de señal BOLD, pero no de sus amplitudes relativas [38]. El análisis se enfoca en ver cómo la serie temporal de activaciones BOLD de las distintas regiones del cerebro fluctúan juntas en el tiempo (fluctuaciones espontáneas altamente coherentes), si dos regiones cerebrales con actividad correlacionada muestran señales BOLD sincronizadas se dice que están **funcionalmente conectadas** [47].

El análisis estadístico de datos de IRMf-ER puede realizarse mediante diversos métodos, examinando la existencia y el alcance de la conectividad entre las regiones del cerebro. Los métodos se pueden clasificar en dos grupos: métodos dependientes del modelo y métodos sin modelo. Los métodos sin modelo o también llamados métodos independientes sin hipótesis previa permiten examinar los patrones de conectividad funcional a escala de todo el cerebro sin la necesidad de definir previamente una región semilla (zona región específica de interés), los métodos sin modelos están diseñados para buscar patrones generales de conectividad (única) en todas las regiones del cerebro. Se han sugerido y aplicado con éxito varios métodos sin modelo a series temporal de activación BOLD en ER [48]. Entre los más comunes se encuentra el análisis de componentes independientes (ICA) y el análisis por teoría de grafos.

2.5.1 Análisis de Componentes independientes (ICA)

La técnica de ICA es útil cuando no se conocen las regiones que están implicadas en una tarea determinada [49]. Se basa en la descomposición de los datos de la IRMf-ER en componentes independientes, es decir, separa o descompone las series temporales de las fluctuaciones detectadas de la señal BOLD, para así identificar el máximo número de componentes independientes que definen redes funcionales.

Los métodos basados en ICA [49], [50], [51], [52], [53] son quizás los más utilizados y se ha informado que muestran un alto nivel de consistencia [43]. Se comenzó a usar el ICA en IRMf durante el estado de reposo con el objetivo de separar las fluctuaciones de las RER de las otras señales originadas por la respiración o el ciclo cardíaco [54].

El ICA ha demostrado su utilidad para identificar elementos que describen la actividad en una red ampliamente dispersa. Su uso ha facilitado la caracterización de las redes funcionales y ha permitido demostrar la presencia de las mismas redes en grupos significativamente más pequeños, confirmando así la reproducibilidad de la caracterización de las RER [52].

El ICA toma en consideración las señales BOLD de todos los vóxeles cerebrales, utilizando un algoritmo matemático se analizan los pequeños cambios significativos en la señal BOLD, y los separa entre diferentes **componentes** que correlacionan entre sí y que a su vez son independientes [55]. Una forma de definir una componente es examinar hasta qué punto se puede diferenciar de otras. Las distintas componentes representan regiones cerebrales con funciones únicas y que pueden tener distintos patrones de arquitectura, así como patrones únicos de conexión.

Con las componentes identificadas se generan las RER, las cuales se visualizan en un mapa de activación cerebral codificado en colores, superpuesto a imágenes anatómicas del cerebro para localizar con precisión las regiones activadas (ver **Figura 2.13**). Los mapas de activación son representaciones visuales de activación cerebral indirecta que reflejan la conectividad funcional de las áreas cerebrales. Los colores cálidos (rojos y amarillos) representan activación o aumentos en la actividad neuronal, los colores fríos (azules y verdes) pueden indicar disminución en la actividad.

2.5.2 Medidas de conectividad de ROI a ROI (Región de interés)

El método de análisis espacial de Región de interés (ROI) a ROI realiza comparaciones estadísticas (correlación funcional) entre regiones de interés (ROIs). Mide la relación temporal entre las activaciones neuronales o las señales de dos o más regiones cerebrales específicas. Las ROIs son áreas anatómicas o funcionales del cerebro que se seleccionan para su análisis debido a su relevancia para un determinado estudio o pregunta de investigación [56].

Para cada ROI, se extrae la señal BOLD de todos los vóxeles dentro de esa región en cada volumen de imagen de resonancia magnética adquirida a lo largo del tiempo. Esto da como resultado una serie temporal de datos para cada ROI, donde cada punto de datos representa la intensidad de la señal BOLD en ese momento específico. En otras palabras, las series temporales de señales de cada región de interés (ROI) en el cerebro son conjuntos de datos que representan la

actividad neuronal o la intensidad de la señal en una ubicación específica del cerebro a lo largo del tiempo.

Estas series temporales capturan la variabilidad en la actividad neuronal en esa región específica del cerebro a medida que cambian las condiciones experimentales, los estados mentales o las tareas realizadas por el sujeto.

El número de puntos de tiempo en las series temporales representa la cantidad de datos adquiridos durante la exploración IRMf. Cada punto de tiempo corresponde a una imagen de resonancia magnética adquirida en un momento específico durante la exploración. Por lo tanto, el número total de puntos de tiempo en las series temporales indica la duración total de la exploración IRMf y la cantidad de información disponible para el análisis.

En resumen, las series temporales de señales de cada ROI o vóxel en el cerebro proporcionan una representación detallada de la actividad neuronal en el tiempo, mientras que el número de puntos de tiempo indica la cantidad de datos disponibles para el análisis y la resolución temporal de la exploración IRMf.

La correlación funcional entre ROIs se calcula típicamente utilizando técnicas de análisis de series temporales, como la correlación de Pearson o la correlación de Spearman, que evalúan la relación lineal o no lineal entre las señales de dos ROIs a lo largo del tiempo (lo que llamaremos relación temporal) [36]. Estas técnicas cuantifican la similitud o la sincronización de las actividades neuronales entre las regiones cerebrales y proporcionan una medida de la conectividad funcional entre ellas.

Cuando hablamos de relación temporal entre las actividades neuronales, nos referimos a cómo la actividad de una neurona o grupo de neuronas se relaciona en el tiempo con la actividad de otras neuronas o grupos de neuronas. Esto puede manifestarse de varias formas:

- Sincronización temporal: Cuando la actividad de dos o más neuronas se produce de manera simultánea o en un intervalo de tiempo muy cercano, se dice que están sincronizadas temporalmente. Esta sincronización temporal puede tener implicaciones importantes para la integración de la información y la comunicación neuronal en redes cerebrales.
- Desfasaje temporal: Aunque las neuronas pueden estar activas en momentos diferentes, aún pueden mostrar una relación temporal significativa si la actividad de una neurona está correlacionada con la actividad de otra neurona en un momento posterior o anterior. Este desfasaje temporal puede reflejar la propagación de la información a través de circuitos neuronales específicos.
- Patrones de actividad: Además de la sincronización y el desfasaje temporal, los patrones complejos de actividad neuronal a lo largo del tiempo también pueden revelar información sobre la relación temporal entre las actividades neuronales. Estos patrones pueden incluir oscilaciones, ritmos y fluctuaciones en la actividad eléctrica o química de las neuronas.

La correlación funcional entre ROIs es una herramienta poderosa en neurociencia y neuroimagen, ya que permite investigar la organización funcional del cerebro y comprender cómo diferentes regiones del cerebro interactúan y colaboran en diversas funciones cognitivas.

2.5.3 Medidas de conectividad mediante teoría de grafos

El estudio matemático conocido como teoría de grafos, es una metodología usada para evaluar la conectividad cerebral y medir las relaciones funcionales o estructurales que se pueden encontrar entre regiones cerebrales de interés (ROIs) en imágenes médicas.

Consiste en modelar el cerebro como una red compleja, es decir, el cerebro se puede representar como un grafo $G=(N, L)$ compuesto por un colectivo de nodos N unidos por bordes L , esto es posible ya que se ha demostrado que el cerebro exhibe una arquitectura de red compleja, la cual está dividida en subredes que se relacionan entre sí [57]. Los **nodos** representan las **ROIs** y los bordes o aristas representan las conexiones entre cada uno de los nodos.

Al ser el grafo una estructura matemática que representa relaciones entre los nodos que son las ROIs, también puede ser representado en forma de matriz de conectividad, donde los nodos del grafo están representados por las columnas y las filas de la matriz (Ver **Figura 2.15**). Las entradas de la matriz denotan enlaces o conexión entre dos nodos i y j y están representados por un elemento (i, j) de la matriz [47]. La matriz de conectividad también se conoce como matriz de adyacencia, porque define el patrón de adyacencias por pares entre nodos, esto viene de decir que dos nodos son adyacentes o vecinos cuando están directamente conectados por una arista.

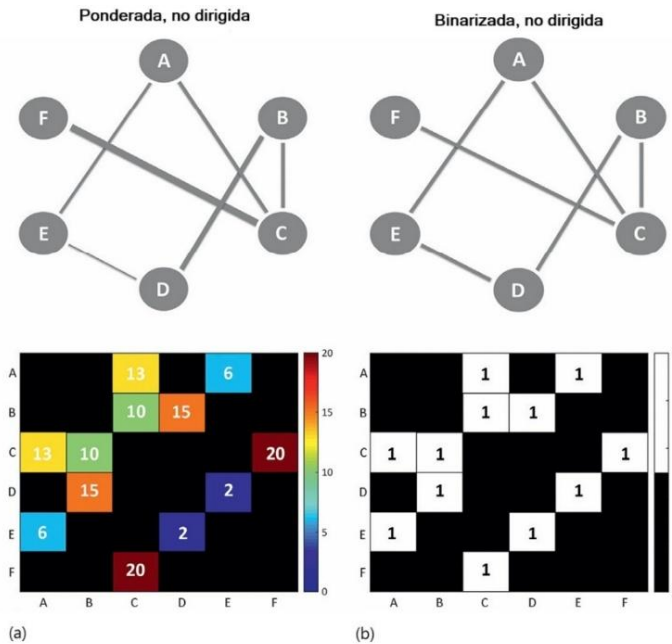


Figura 2.15 Equivalencia entre grafos y matrices. Visualizaciones equivalentes de la misma información, (a) grafo de red no dirigido y ponderado (panel superior), con la fuerza de conexión representadas como variaciones en el grosor de los bordes. En la matriz de conectividad correspondiente (panel inferior) los colores se utilizan para representar variaciones en los pesos. (b) Versión binarizada y no dirigida de la red, todos los bordes tienen el mismo grosor (panel superior) y todos los pesos de conectividad tiene un valor de cero a uno, indicando la ausencia o presencia de una conexión [47].

De la figura, los enlaces binarios denotan la presencia o ausencia de conexiones, mientras que los enlaces ponderados también contienen información sobre las fuerzas de conexión. Las conexiones corresponden a interacciones correlacionales temporales en la actividad BOLD entre pares de ROIs. Los enlaces débiles y no significativos a menudo son desechados, aplicando un umbral de peso absoluto o proporcional, determinados arbitrariamente.

Idealmente las redes deberían caracterizarse en un amplio rango de umbrales, con todas las auto conexiones o conexiones negativas (anti-correlaciones funcionales) eliminadas de las redes

antes del análisis [58], pero métodos actuales o futuros podrían ser capaces de cuantificar el papel de los pesos negativos en la organización global de la red y descubrir si son interesantes las correlaciones negativas entre nodos.

La **Figura 2.16** ilustra la representación esquemática del modelado de la red utilizando datos de IRMf-ER. Primero se extraen los dos elementos básicos de la red: nodos y bordes. Los nodos pueden definirse como regiones de interés (**ROIs**) derivadas de atlas anatómicos en IRM, y los bordes pueden definirse mediante el cálculo de la matriz de correlación de conectividad funcional.

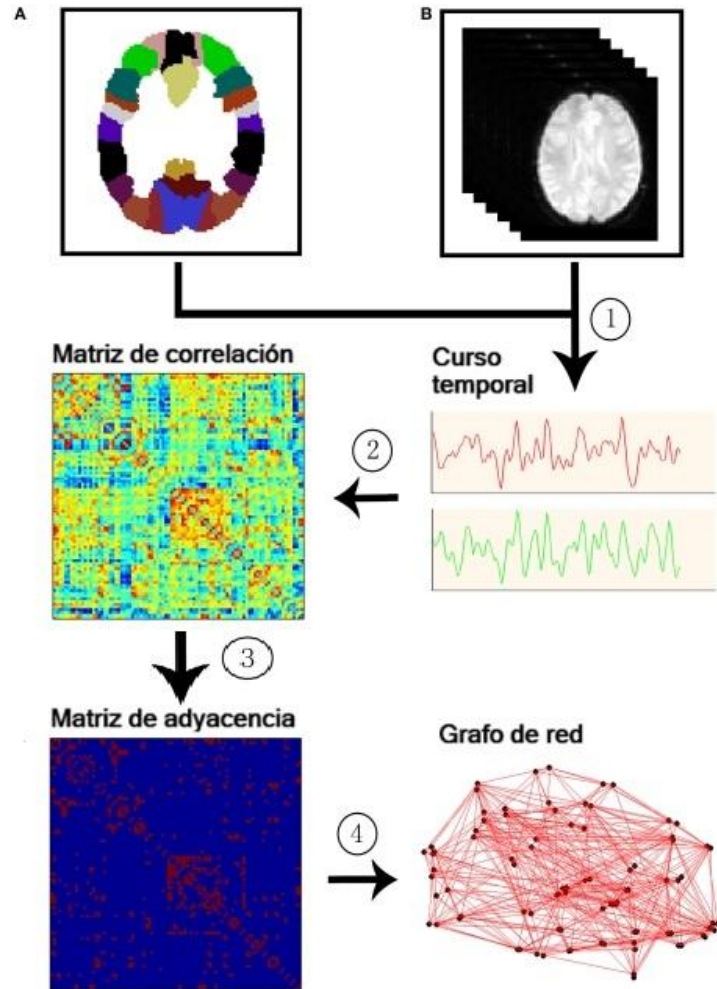


Figura 2.16 Diagrama de flujo para la construcción de una red cerebral funcional. A) y B) Datos anatómicos y funcionales de IRMf-ER. (1) Extracción del curso temporal (series de tiempo de la señal BOLD) de los datos de IRMf-ER; (2) Cálculo de la matriz de correlación de conectividad funcional entre pares de nodos (borde de red); (3) Aplicación de umbrales a la matriz de correlación para obtener una matriz de conectividad binaria (matriz de adyacencia); (4) Visualización de la matriz como un grafo [57].

Después del procedimiento del modelado de la red, a través de diversos parámetro o métricas teóricas de grafos, se pueden caracterizar varios aspectos de la red, útiles para proporcionar una caracterización general de la topología de la red, la cuales permiten evaluar características topológicas y organizativas de todo el cerebro [59].

Entre los parámetros más descriptivos o fundamentales se encuentran:

- **Numero de nodos:** N es el conjunto de todos los nodos de la red.
- **Grado:** El grado del nodo es el número de enlaces conectados a ese nodo, lo que es igual al número de vecinos del nodo [58]. Los grados de todos los nodos de la red comprenden una distribución de grados, que es un marcador importante del desarrollo de la red. Grado del nodo= (grado de entrada + grado de salida). El grado de entrada es el número de enlaces entrantes y el grado de salida es el número de enlaces salientes.

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$$

k_i es el grado del nodo i .

a_{ij} es el estado de conexión entre el nodo i y j : $a_{ij} = 1$ cuando i y j son vecinos y hay enlace (i, j) ; de lo contrario $a_{ij} = 0$ para todo nodo i .

N es el conjunto de todos los nodos de la red.

- **Coefficiente de agrupamiento (C_p):** Es la fracción de triángulos alrededor de un nodo, el equivalente a la fracción de vecinos del nodo que son vecinos entre sí[58], [60].

$$C_p = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$$

C_i es el coeficiente de agrupamiento del nodo i ($C_i = 0$ para $k_i < 2$).

t_i es el número de triángulos alrededor de un nodo i

- **Longitud de ruta característico (L_p):** Es la longitud de ruta más corta promedio entre todos los pares de nodos en la red [60]

$$L_p = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n - 1}$$

L_i es la distancia promedio entre el nodo i y todos los demás nodos.

n es el número de nodos.

N es el conjunto de todos los nodos de la red.

d_{ij} es la longitud de ruta más corta (distancia) entre los nodos i y j ; considere $d_{ij} = \infty$ para todos los pares i, j desconectados.

- **Eficiencia global (E_{glob}):** Es el promedio de la longitud inversa de la ruta más corta y esta inversamente relacionada con la longitud de ruta característica.

$$E_{glob} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n - 1}$$

E_i es la eficiencia del nodo i .

n es el número de nodos.

N es el conjunto de todos los nodos de la red.

d_{ij}^{-1} es la longitud inversa de ruta más corta (distancia), entre los nodos i y j ; considere $d_{ij} = \infty$ para todos los pares i, j desconectados.

- **Eficiencia local (Eloc):** Es la eficiencia global calculada en la vecindad del nodo y está relacionada con el coeficiente de agrupamiento [61].

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)}$$

$E_{loc,i}$ es la eficiencia local del nodo i .

a_{ih} es el estado de conexión entre el nodo i y h .

$d_{jh}(N_i)$ es la longitud de la ruta más corta entre j y h , que contine solo vecinos de i .

k_i es el grado del nodo i .

- **Modularidad:** Cuantifica el grado en que la red puede subdividirse en grupos de nodos no superpuestos, claramente definidos [62]. La presencia de tales grupos, conocidos como clústeres o módulos sugiere una organización de dependencias estadísticas que indican la capacidad para que ocurra un procesamiento especializado dentro de grupos de regiones cerebrales densamente interconectadas.
- **Asortatividad:** Es un coeficiente de correlación entre los grados de todos los nodos en dos extremos opuestos de un enlace. Un coeficiente positivo indica que los nodos tienen a enlazarse con otros nodos con el mismo grado o uno similar [58], [63].

$$r = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} k_i k_j - \left[l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i + k_j) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i^2 + k_j^2) - \left[l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i + k_j) \right]^2}$$

r es el coeficiente de asortatividad.

l^{-1} es el inverso del número de enlaces.

L es el conjunto de todos los enlaces en la red.

k_j es el grado del nodo j .

- **Densidad:** Es la fracción de conexiones actuales respecto de las conexiones posibles. El grado medio de la red se utiliza comúnmente como una medida de densidad.
- **Transitividad:** Es la relación entre triángulos y tripletes en la red [64].
- **Radio:** Es la excentricidad nodal mínima, donde la excentricidad es la longitud de ruta máxima entre un nodo y cualquier otro nodo de la red.
- **Diámetro:** Es la excentricidad nodal máxima.
- **Coficiente de flujo:** Es una medida que permite estimar la capacidad de un nodo para conducir el flujo de información entre sus nodos vecinos. [65]. Se calcula como el número de rutas de longitud 2 que conecta vecinos de un nodo central y pasan por dicho nodo, dividido por el número de todas las rutas posibles.

Con este análisis multivariado podemos examinar patrones en el cerebro, permitiendo hacer inferencias sobre la organización topológica del cerebro al poder visualizar y estudiar sus complejas redes cerebrales.

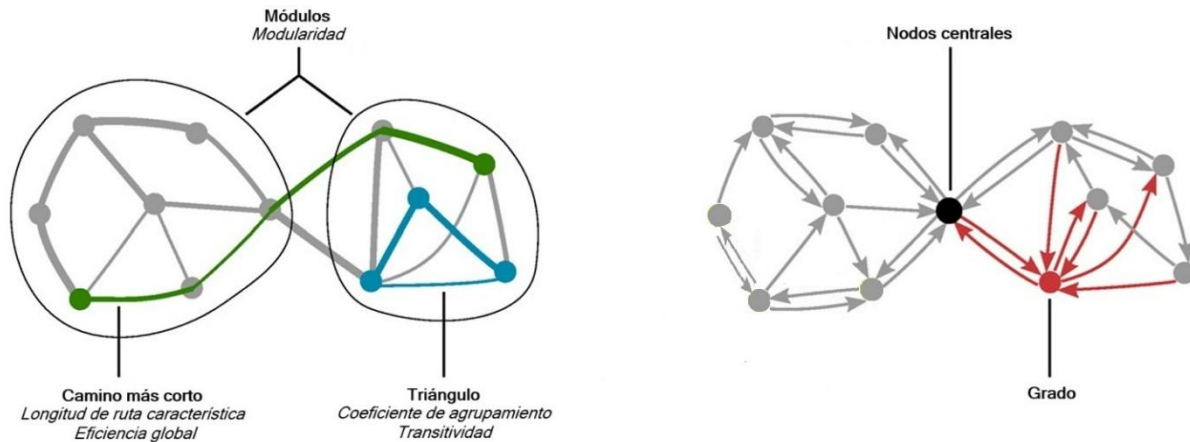


Figura 2.17 Medidas de la topología de la red. Ilustración de las medidas basadas en las propiedades básicas de la conectividad de la red: longitudes de camino más corto entre los nodos (verde), conteo de triángulos (azul), descomposición en módulos (óvalos), grado de los nodos (rojo), nodos centrales (negro) encontrados en un alto número de caminos más cortos con una alta centralidad de intermediación [58].

En grafos binarios o no ponderados, la longitud de ruta es el número de aristas que componen la secuencia ordenada que define una ruta, la ruta más corta en un grafo binario es la secuencia de aristas entre dos nodos distintos que comprenden la menor cantidad de aristas posibles; en grafos ponderados se define como la suma de los pesos a través de los bordes que componen una ruta, el camino más corto es una secuencia de aristas cuya suma de peso es mínima.

Capítulo 3

3 Estado del arte

3.1 Conectividad funcional en ER en la obesidad

Los estudios de neuroimagen por resonancia magnética, incluida la estructural convencional (IRM), funcional (IRMf) e imagen por tensor de difusión (DTI), han aportado una gran contribución en el diagnóstico neurocognitivo de patologías neurológicas o psiquiátricas que no se deben a una lesión, sino a alteraciones en la transferencia de información entre las regiones neuronales cerebrales distantes. Añadido a esto, la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) se puede utilizar para investigar la variación neurobiológica subyacente en el comportamiento alimentario relacionado con la obesidad en humanos [21].

En los últimos años, los estudios que miden la conectividad funcional mediante imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (IRMf-ER) se han vuelto cada vez más comunes y están bien establecidos en la neurociencia y campos relacionados. En tales casos, el estudio de la señal de baja frecuencia en la actividad cerebral a través del contraste BOLD en estado de reposo ha revelado patrones de actividad cortical sincronizados, lo que ha permitido describir la arquitectura funcional intrínseca del cerebro humano [41]. Entiéndase por contraste BOLD a la señal producida por los cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguínea.

El enfoque principal de estos estudios ha sido el análisis del comportamiento cognitivo en relación con redes neuronales específicas e investigar cómo las diferencias en dicha conectividad se traducen en déficits neurocognitivos. Su uso en la investigación ha permitido corroborar, extender y rechazar modelos teóricos acerca del funcionamiento del cerebro.

Esta área de investigación resulta relevante y novedosa debido a su potencial contribución en el esclarecimiento de los mecanismos biológicos que asocian a la obesidad y el funcionamiento cognitivo en etapas tempranas de la vida, lo que podría tener un impacto futuro en la detección de población de riesgo, así como implicaciones para la atención de posibles alteraciones neurocognitivas, ya que los niños están en peligro de padecer desórdenes metabólicos y déficit cognitivo.

Estudios de IRMf en estado de reposo (ER) han proporcionado información sobre los mecanismos que impulsan a comer en exceso, ya que han encontrado entre los grupos (obeso y normo peso) regiones de interés heterogéneas de actividad neuronal y CF alteradas, consistentemente vinculadas a los procesos de recompensa[66], control inhibitorio[67] y de regulación homeostática[68].

En individuos con obesidad se ha encontrado que se presenta una mayor conectividad entre las regiones de la red de prominencia involucradas en la detección y el filtrado de información destacada [69], [70].

La CF en la red de modo predeterminado (DMN) apoya la atención y la conciencia de estados internos, como señales de apetito o hambre [71], [72], [73] y se reduce en función del aumento del IMC [69], [74]

Entre las regiones más pequeñas relacionadas con la recompensa, como la circunvolución frontal medial, la corteza prefrontal ventromedial izquierda y la corteza orbitofrontal lateral y las regiones de autocontrol hay un aumento de la CF en niños con obesidad [75], [76].

Además, es correlacional, es decir, no determina causalidad, ofrece resultados complementarios de las medidas de la sincronización funcional o conectividad (CF) de la dependencia temporal de la actividad neuronal de redes a gran escala, así como regiones cerebrales clave dentro de estas redes, por lo que se ha utilizado ampliamente para caracterizar la comunicación alterada entre las regiones del cerebro en personas con obesidad [77]. Se han revisado las asociaciones con habilidades de función ejecutiva (FE), la cual representa un conjunto de procesos cognitivos que permiten el control consciente y subconsciente de la atención y el esfuerzo [78]. Las habilidades de FE incluyen memoria de trabajo, resolución de problemas, control inhibitorio, pensamiento flexible y planificación, por lo que tiene implicaciones de gran alcance en el desarrollo infantil.

Mediante esta técnica se han podido localizar áreas del cerebro que se especializan en el procesamiento de diferentes tareas específicas. Con la información se construye un mapa personalizado de las regiones del cerebro involucradas en todas esas actividades básicas.

Recientemente varios estudios han sugerido una asociación directa entre la cognición humana y los patrones de conectividad funcional y estructural en el cerebro humano obtenidos mediante la combinación de IRMf en estado de reposo con mediciones de imágenes por tensor de difusión estructural (DTI) [79]. El enfoque principal de estos estudios ha sido el examen del comportamiento cognitivo en relación con redes específicas de estado de reposo, principalmente la **red de modo predeterminado**.

En un estudio aplicado a mujeres adultas jóvenes hemos encontrado correlaciones positivas entre el IMC y las mediciones de anisotropía fraccional (**AF**) de los tractos de materia blanca relacionados con las **funciones motoras** y con **mayor integridad en los tractos corticoespinales** [80]. Los tractos corticoespinales son las principales vías neuronales que proporcionan la función motora voluntaria, se forman mediante fibras descendentes que conectan el área motora con la medula espinal permitiendo el movimiento distal de las extremidades.

Se ha sugerido que la actividad y la conectividad de la **red de modo predeterminado** están involucradas en la integración del pensamiento cognitivo y emocional y en el monitoreo del mundo que nos rodea [81]. Además de vincular la actividad funcional y la conectividad funcional de la red de modo predeterminado con el comportamiento cognitivo, estudios recientes han explorado la relación entre la topología general de las redes cerebrales funcionales y la capacidad cognitiva, han sugerido un vínculo entre la organización eficiente de la red cerebral y el rendimiento intelectual. Centrándose en conexiones funcionales específicas, se han encontrado que el nivel de conectividad funcional de la corteza prefrontal dorsolateral es predictivo para el desempeño intelectual [82]. Además, respaldando una hipótesis de eficiencia neuronal del rendimiento intelectual, un estudio

reciente ha sugerido una relación positiva entre el nivel de eficiencia de las redes cerebrales funcionales y el coeficiente intelectual, mostrando que las redes cerebrales organizadas más eficientes pertenecían a las personas más inteligentes [83]

En este contexto, se busca explorar las correlaciones con la función cognitiva en relación con el grado de obesidad en niños mexicanos. Una señal visual que refleje aspectos funcionales y estructurales del cerebro, en particular, los cambios en las redes en estado de reposo, que podrían ser sensibles a la obesidad, son un área de creciente interés.

Los resultados del análisis de IRMf-ER podrían revelar cómo la obesidad afecta la conectividad y la función cerebral, evaluar cómo diferentes áreas del cerebro están conectadas entre sí durante el reposo permitiendo estudiar sus vínculos con el rendimiento cognitivo, el control emocional y el riesgo metabólico.

Una comprensión más clara de las alteraciones de la CF en ER en niños con obesidad podría aportar en el desarrollo de marcadores objetivo de la función cerebral alterada, los cuales podrían usarse en paralelo con medidas conductuales y cognitivas para determinar el comportamiento de las personas con obesidad.

La conectividad funcional permite estudiar patrones de activación en distintas regiones del cerebro, así como su interacción. En términos técnicos, la conectividad hace referencia a un concepto estadístico, pues a través del análisis de dependencia estadística de la sincronización de los cambios de la señal BOLD [84] entre regiones distantes, determinada mediante medidas de correlación o covarianza, se relacionan eventos neurofisiológicos distantes con independencia de que existan conexiones estructurales entre las regiones implicadas, lo cual asegura de que no se deba al azar el hecho de que ciertas áreas aparezcan más activadas que en otras.

Capítulo 4

4 Metodología

4.1 Protocolo de estudio

Tipo de estudio:

Transversal analítico con dos grupos de comparación (peso normal y obesidad). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki (2013). Se obtuvo el permiso ético del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM/2016/105). Todos los participantes y sus tutores dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

Tamaño de muestra:

En adolescentes se han observado menores logros académicos para los dominios cognitivos como aritmética (puntaje estándar 93.02 ± 13.25 vs 102.09 ± 13.04 con $p=0.001$) [85]. Considerando estos parámetros de referencia, y con un nivel de confianza de 0.95 y un poder de 0.80, el número de sujetos participantes se obtuvo usando la fórmula para calcular el tamaño de muestra necesario para comparar dos medias independientes:

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = \frac{2709.5}{82.29} \approx 32.93$$

Media grupo 1	$\mu_1 = 93.02$
Desviación estándar grupo 1	$\sigma_1 = 13.25$
Media grupo 2	$\mu_2 = 102.09$
Desviación estándar grupo 2	$\sigma_2 = 13.04$
Nivel de significancia	$\alpha = 0.05 \rightarrow Z_{\alpha/2} = 1.96$ (para 95% de confianza)
Poder estadístico	$(1 - \beta) = 0.80 \rightarrow Z_{\beta} = 0.84$

Por lo que se requieren aproximadamente 33 sujetos por grupo, es decir, 66 participantes en total, para detectar esa diferencia de medias con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%. Se decidió incrementar el tamaño de muestra por posibles pérdidas, por lo que al inicio del proyecto se incluyeron en total 126 niños.

Población de estudio:

Niños del sexo masculino entre 7 y 9 años con peso normal y con obesidad. Los niños se reclutaron en escuelas públicas de la ciudad de México, entre noviembre de 2017 y diciembre de 2018.

Inicialmente se obtuvo un conjunto de datos correspondientes a 126 niños, agrupados en base a los percentiles de IMC:

- Grupo OB= 65 niños con obesidad, con $IMC \geq$ percentil 95.
- Grupo NP= 61 niños con peso saludable (normo peso), con IMC entre el percentil 5 y 85.

Pero después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión del estudio, se consideraron un total de 74 niños varones con el rango de edad entre 7 y 9 años, divididos en dos grupos de acuerdo con el percentil de IMC:

- Grupo OB= 32 niños con obesidad, con $IMC \geq$ percentil 95.
- Grupo NP= 42 niños con peso saludable (normpeso), con IMC entre el percentil 5 y 85.

El rango de edad es elegido así, porque se sabe que alrededor de los 7 años, el cerebro humano alcanza el 95% de su tamaño adulto [86], aunque los cambios madurativos en la estructura cerebral, como el grosor cortical y la mielinización, continúan hasta bien entrada la edad adulta temprana.

Criterios de inclusión:

- Sexo masculino
- Desarrollo puberal en etapa 1 de Tanner.
- Rango de edad entre 7 y 9 años

Criterios de exclusión:

Los participantes no podían tener implantes metálicos, un marcapasos y/o se claustrofóbicos; antecedentes de trastornos psiquiátricos o neurológicos; Diabetes tipo 1 (DT1) o un familiar de primer grado con DT1; enfermedad hepática conocida o sospechada; enfermedades crónicas, excepto la obesidad o las enfermedades metabólicas; infección aguda; tomar medicación (como corticosteroides, metformina, hipolipemiente) que altere el perfil metabólico.

4.1.1 Protocolo de adquisición de pruebas clínicas

En la visita al hospital se realizó evaluación clínica y antropométrica, las cuales incluyen:

- Clasificación de Tanner, sistema utilizado para evaluar y categorizar el desarrollo sexual durante la pubertad en niños y adolescentes.
- Mediciones de peso, talla y circunferencia de cintura.
- Estudios de laboratorio, los cuales incluyen muestras de sangre y de orina. En estas muestras se determina la biometría hemática, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa, hemoglobina glucosilada A1c, insulina, adiponectina, leptina, transaminasas, proteína C reactiva, hierro, zinc, cobre, lactato deshidrogenasa, deshidrogenasa láctica, ferritina, bilirrubinas y el perfil de 30 citocinas, 14 inflamatorias. Las citocinas inflamatorias serán evaluadas mediante el paquete Meso Scale Discovery V-PLEX Plus human biomarker, que permite determinar las siguientes citocinas: CRP, Eotaxin, Eotaxin-3, FGF (basic), Flt-1/VEGFR-1, GM-CSF, ICAM-1, IFN- γ , IL-10, IL-12/IL23p40, IL12p70, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL6, IL7, IL-8, IL-8 (HA), IP-10, MCP-1, MIP-1 β , PlGF, SAA, TARC, Tie-2, TNF α , TNF- β , VCAM-1, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D.

4.1.2 Protocolo de adquisición de pruebas neuropsicológicas de depresión (CDI), inteligencia (WISC-IV) y cognición (ENI).

- Pruebas de depresión: En la primera visita al hospital, se evaluó la depresión mediante la prueba CDI (Inventario de Depresión Infantil; para niños en edades de 7 a 15 años, autor Kovacs) como un posible factor de confusión en estudios neurológicos.

En una segunda visita, después de someter a los voluntarios a un estudio de IRMf-ER, se les dio un desayuno seguido de un descanso de una hora, posteriormente se realizaron pruebas de inteligencia y cognición.

- Pruebas de inteligencia: Prueba WISC-IV (Escala Weschler de Inteligencia para niños en edades de 6 a 16 años, adaptado a población mexicana). Esta evalúa las capacidades intelectuales, su visión de inteligencia defiende que las capacidades cognitivas se organizan de forma jerárquica, con aptitudes específicas vinculadas a distintos ámbitos cognitivos que representan las habilidades intelectuales generales (Comprensión verbal y Razonamiento perceptivo) y habilidades de procesamiento cognitivo (Memoria de Trabajo y Velocidad del Procesamiento), y que están en estrecha relación con las actuales teorías de la inteligencia de razonamiento fluido y cristalizado y de Memoria de Trabajo. Las pruebas con el WISC-IV completo se consideraron bastante largas y otros han utilizado la Escala abreviada de inteligencia de Wechsler (WASI) de 4 subpruebas y formularios cortos de 2 subpruebas. WASI es una versión abreviada aceptada de WISC en la que las similitudes (S) y el vocabulario (V) evalúan la comprensión verbal, y el diseño de bloques (BD) y el razonamiento matricial (MR) evalúan el razonamiento perceptivo. Sin embargo, WASI-II no estaba disponible en español, por lo que hemos utilizado las pruebas WISC-IV correspondientes en nuestro estudio.
- Habilidades Cognitivas: Las pruebas cognitivas utilizadas en el estudio fueron seleccionadas luego de una cuidadosa consideración, incluido el tiempo que se tomó para las pruebas individuales, fueron validadas y estandarizadas en una población mexicana. Como la cognición era una lectura importante en el estudio, decidimos complementar las pruebas WISC seleccionadas con pruebas cognitivas complementarias de ENI-2 (Evaluación Neuropsicológica Estándar para Pacientes Pediátricos, edades de 5 a 16 años adaptado a la población mexicana).

ENI-2 era bien conocido por el psicólogo consultor del estudio, ya que se estableció para poblaciones mexicanas, y sus pruebas son versiones más cortas y adaptadas de pruebas cognitivas y de memoria conocidas, como la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) y el complejo de Rey-Osterreith, test de figuras para completar nuestra evaluación de la memoria y la función ejecutiva. Además, estimamos que podríamos realizar un panel de pruebas cognitivas en sesiones de dos horas que pensamos que se acomodarían adecuadamente al horario de nuestra cohorte de niños pequeños.

Los valores entre 7 y 13 indicaron un coeficiente intelectual y un desarrollo cognitivo normales para los niños.

4.1.3 Protocolo de adquisición de imágenes cerebrales

Para la adquisición de las imágenes médicas cerebrales, después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas, cada grupo de voluntarios fue situado dentro del escáner de resonancia magnética. El equipo de Resonancia magnética utilizado para el estudio de los pacientes voluntarios pertenece al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Es un escáner clínico Siemens Skyra con un campo magnético de 3T y con un sistema de gradiente NOVA. El escáner tiene un diseño de diámetro abierto de 70 cm, la longitud del sistema es de 173 cm, con un peso (en funcionamiento) de 7.3 toneladas, el tamaño mínimo de la habitación es de 31 m² [87]. Se usó una bobina de cabeza con tecnología de corte múltiple simultáneo y 32 canales para obtener imágenes rápidas, con almohadillas estabilizadoras para reducir el movimiento de la cabeza durante las exploraciones y una antena SENSE de cerebro.

Las imágenes anatómicas o estructurales se obtuvieron inicialmente utilizando una secuencia 2D-FLASH (Fast low angle shot/Disparo rápido de ángulo bajo) ponderada en T1 con tiempo de repetición (TR) = 285 ms y tiempo de eco (TE) = 2.49 ms; Campo de visión (FOV) de 250 x 250 mm y tamaño de matriz 320 x 320 x 44, con un tamaño de píxel resultante 0.78 x 0.78 x 3.5mm. Los cortes axiales (n=44) cubrieron todo el volumen cerebral, rostro-caudalmente, incluyendo el cerebelo, el tiempo de adquisición fue de 89s.

Para la obtención de imágenes funcionales, se utilizó una secuencia simultánea de múltiples cortes (SMS) de imágenes ecoplanar 2D (EPI) de disparo único con una adquisición de 240 volúmenes cerebrales con 44 cortes axiales consecutivos y en orden ascendente, cubriendo todo el cerebro desde el lóbulo frontal hasta el cerebelo. Resolución de imagen con FOV variable pero tamaño de píxel resultante 2.36 x 2.36 mm en el plano y cortes de 3.5 mm de grosor. Tamaño de la matriz de adquisición de 94 x 94 x 44; TR = 1.5 s; TE = 30 ms; Ángulo de giro = 70 °; Tiempo de adquisición total 6 min. Todas las secuencias utilizadas fueron estándar y no representaron ningún peligro para la salud de los participantes.

La base de datos de las imágenes médicas de resonancia magnética del cerebro, incluyen información estructural y funcional sobre la localización de la actividad cerebral.

4.2 Preprocesamiento del Análisis de datos de IRMf

Los datos de IRMf-ER se preprocesaron utilizando CONN y SPM, dos herramientas de software que se utilizan en neurociencia computacional y análisis de neuroimágenes, ambos funcionan a través de Matlab, un entorno de programación ampliamente utilizado para el procesamiento y análisis de datos.

SPM (Mapeo Estadístico Paramétrico) es un paquete más general para el análisis estadístico de neuroimágenes, desarrollado por Karl Friston y sus colegas en el laboratorio de imágenes funcionales (FIL) en el Colegio Universitario de Londres. Para el análisis estadístico de experimentos de resonancia magnética funcional basados en tareas/estímulos utiliza herramientas del Modelo Lineal General (GLM), permite establecer mapas estadísticos de activación en los cuales se presentan los vóxeles que muestran una amplitud de señal BOLD superior a un valor umbral previamente establecido.

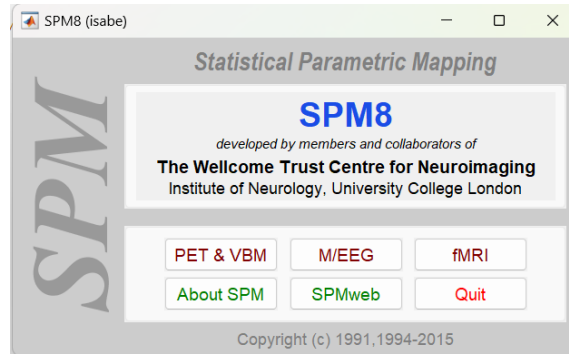


Figura 4.1 Interfaz gráfica de usuario GUI de SPM.

CONN se especializa en análisis de conectividad funcional en neuroimágenes, integrando herramientas para el preprocesamiento y análisis de datos IRMf-ER, ofrece una interfaz gráfica de usuario (GUI) fácil de usar que se ejecuta dentro de Matlab, permitiendo configurar, ejecutar y visualizar análisis de conectividad funcional sin tener que escribir mucho código.

Para no causar errores o mal funcionamiento, se debe ejecutar SPM antes de CONN en Matlab, esto tienen que ver con la integración de ambas herramientas y con la forma en que CONN depende en parte de la infraestructura de SPM. Esto significa que muchas de las funciones esenciales que CONN utiliza para el preprocesamiento y análisis de datos (como la segmentación, normalización, y la corrección de movimiento) depende de las funciones implementadas en SPM. Cuando se inicia SPM en Matlab, se carga sus scripts y funciones en el entorno de trabajo, lo que facilita el acceso a las herramientas de procesamiento y análisis de imágenes que CONN necesita utilizar.

Mediante el software SPM, se importaron los archivos DICOM de cada paciente para cambiar a formato Analyze (.img), esto para tener los datos en formato de análisis y facilitar su manipulación. Por cada voluntario se cuenta con la información funcional (EP2D que incluye 240 volúmenes) y la información anatómica (datos estructurales adquiridas con secuencia T1).

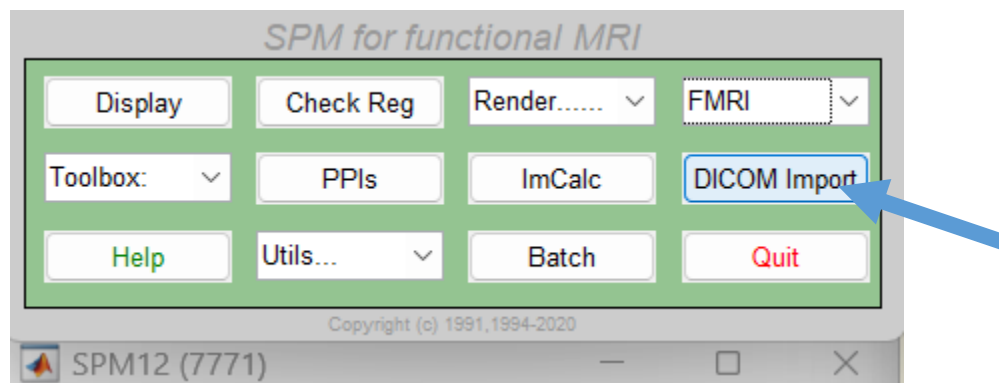


Figura 4.2 Herramienta de importación de archivos en SPM

Posteriormente, usando herramientas del software CONN, se cargó la información básica de cada sujeto de estudio. CONN permite la visualización de las imágenes del cerebro de forma estructural y funcional [88],

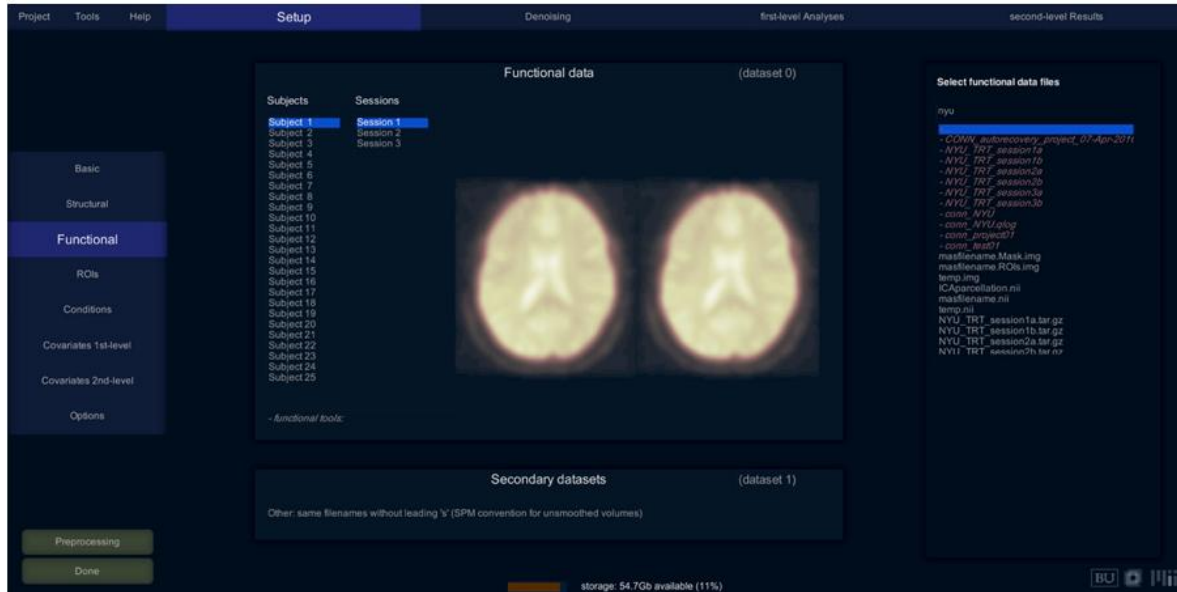


Figura 4.3 Configuración de archivos funcionales y estructurales en CONN

Una vez cargados los datos funcionales y estructurales, se realizó el preprocesamiento de las imágenes, procedimiento esencial para su adecuada preparación para el posterior análisis, con el objetivo de que los datos sean consistentes y comparables entre sujetos. Durante los pasos de preprocesamiento de datos en CONN, se eligió la configuración estándar “**flujo de preprocesamiento predeterminado para análisis basado en volumen (normalización directa a espacio-MNI)**”.

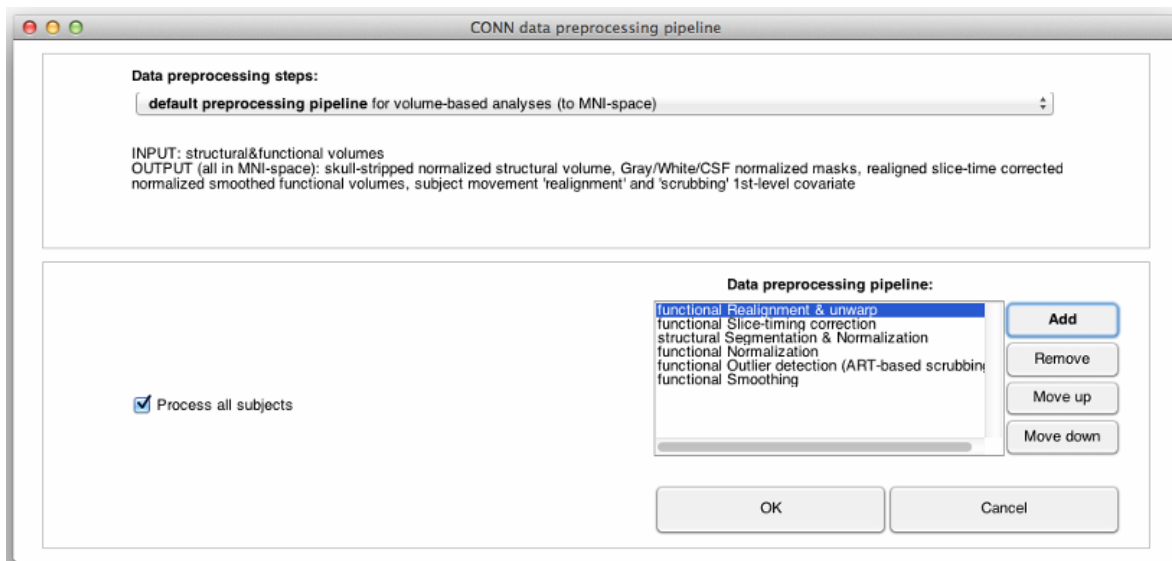


Figura 4.4 Configuración estándar para el preprocesamiento de datos funcionales y estructurales.

Entre los factores corregidos se incluyen:

- **Corrección de distorsión:** Se corrigen las distorsiones espaciales posibles en las IRMf-ER.
- **Realineación:** Se corrige la desviación causada por el movimiento de la cabeza a lo largo del tiempo de prueba en las IRMf-ER, se efectúa la realineación tomando como referencia la primera de las imágenes funcionales, esto con la finalidad de que cada vóxel corresponda a la misma ubicación en el cerebro en todas las imágenes. Asume 3 movimientos de rotación y 3 de traslación considerando al cerebro como un cuerpo rígido sin variar su forma y tamaño.
- **Corrección tiempo de corte:** Se corrigen los errores en la sincronización de los cortes, ajustando las diferencias de tiempo a través de diferentes cortes en la imagen. Como cada uno de los cerebros se han tomado sobre 44 cortes, el primer corte y el último se han tomado en tiempos distintos, por ello se hace un promedio con respecto al corte que iba en medio y finalmente se centra todo.
- **Co-registro:** Se realiza una operación de registro conjunto que calcula la correlación entre ambos volúmenes y mueve la imagen estructural para que coincida con la funcional, con el fin de que las coordenadas de los mapas de activación coincidan.
- **Suavizado espacial:** Desenfoque intencional de los datos para reducir el ruido espacial antes del análisis estadístico. Se aplica un filtro espacial a las imágenes siguiendo una función de Gauss tridimensional con un núcleo gaussiano de ancho completo de 8 mm medio máximo. Esto implica una homogeneización de las imágenes lo que genera una pérdida de resolución espacial, aunque aumenta la resolución señal-ruido.

Normalización espacial: Debido a que los cerebros individuales son muy variables en su tamaño y forma, se desea generalizar a través de los individuos para comparar resultados de activación neuronal y hacer afirmaciones sobre la función cerebral aplicada a todo el grupo de estudio. Para que los datos puedan combinarse para un análisis grupal, es necesario la alineación de los datos de diferentes individuos en el espacio estereotáxico estándar (basado en el sistema de coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). Como resultado, tanto los datos funcionales como los estructurales estarán en el espacio MNI, el cual permite usar un sistema de coordenadas (X, Y, Z) estándar definido por Talairach [89].

Es importante mencionar que se ha demostrado que los métodos de normalización espacial a un patrón espacial común parece ser un enfoque razonable [90], donde las pequeñas diferencias anatómicas que se produjeron al deformar las imágenes cerebrales de resonancia magnética estructural de niños a una plantilla de adulto no limitaron la utilidad de comparar las imágenes funcionales dentro de un espacio estereotáxico común, es decir, la morfología cerebral transformada por el atlas es relativamente consistente entre niños de 7 años y adultos con una resolución espacial apropiada.

- **Filtrado temporal:** Filtrado de los datos en el tiempo para eliminar el ruido de baja frecuencia.

- **Segmentación:** Haciendo uso de mapas de probabilidad se generaron imágenes separadas (máscaras) para cada una de las zonas del cerebro que pertenecen a la materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo (LCR).
- **Scrubbing:** Detección y exclusión de valores atípicos.

4.3 Análisis de IRMf-ER

Las cajas de herramientas utilizadas en Matlab incluyeron: **GIFT** para implementar el análisis de grupo ICA de IRMf-ER y obtener el cálculo de la conectividad funcional y visualización de redes cerebrales en estado de reposo RER correlacionadas y anti correlacionadas; **GraphVar** y **Brain Connectivity Toolbox** para ejecutar un análisis aplicando la teoría de grafos.

4.3.1 Análisis espacial de componentes independientes (ICA)

Teniendo los archivos de los datos anatómicos y de IRMf-ER preprocesados, mediante la caja de herramientas del software GIFT ejecutamos el análisis de grupo ICA de IRMf-ER, esto para estimar el número de componentes independientes y calcular las RER agrupadas para cada cohorte.

Primero se cargan los datos preprocesados de todos los sujetos, cada archivo representa un sujeto y contiene una serie temporal 4D (espacio por tiempo). Como paso inicial, GIFT prepara los datos al realizar una reducción de dimensionalidad aplicando un análisis de componentes principales (PCA), primero reduce los datos de cada sujeto individualmente y luego reduce todos los sujetos a un espacio común.

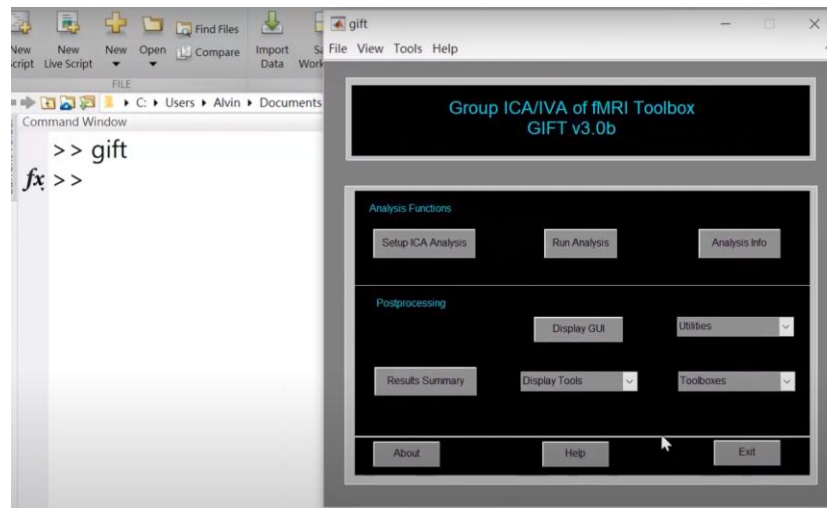


Figura 4.5 GUI del software GIFT ejecutado desde el entorno de Matlab.

Al correr el análisis, GIFT aplica el algoritmo Infomax sobre los datos reducidos. ICA descompone la señal BOLD de los vóxeles cerebrales, encuentra componentes espaciales independientes, presentados como un curso de tiempo asociado a un **mapa espacial** de las puntuaciones Z derivadas de la correlación entre la serie temporal de cada vóxel, los mapas

muestran regiones cerebrales que fluctúan juntas en el tiempo, pero son estadísticamente independientes entre sí.

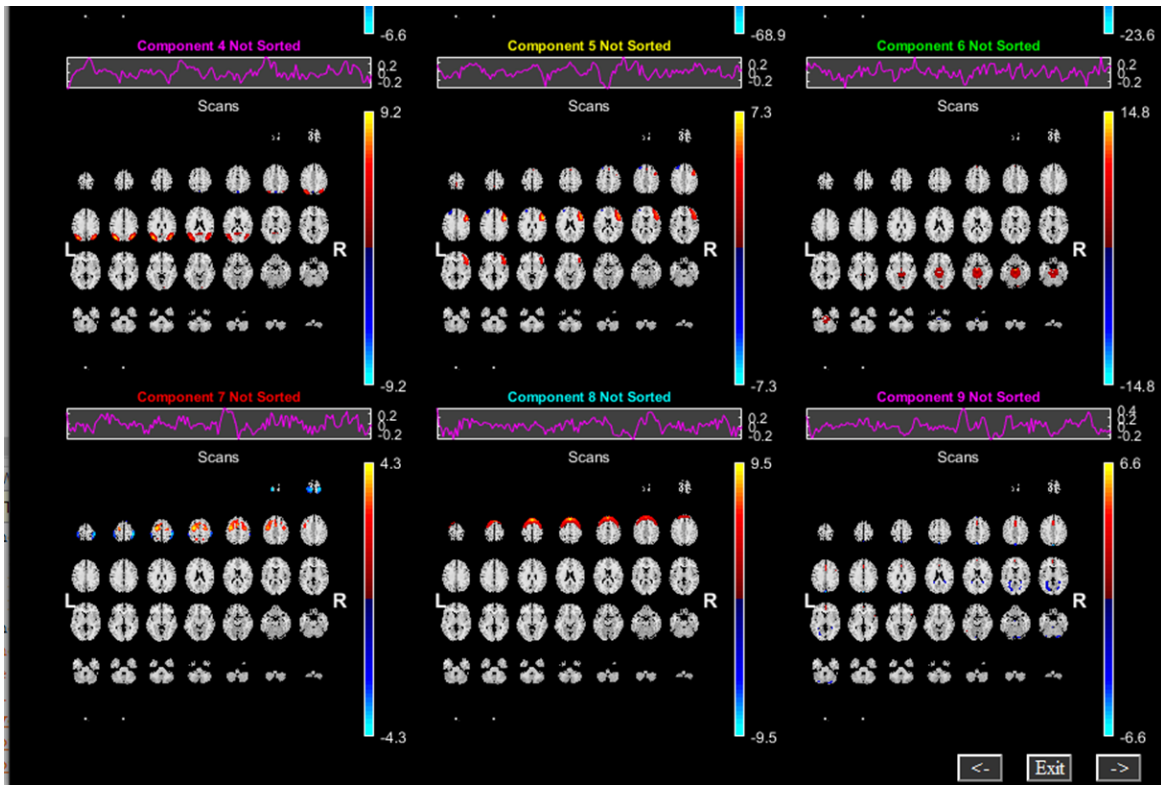


Figura 4.6 Mapa espacial de los componentes independiente. Cada componente independiente es presentado con un curso de tiempo asociado a un mapa espacial que muestra las regiones cerebrales que fluctúan juntas en el tiempo.

Lo siguiente fue clasificar estos componentes, los cuales se pueden clasificar espacial o temporalmente. La clasificación temporal es una forma de comparar el curso temporal del modelo con el curso temporal ICA, mientras que la clasificación espacial clasifica los componentes comparando la imagen del componente con la plantilla, esto con el fin de establecer las redes en estado de reposo RER para ambos grupos.

De acuerdo con las RER típicas informadas, sabemos que en promedio hay entre 10 y 15 RER consistentes en sujetos sanos [43], por lo que se ajustaron 45 componentes a los datos con el algoritmo Infomax para proporcionar un margen grande para obtener redes ruidosas y reales [91].

GIFT proporciona el número de componentes en una RER, así como su puntuación Z. El puntaje Z promedio para cada red indica la magnitud de la conectividad funcional dentro de la red. Cada componente se puede proyectar en mapas de activación (**mapas espaciales**) con cortes sagitales, coroneales o axiales, superpuestos al cerebro estándar MNI152. La significación se estableció en un umbral Z-score de ± 2.57 (dos colas, nivel de significancia de $p < 0.01$).

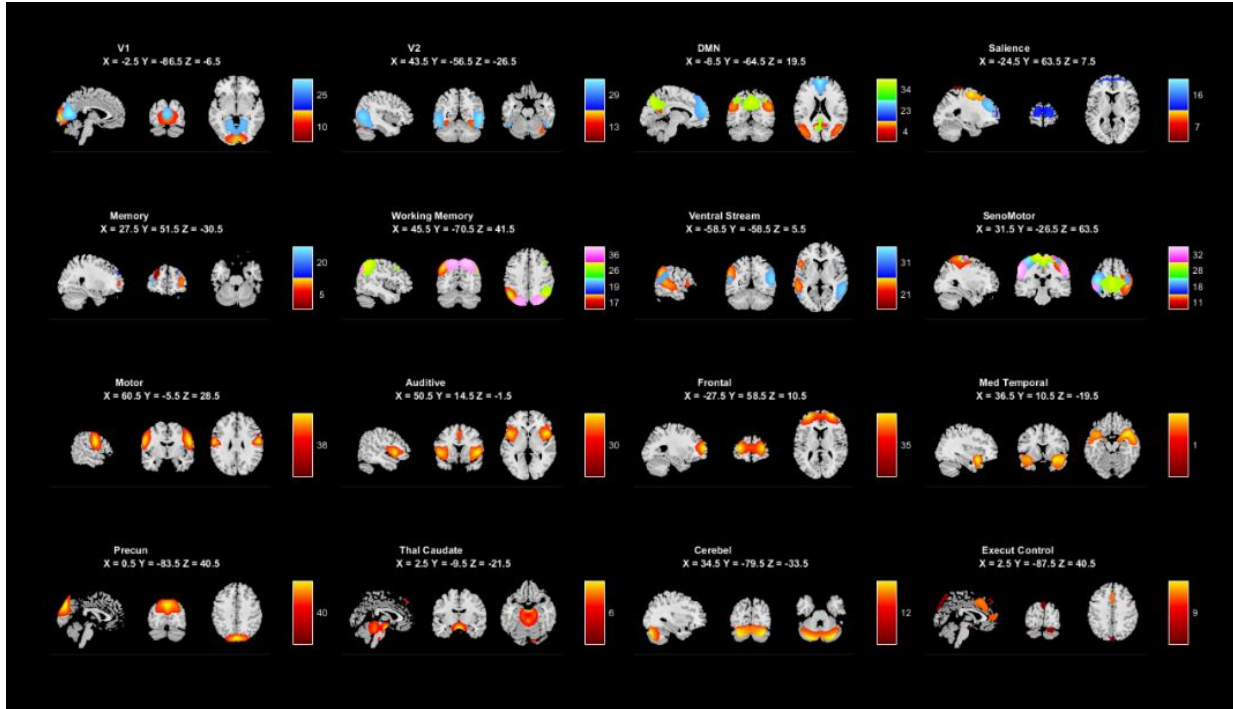


Figura 4.7 Mapa espacial de las RER. Se puede ver para cada RER el número de componentes que la conforman.

Debido a que una red en estado de reposo (RER) se puede formar a partir de dos o más componentes, se utilizó un script de Python interno para promediar los componentes y proporcionar una sola imagen (mapa de activación) del componente compuesto, la cual indica qué regiones cerebrales están activas en cada RER. Realizar la combinación de los componentes independientes de los análisis ICA es común en el campo de la neurociencia [92].

Comparación de la activación en las RER entre el grupo NP y OB

Para evaluar las diferencias de activación entre las RER del grupo NP y del grupo OB, se realizó la prueba estadística t de Student. La significación se estableció en un umbral de significancia de puntuación Z de ± 2.57 (correspondiente a un nivel de significancia de $p < 0.01$ en una prueba de dos colas).

La prueba t de Student de dos muestras consiste en un análisis de nivel 2 (entre sujetos), es una herramienta estadística utilizada para comparar las medias de dos grupos independientes y determinar si existen diferencias significativas entre ellos. Específicamente se usa para comparar las regiones cerebrales reclutadas para cada RER entre el grupo NP y el grupo OB.

- **Hipótesis nula (H0):** No hay diferencia significativa en las regiones cerebrales reclutadas entre el grupo NP y el grupo OB.

- **Hipótesis alternativa (H1):** Existe diferencia significativa en las regiones cerebrales reclutadas entre ambos grupos.

Para cada sujeto, se usan los mapas estadísticos de activación (mapa beta obtenidos el ICA), donde cada vóxel tiene un valor que refleja la activación cerebral.

Se realiza una prueba t en cada vóxel, utilizando los valores de ese vóxel en todos los sujetos de cada grupo. Por ejemplo, se evalúa el vóxel con coordenadas (X, Y, Z) que forma parte de una región cerebral activada (o componente) en una determinada RER (ej. red DMN). Se observa qué valor tiene ese vóxel en cada sujeto, luego se agrupan los valores por grupo y se calcula la media, la desviación estándar y el tamaño de muestra en cada grupo.

Se aplica la fórmula de la prueba t de Student para muestras independiente:

$$t = \frac{\bar{X}_{NP} - \bar{X}_{OB}}{\sqrt{\frac{S_{NP}^2}{n_{NP}} + \frac{S_{OB}^2}{n_{OB}}}}$$

Donde:

$\bar{X}_{NP}, \bar{X}_{OB}$: Media de los valores en ese vóxel para el grupo NP y OB respectivamente.

S_{NP}^2, S_{OB}^2 : Desviaciones estándar de los valores en ese vóxel de los grupos NP y OB.

n_{NP}, n_{OB} : Número de sujetos en los grupos NP y OB respectivamente.

Esto se repite para cada vóxel del cerebro. El resultado es un mapa 3D de valores t, donde cada vóxel tiene un valor t que refleja la diferencia de activación entre grupos en ese punto específico de una región cerebral que forma parte de cierta RER.

Para facilitar la visualización e interpretación con **mapas cerebrales**, se convierten los valores t a valores Z equivalentes. Se aplica un umbral para detectar activaciones significativas, se seleccionan solo los vóxeles donde el valor Z cae fuera del rango de -2.57 a +2.57, entonces el resultado es estadísticamente significativo con $p < 0.01$, es decir, hay menos del 1% de probabilidad de que la diferencia observada entre los grupos ocurra solo por azar, en una distribución normal estándar, una puntuación Z de ± 2.57 cubre el 99% central de la curva. Se generan mapas cerebrales coloreados, donde solo los vóxeles con valores Z significativos aparecen resaltados. Si $Z > +2.57$ el grupo OB recluta esa región de forma significativamente diferente al grupo NP, hay mayor activación o reclutamiento en el grupo con obesidad. Si $Z < -2.57$ hay menor activación o reclutamiento en el grupo con Obesidad.

Para cuantificar esas diferencias, las imágenes obtenidas de la prueba t se abrieron con el visor del software DPABI, se proyectaron sobre una plantilla anatómica cerebral (ch2.nii) con los correspondientes datos de Etiquetado Anatómico Automatizado (AAL) y Área de Brodmann (BA) para cada región de activación estadísticamente significativa, también se obtuvieron las posiciones máximas en coordenadas MNI y el tamaño de los volúmenes de activación (número de vóxeles).

Evaluación de la conectividad funcional entre RER para cada grupo.

El análisis de conectividad funcional entre las diferentes RER se calculó mediante CONN. EL cual proporcione las matrices de correlación entre las diferentes RER de cada grupo. La correlación por pares entre redes es llamada **conectividad de red funcional (FNC**, por sus siglas en inglés), y captura las dependencias temporales entre redes. Los datos se presentan como una puntuación Z que indica la relevancia estadística de la correlación, así como un signo que indica correlaciones positivas o negativas entre las RER. Los valores de estas matrices se usaron para realizar un estudio de co-correlación para encontrar relación entre diferentes RER. Para ello se utilizaron pruebas de Fisher entre pares de RER con un valor de significación estadística de $p < 0.05$.

4.3.2 Análisis espacial de región de interés ROI a ROI

Para analizar cómo cambia entre grupos la conectividad funcional medida a través de IMRf aplicamos el método de análisis espacial de Región de interés (ROI) a ROI, para obtener la matriz de correlación y el diagrama de curvas de bezier.

Para realizar este análisis se utilizan los datos funcionales de estado de reposo (240 volúmenes para cada sujeto), los datos estructurales (al menos un volumen anatómico para cada sujeto, utilizado principalmente con fines de trazado y para derivar las máscaras de materia gris, blanca y LCR utilizadas en el método de eliminación de factores de confusión CompCor) y por último las definiciones de ROI (archivos que definen las regiones de interés).

Las ROI se pueden definir a partir de imágenes de máscara, archivos de texto que definen una parcelación anatómica macroscópica cerebral completa en una lista de posiciones de MNI. Se utiliza las regiones de interés predeterminadas y predefinidas que proporciona CONN, que incluye 91 áreas corticales y 15 áreas subcorticales del Atlas FSL Harvard-Oxford, así como 26 áreas cerebelosas del atlas AAL (Automated Anatomical Labeling) [88].

Como resultado de la correlación funcional entre ROIs de ese análisis de primer nivel, se obtiene para cada sujeto una matriz de conectividad funcional que contiene los valores Z. Las matrices contienen valores Z (después de una conversión de Fisher de los valores de r), estos valores pueden indicar la fuerza de la conexión funcional entre las diferentes regiones del cerebro, la presencia o ausencia de conectividad funcional, o la significancia estadística de la conexión en relación con un umbral predefinido.

La matriz de valores Z de CF es esencial para la interpretación de los resultados del análisis de conectividad funcional en el proyecto CONN, ya que proporciona información detallada sobre la organización funcional del cerebro y las diferencias individuales en la conectividad funcional entre los sujetos del estudio.

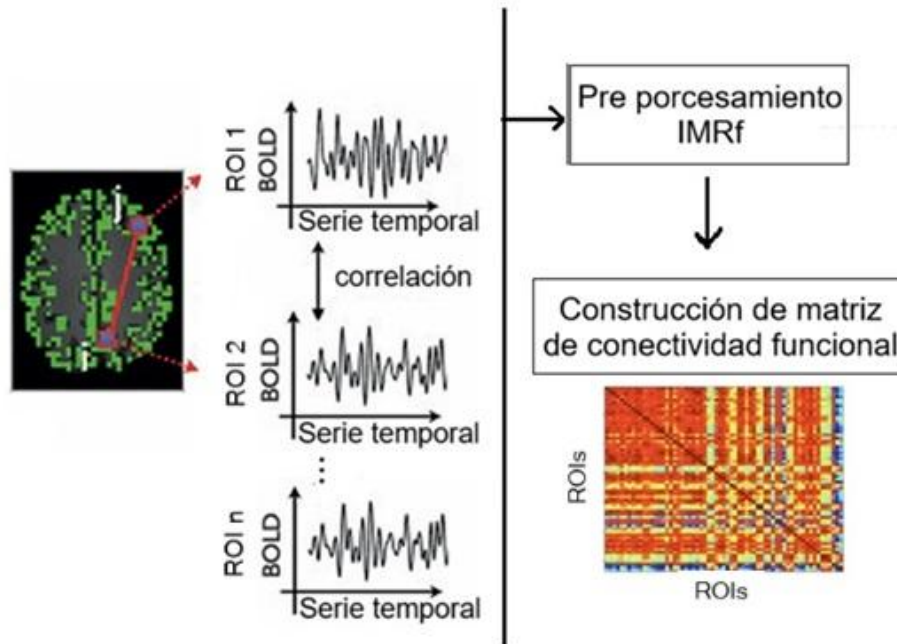


Figura 4.8 Diagrama de flujo del análisis ROI a ROI. Para obtener la matriz de correlación se evalúan la relación lineal o no lineal entre las señales de dos ROIs a lo largo del tiempo.

Es importante mencionar que en la diagonal de la matriz Z se encuentran valores NaN (Not a Number), los cuales pueden tener varios significados, dependiendo del contexto específico del análisis y la metodología utilizada. Aquí hay algunas posibilidades:

- Valores NaN debido a la eliminación de la autocorrelación: En algunos análisis de conectividad funcional, se elimina la autocorrelación, es decir, la correlación de una región consigo misma. Esto puede ser necesario para evitar artefactos o sesgos en los resultados. Como resultado, los valores en la diagonal de la matriz Z se establecen en NaN para indicar que no se calcula ni se considera la correlación entre una región y sí misma.
- Valores NaN debido a problemas de datos o preprocesamiento: Los valores NaN en la diagonal pueden ser el resultado de problemas en los datos o en el preprocesamiento de los datos IRMf. Esto puede incluir artefactos en los datos, falta de información en ciertas regiones del cerebro o errores en el preprocesamiento de los datos IRMf que afectan la estimación de la conectividad funcional.
- Valores NaN debido a la falta de datos: Si hay regiones en el cerebro donde no se pudo extraer ninguna señal o si no hay suficientes datos para calcular una medida de conectividad funcional válida, los valores en la diagonal de la matriz Z pueden establecerse en NaN para indicar la falta de información o la incapacidad para calcular la conectividad en esas regiones.

Los valores NaN en la diagonal de la matriz Z indican que no se calculó ninguna medida de conectividad funcional o que no se considera la conectividad entre una región y sí misma por razones específicas relacionadas con el análisis de conectividad funcional y los datos utilizados.

4.3.3 Análisis de conectividad funcional por teoría de grafos

Para realizar el análisis de la señal BOLD espontánea mediante teoría de grafos y caracterizar la red cerebral, utilizamos dos paquetes de software disponibles de forma gratuita en la web. Estos paquetes incluyen herramientas de líneas de comando disponibles en Matlab. Una de ellas es la caja de herramientas Brain Connectivity-toolbox y el otro es un software independiente con interfaz gráfica de usuario llamado GraphVar. Ambos son paquetes especialmente adecuados para el análisis de grandes redes que contiene miles de nodos.

Brain Connectivity Toolbox

Primero, usando el percentil de IMC se agruparon los datos de IRMf-ER en dos grupos de estudio (NP y OB). Luego con el curso temporal de la señal BOLD, se obtuvieron las matrices de correlación de cada niño considerando las 132 regiones cerebrales ROIs. Los vóxeles correspondientes a esa ROIs fueron etiquetadas con el atlas ALL.

Ejecutando los scripts necesarios de la caja de herramientas Brain Connectivity Toolbox directamente en Matlab sin la necesidad de instalar nada extra, se aplicó un umbral menor a 0, es decir, se establecieron umbrales para la matriz de correlación considerando solo las correlaciones negativas o anti correlaciones entre 2 series temporales regionales. Posteriormente, para caracterizar la topología de la red, se calcularon 13 parámetros en cada sujeto. Para el análisis de grupos, el grado o nivel del parámetro resultante indicara la diferencia entre grupos.

GraphVar

GraphVar es una caja de herramientas fácil de usar para el análisis gráfico integral de la conectividad cerebral funcional. Es un paquete de código abierto basado en MATLAB, bajo Licencia Publica General (GPL) que proporciona una accesible interfaz gráfica de usuario GUI.

Provee información sobre cómo diferentes regiones del cerebro se comunican entre sí a través de redes neuronales. Permite la construcción y caracterización de redes, un análisis estadístico sobre medidas topológicas de redes y realizar comparaciones estadísticas de las diferencias entre grupos en las métricas de la red y examinar las relaciones entre las propiedades de la red y otras variables de interés.

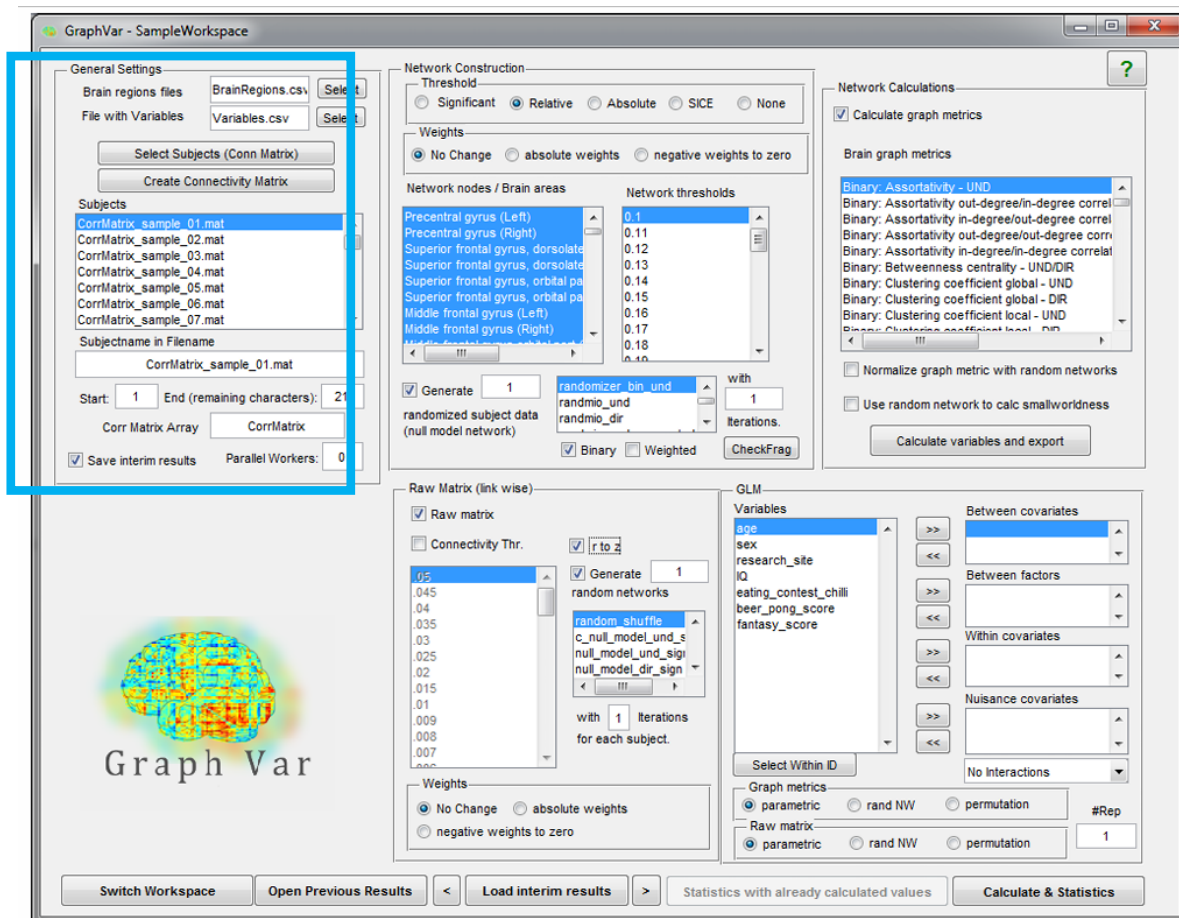


Figura 4.9 Interfaz gráfica GUI de GraphVar, en la sección enmarcada con azul se ingresan los ajustes generales, es decir, la información necesaria para definir la red.

Para definir en que consiste la red, primero en ajustes generales se selecciona el archivo de regiones cerebrales, el cual es una hoja de Excel que contiene nodos que representan las regiones de interés en el cerebro (ROIs). En nuestra red cerebral utilizamos 132 nodos, es decir, 132 regiones de interés (ROIs), que incluyen de las 91 áreas corticales, 15 áreas subcorticales y 26 áreas cerebelosas. Estas regiones cerebrales se basan en el atlas del cerebro humano de etiquetado anatómico automatizado (AAL por sus siglas en inglés Automated Anatomical Labeling) [93].

	A	B	C	D	E	F
1	1	FP_r	Frontal Pole Right	26.1558522	52.1431838	8.25781733
2	1	FP_l	Frontal Pole Left	-24.7235016	52.9559692	7.50812227
3	1	IC_r	Insular Cortex Right	37.3846866	2.54967133	-0.17378021
4	1	IC_l	Insular Cortex Left	-36.3942524	1.18679564	0.08236289
5	1	SFG_r	Superior Frontal Gyrus Right	14.6658331	18.4253496	56.9583681
6	1	SFG_l	Superior Frontal Gyrus Left	-14.0654218	18.6800832	56.1619947
7	1	MidFG_r	Middle Frontal Gyrus Right	39.1181295	18.6239975	42.7857628
8	1	MidFG_l	Middle Frontal Gyrus Left	-38.0706359	18.4392659	42.0641912
9	1	IFG_tri_r	Inferior Frontal Gyrus pars triangularis Right	51.8673943	27.7633535	7.70738504
10	1	IFG_tri_l	Inferior Frontal Gyrus pars triangularis Left	-49.710025	28.4979796	8.66942467
11	1	IFG_oper_r	Inferior Frontal Gyrus pars opercularis Right	52.2127544	15.4175145	16.2023983
12	1	IFG_oper_l	Inferior Frontal Gyrus pars opercularis Left	-50.6427877	14.5170178	15.3943274
13	1	PreCG_r	Precentral Gyrus Right	34.5045652	-10.7959219	50.1335142
14	1	PreCG_l	Precentral Gyrus Left	-33.7248242	-11.8265196	49.3698968
15	1	TP_r	Temporal Pole Right	40.6366992	12.9568679	-29.6211442
16	1	TP_l	Temporal Pole Left	-40.4928958	11.1022161	-29.6046549
17	1	aSTG_r	Superior Temporal Gyrus anterior division Right	57.5013345	-0.7633452	-10.1659253
18	1	aSTG_l	Superior Temporal Gyrus anterior division Left	-56.1723366	-3.90644584	-7.97000895
19	1	pSTG_r	Superior Temporal Gyrus posterior division Right	61.340693	-23.9858939	1.57344373
20	1	pSTG_l	Superior Temporal Gyrus posterior division Left	-62.2885033	-29.1691974	3.79640533
21	1	aMTG_r	Middle Temporal Gyrus anterior division Right	57.889122	-1.52202577	-24.5058436
22	1	aMTG_l	Middle Temporal Gyrus anterior division Left	-57.4677732	-4.20525588	-22.1391425
23	1	pMTG_r	Middle Temporal Gyrus posterior division Right	61.0750663	-22.5245497	-12.1498583
24	1	pMTG_l	Middle Temporal Gyrus posterior division Left	-60.9064156	-27.358801	-10.9967099
25	1	toMTG_r	Middle Temporal Gyrus temporooccipital part Right	58.1812073	-49.2223908	1.59748564
26	1	toMTG_l	Middle Temporal Gyrus temporooccipital part Left	-57.6398591	-52.9998532	0.8241855
27	1	aITG_r	Inferior Temporal Gyrus anterior division Right	46.2288706	-2.40987285	-41.105834
28	1	aITG_l	Inferior Temporal Gyrus anterior division Left	-46.143014	1.07454814	39.1010734

Figura 4.10 Archivo de regiones cerebrales. En la columna B se incluyen el nombre corto de la región de interés, en la siguiente columna el nombre largo, las últimas tres columnas contienen las coordenadas de los respectivos nodos en el espacio MNI provenientes del atlas AAL.

Nota: Para calcular el número de aristas de un grafo completo, se puede usar la fórmula $(n(n - 1)) / 2$, donde n es el número de nodos del grafo.

Teóricamente cada región cerebral puede conectarse con cada una de las demás regiones cerebrales, lo cual podría considerarse un grafo completo, y para calcular el número de aristas de un grafo completo, se puede usar la fórmula $(n(n-1))/2$, donde n es el número de nodos del grafo definido a 132, sabemos entonces que hay un total de 8,646 aristas (un triángulo de matriz de una matriz de adyacencia simétrica de 132 por 132 sin autoconexión en la diagonal). Cada arista se ponderó en función de la correlación de la señal BOLD entre dos regiones cerebrales en los puntos finales de la arista.

Como siguiente paso, en ajustes generales se seleccionan los archivos que almacenan las matrices de conectividad precalculadas para cada niño, estas matrices de n x n contienen información sobre la conectividad entre los nodos de la red y se obtuvieron con la herramienta CONN. GraphVar acepta matrices de correlación como entrada, pero también puede generar matrices de conectividad a partir de series temporales de entrada.

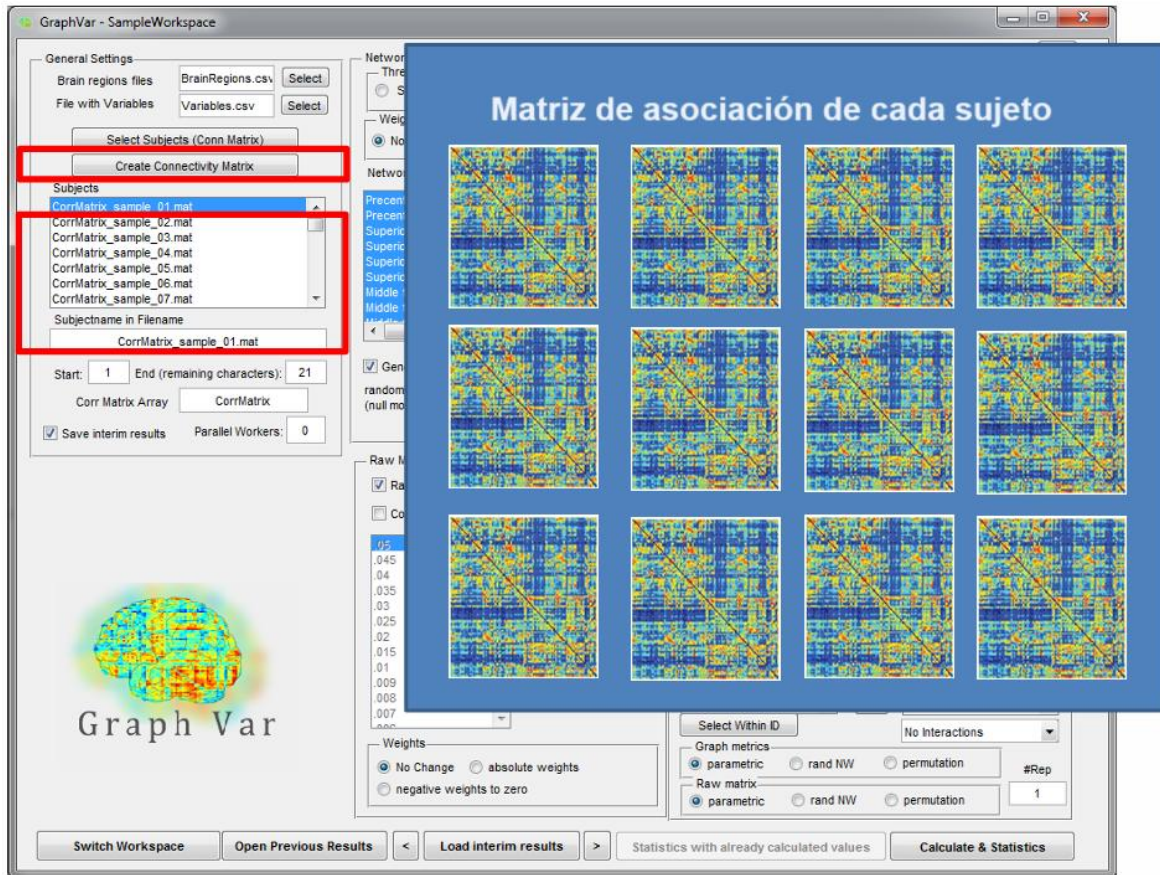


Figura 4.11 Selección de matrices de conectividad, Para cada niño se seleccionan las matrices de conectividad calculadas.

Aquí “CorrMatrix” se refiere a la matriz de conectividad que representa las conexiones directas entre los nodos.

Para evaluar la relación entre las puntuaciones de inteligencia y la conectividad funcional en estado de reposo, utilizamos la estadística basada en red (NBS) la cual es una herramienta estadística potente que controla el error de tipo 1 a nivel de red [94]. Como entrada en la NBS se utilizan matrices de conectividad funcional sin umbral. Se examinan todos los pares posibles de conexiones ($132 \times 132 / 2 = 8,712$) en busca de posibles asociaciones con la inteligencia. Se utilizaron las puntuaciones WISC-IV (Escala Weschler de Inteligencia) y las de la prueba de habilidades cognitivas ENE-P (Evaluación Neuropsicológica Estándar para pacientes pediátricos) como variables de interés separadas en la NBS. El IMC y la condición que clasifica a cada grupo (Normo Peso y Obesidad) se consideraron como covariables sin interés.

4.4 Análisis estadístico

Primero se realizó un análisis exploratorio de todas las variables de la base de datos de los resultados de las pruebas clínicas, a fin de identificar la naturaleza de su distribución. La base de datos incluye los siguientes datos:

<p>Anthropometry : Weight (kg), Height (cm), Height Percentile, Weist circumference (cm), Percentile of weist circumfernece, BMI (kg/m²), BMI Percentile, Weight/Age z-score, Height/Age z-score, Weight/Height z-score, BMI/Age z-score, % Fat mass [incompleto], Tanita (scale) [incompleto], Weist/Height index, Systolic BP 1, Systolic BP 2, Disistolic BP 1, Disistolic BP 2, Systolic Average, Disistolic Average, Percentile Systolic BP [vacío], Percentile Disistolic BP [vacío], Group 1=normal-weight, 2=over-weight, 3=obese</p>
<p>AMRA results: Escaneo AMRA MASS da una puntuación de evaluación muscular (MAS) generado por una RM rápida, las mediciones de composición corporal equipa con mediciones precisas de músculo y grasa.</p> <p>Después de enviar imágenes de resonancia magnética, envían un informe específico del paciente donde se encuentra la puntuación de evaluación muscular (MAS) de AMRA, mediciones de composición corporal precisas y anatómicamente precisas con información contextual basada en su base de datos de referencia.</p> <p>Sex, Age, Weight, Height, Columnal [1=normal-weight, 2=over-weight, 3=obese], Study Instance UID, Dicom Study Date, Delivered, LeftAnteriorThigh Fat cleaned muscle volume, LeftAnteriorThigh Muscle fat infiltration, LeftPosteriorThigh Fat cleaned muscle volume, LeftPosteriorThigh Muscle fat infiltration, RightAnteriorThigh Fat cleaned muscle volume, RightAnteriorThigh Muscle fat infiltration, RightPosteriorThigh Fat cleaned muscle volume, RightPosteriorThigh Muscle fat infiltration, Viceral Adipose Tissue volume, Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue volume, LeftAnteriorThigh signal quality, LeftPosteriorThigh signal quality, RightAnteriorThigh signal quality, RightPosteriorThigh signal quality, VAT signal quality, ASAT signal quality, LeftAnteriorThigh signal quality issues, LeftPosteriorThigh signal quality issues, RightAnteriorThigh signal quality issues, RightPosteriorThigh signal quality issues, VAT signal quality issues, ASAT signal quality issues.</p>
<p>Perspectum results: Fat (%), Iron mg/g (concentración de mg de hierro por gramo de tejido hepático del hígado), cT1 (ms) (medida de RM del hígado), LIF (porcentaje de infiltración de grasa en el hígado).</p>
<p>(Children Depression Inventory) Diagnostic 0= Without Symptomatology WS, 1= Mild Depression MD, 2= Severe Depression SD.</p>
<p>General Blood Test: Glucose (mg/dl), Total Cholesterol (mg/dl), HDL Cholesterol (mg/dl), LDL Cholesterol (mg/dl), Triglycerides (mg/dl), Glycated Haemoglobin HbA1c (%), Haemoglobin Hb (g/dL), leukocytes (x10³), Haematocrit (%), AST U/L (Aspartate transaminase), ALT U/L (Alanine transaminase), DHL U/L (lactic dehydrogenase), Direct Bilirubin (mg/dL), Indirect Bilirubin (mg/dL), Total Bilirubin (mg/dL), F alc U/L (Alkaline phosphatase), Ketones, Insulin (pg/ml) 1, 2, 3, Insulin (average) (pg/ml), leptin (pg/ml) 1, 2, 3, Leptin (average) (pg/ml).</p>
<p>Kytosines: MDC 1, 2, 3, MDC Average, eotaxin-3 [3 veces], eotaxin-3 Average, eotaxin [3 veces], eotaxin Average, FGF-2 [3 veces], FGF-2 Average, Flt/VEGFR-1 [3 veces], Flt/VEGFR-1 Average, GM-CSF [3 veces], GM-CSF Average, IFN-g [3 veces], IFN-g Average, IL-10 [3 veces], IL-10 Average, IL-12p40 [3 veces], IL-12p40 Average, IL-12p70 [3 veces], IL-12p70 Average, IL-13 [3 veces], IL-134 Average, IL-15 [3 veces], IL-15 Average, IL-16 [3 veces], IL-16 Average, IL-17 [3 veces], IL-17 Average, IL-1α [3 veces], IL-1α Average, IL-1β [3 veces], IL-1β Average, IL-2 [3 veces], IL-2 Average, IL-4 [3 veces], IL-4 Average, IL-5 [3 veces], IL-5 Average, IL-6 (pg/ml) [3 veces], IL-6 (pg/ml) Average, IL-7 [3 veces], IL-7 Average, IL-8 [3 veces], IL-8 Average, IP-10 [3 veces], IP-10 Average, MCP-1α [3 veces], MCP-1α Average, MIP-1α [3 veces], MIP-1α Average, MIP-1β [3 veces], MIP-1β Average, PLGF [3 veces], PLGF Average, TARC [3 veces], TRAC Average, Tie-2 [3 veces], Tie-2 Average, TNF-α [3 veces], TNF-α Average, TNF-β [3 veces], TNF-β Average, VEGF [4 veces], VEGF-C [4 veces], VEGF-D [4 veces], MCP-4 [3 veces], MCP-4 Average, EPO [2 veces], EPO Average</p>
<p>Psychological tests WISC-IV Weschler Scale for intelligence in children -IV: Each Item is normalised between 1 and 19, Values between 7 and 13 are normal, 6 or under indicate under the norm, 14 or higher over the norm</p>

Similarities (Semejanzas), Vocabulary (Vocabulario), Design with Cubes (DiseñoCubos), Matrices (Matrices), Retention of digits (RetenDigitos), Succesion of Numbers and Letters (NumYLetras), Clues (Claves), Search for Symboles (BusqSimbolos), Average (WISC-IV)
ENI-2 Infant Neuropsychological evaluation-2: Complex figure copy (CopiaFigComp), Recovery of complex figure (RecobroFigComp), Coding Word List (ListaPalabras), Spontaneous Recovery of Word List (RecobroEspont), Recovery by Clues (RecobroClaves), Verbal-Auditory Recognition (Reconocimiento), Number of administrative Essays (NumEnsayosAdmin), Percentage of Correct Answers (RespCorrectas), Number of Categories (NumCategorias), Incapacity to mantain Organization (IncapacMantOrg), Percentage of Perseverative Responses (RespPerseverativas), Average (ENI-2)

Observando los datos, se analizan algunos motivos de exclusión:

Los que no forman parte del grupo interés 1 y 3	Grupo 0: Bajo peso Grupo 1: Normo peso	Grupo 2: Sobre peso Grupo 3: Obeso
Quiste en el cerebro	Cyst	
Sin imagen de RM	No MR	
Valor alto en el inventario de depresión infantil	High CDI	
Sin muestra de sangre	No blood sample	
No asistieron y los datos están incompletos	Did not assist	
Pubertad	Puberty	
Problemas neuronales	Neuro Problems	

Continuado a esto se efectuó un análisis descriptivo de los datos, incluyendo tablas y gráficos con medidas de resumen (promedios y desviación estándar, medianas e intervalos intercuartílicos) de acuerdo con el IMC en las 2 categorías (peso normal y obesidad). Esto con el fin de encontrar las variables que influyen entre grupos o indican un parámetro importante/ distintivo/ significativo para relacionar con los resultados de las RER.

Las pruebas estadísticas se realizaron con el software SIGMA Stat y un script Python interno. Las diferencias demográficas entre los grupos se evaluaron mediante la prueba T de Student y se consideraron significativas si $p \leq 0.05$. Todos los valores se presentan como media \pm desviación estándar.

Cuando se evaluó la significancia estadística entre dos valores de CF, el valor Z de la comparación se calculó con la siguiente fórmula:

$$Z_{r_1-r_2} = \frac{Z_1 - Z_2}{\sqrt{\frac{1}{N_1 - 3} + \frac{1}{N_2 - 3}}}$$

Donde Z_1 y Z_2 eran valores de correlación para los grupos OB y NP respectivamente, y N_1 y N_2 eran poblaciones de OB y NP ($N_1 = 32, N_2 = 42$). Los valores Z superiores a ± 2.56 ($p < 0.01$) se consideran significativos.

Capítulo 5

5 Resultados

Los resultados de la evaluación de las diferencias demográficas entre los grupos se muestran en la **Tabla 5.1**. El peso, la estatura y el IMC indican una diferencia significativa ($p < 0.001$), siendo más altos en el grupo OB en comparación con el grupo NP. Ambos grupos presentan edades estadísticamente similares.

Tabla 5.1 Diferencias demográficas entre grupos.

	NP	OB	Comparación (p)
Edad (años)	7.90 \pm 0.61	8.15 \pm 0.60	0.0852
Peso (Kg)	24.20 \pm 2.87	37.60 \pm 6.39	>0.0001*
Altura (cm)	124.83 \pm 5.20	130.03 \pm 6.48	>0.0003*
IMC (kg/m²)	15.50 \pm 1.20	22.19 \pm 3.19	>0.0001*
Promedio WISC-IV (U.A.)	10.00 \pm 1.77	10.00 \pm 1.97	0.9744
Promedio ENI-2 (U.A.)	10.00 \pm 1.20	10.00 \pm 1.22	0.2833
Depresión CDI (U.A.)	10.54 \pm 5.37	10.16 \pm 3.41	0.7265

En la **Tabla 5.1** los resultados de las mediciones de la Edad (años), Peso (kg), Estatura (cm), IMC (kg/m²), se presentan como (media \pm desviación estándar) para cada grupo. Los resultados de la prueba t que compara a ambos grupos se muestra en la última columna, * indica una diferencia estadística significativa.

Debido a que la valoración del estado mental de un paciente no debe hacerse solo con imágenes neurológicas por resonancia, sino basándose en valoraciones cognitivas completas. Valorar si el paciente está en depresivo o no es fundamental. Valorar su inteligencia en general, así como sus capacidades cognitivas en particular dan una descripción completa de la situación psicológica de una persona y podrán indicar si hay ya retrasos o no relacionados con obesidad o enfermedades del tipo EHNRCa. Es por esto por lo que la combinación de estudios de resonancia junto con valoraciones psicológicas de depresión, habilidades cognitivas e inteligencia pueden dar una descripción detallada del estado mental de un voluntario. Pero de la Tabla 5.1 se observan puntuaciones similares de depresión, inteligencia y cognición, los que podría representar posibles factores de confusión.

5.1 Resultados del Análisis de Componentes Independientes (ICA)

Del análisis de grupo ICA se identificaron 17 RER en los grupos NP y OB: Red Visual 1 (V1), Red Visual 2 (V2), Red de modo por defecto (DMN), Saliencia, Memoria, Memoria de Trabajo (WM), Corriente ventral (VS), Somatosensorial (SM), Motor, Auditiva, Frontal, Medial-temporal (Med. Temp.), Precúneo, Talámico-caudal (Thal. Cau.), Cerebelo, Red Control Ejecutivo (ECN), y Red Columna Vertebral (Spine RS-networks). Aparentemente las RER reclutaron regiones cerebrales que forman áreas de activación similares para los dos grupos (Ver **Figura 5.1**).

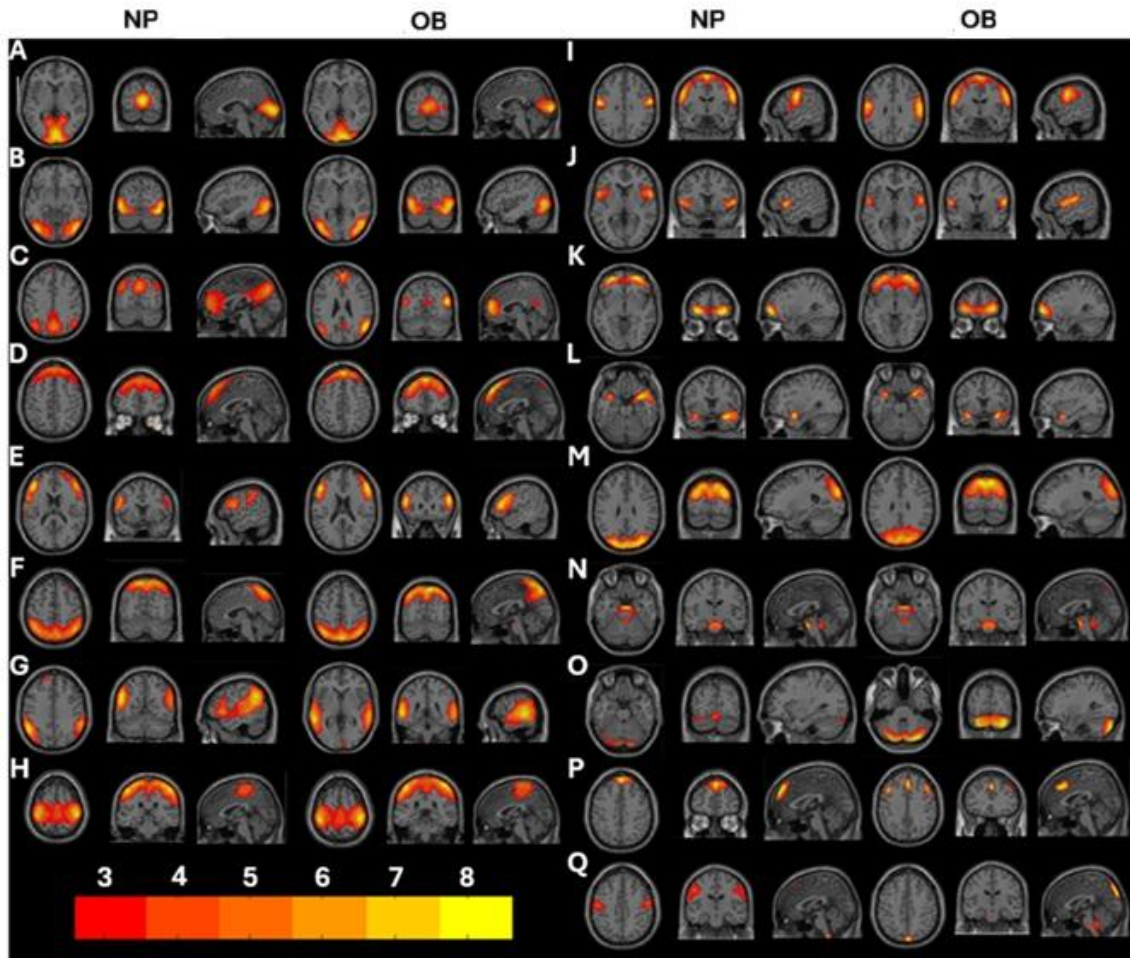


Figura 5.1 RER para el grupo NP y OB. Resultado del análisis de componentes independientes, se muestran cortes axiales, coronales y sagitales de las 17 RER identificadas para los dos grupos de estudio (NP-peso normal y OB-con obesidad): A) Red Visual 1, B) V2, C) DMN, D) Saliencia, E) Memoria, F) Memoria de Trabajo, G) Flujo ventral, H) Somatosensorial, I) Motor, J) Auditiva, K) Frontal, L) Medial-temporal, M) Precúneo, N) Talámico-caudal, O) Cerebelo, P) Control Ejecutivo, y Q) Red Spinal. El indicador de significancia en las RER se muestra en la codificación de color rojo-amarillo. El umbral de los valores Z es de valores más altos que $Z=2.57$. (Ventana de umbral $2.57 < \text{puntuación Z}$).

5.2 Resultados de la comparación de la activación en las RER entre el grupo NP y OB.

Las 17 RER fueron comparadas entre los grupos NP y OB, las regiones cerebrales reclutadas en la red L) Medial-temporal y la red N) Talámico-caudal fueron similares. Sin embargo, en el resto se observaron diferencias significativas entre los grupos NP y OB (Ver **Figura 5.2**).

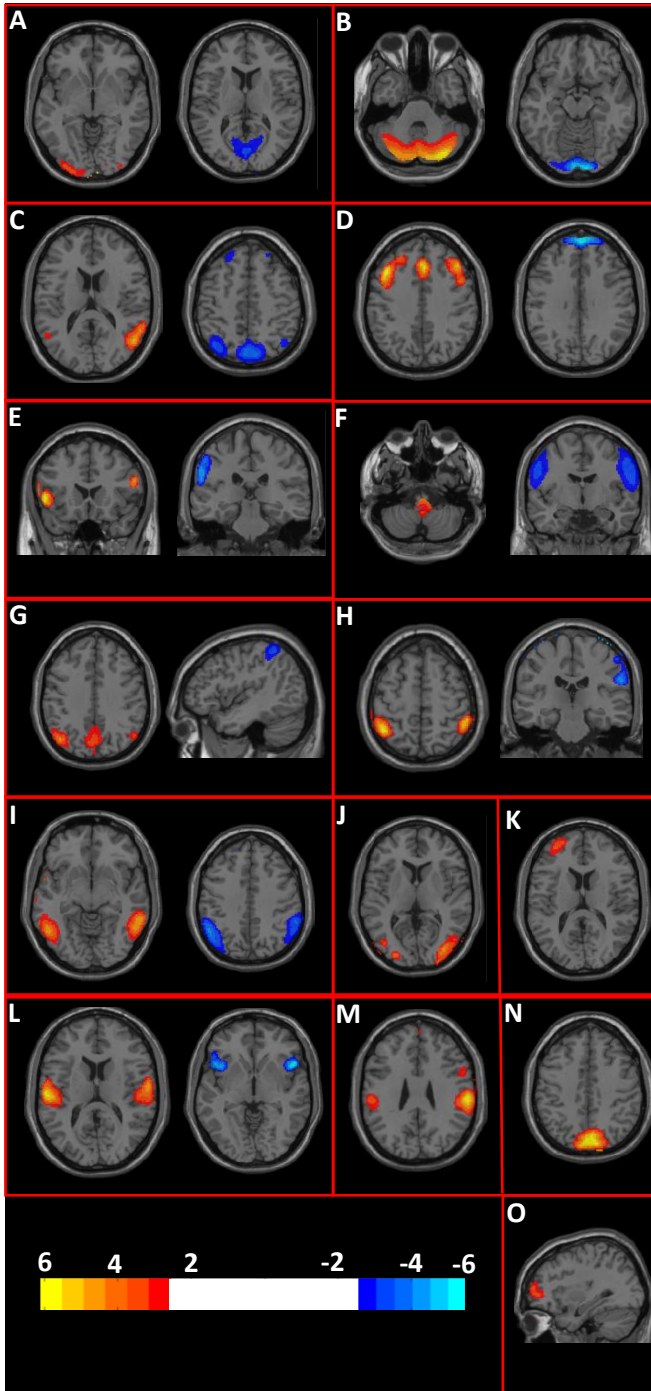


Figura 5.2 Diferencia en las regiones cerebrales reclutadas para cada RER. Resultado de la prueba t de Student aplicada a cada RER para comparar los dos grupos, cada región de activación estadísticamente significativa es proyectado sobre la plantilla anatómica cerebral ch2.nii en corte axial. El umbral de significancia de valores Z cae fuera del rango de -2.57 a +2.57. Los colores cálidos representan áreas con mayor significancia para el grupo OB, mientras que las áreas de colores fríos representan una mayor significancia para el grupo NP. A) V1, B) Cerebelo, C) DMN, D) Control Ejecutivo, E) Memoria, F) Columna Vertebral Spine, G) Memoria de trabajo, H) Somatosensorial, I) Flujo Ventral, J) V2, K) Saliencia, L) Auditiva, M) Motor, N) Precúneo, O) Frontal.

Las diferencias observadas son isotópicas, indicando un reclutamiento de región activada en una dirección y no en todas direcciones. Se observan mayor activación en la RER J) V2, K) Saliencia, M) Motor, N) Precúneo, O) Frontal, en el grupo OB en comparación con el grupo NP. En contraste, ninguno fue mayor en el NP que en el OB. Hubo activaciones mixtas en las redes A) V1, B) Cerebelo, C) DMN, D) Control Ejecutivo, E) Memoria, F) Columna Vertebral Spine G) Memoria de trabajo, H) Somatosensorial, I) Flujo Ventral, L) Auditiva.

	OB> NW (+) NW> OB (-)	BA	AAL	X	Y	Z	Volumen
V1	Pos	18 L	Occipital Inf	-26	-95	-9	981
	Neg	19 L	Occipital Medio	-33	-95	-2	
V2	Pos	17 B	Calcarine	10	-71	12	964
	Pos	19 R	Occip Inf R	44	-74	-1	1737
DMN	Pos	20 R	Occip Inf R	30	-84	-12	
	Pos	19 L	Occip Med L	-41	-74	3	106
	Pos	18 L	Occip Med L	-26	-90	7	145
	Neg	37 R	Temp Mid R	51	-64	16	1074
Saliency	Pos	22 R	Temp Mid R	57	-49	16	
	Neg	7 Bi	Precuneus Bi	1	-76	42	4048
	Neg	7 L	Angular L	-37	-67	46	
	Neg	39 R	Angular R	45	-62	44	108
Memory	Pos	9 L	Frontal Sup L	-23	38	48	96
	Pos	46 L	Front Sup L	-22	55	25	761
W. Memory	Pos	46 L	Front Med L	-31	53	14	
	Pos	45 L	Front Inf Tri L	-51	22	2	480
	Pos	45 R	Front Inf Tri R	55	24	18	215
	Neg	48 L	Supramarginal L	-61	-23	24	1070
V. Stream	Pos	40 L	Pariet Inf L	-58	-33	41	
	Pos	39 L	Angular L	-48	-65	30	1312
	Pos	7 Bi	Precuneus Bi	-5	-72	37	1031
	Pos	39 R	Angular R	51	-66	38	224
Somatosensory	Neg	40 L	Parietal Inf L	-45	-43	56	907
	Pos	37 R	Temp Inf R	58	-47	-8	1366
	Pos	37 L	Temp Inf L	-54	-58	-8	1226
	Neg	45 L	Front Inf tri L	-51	17	3	628
	Neg	39 L	Pariet Inf L	-51	-55	40	2018
	Neg	22 R	Angular R	58	-54	27	3181
Motor	Pos	48 R	Supramarginal R	64	-19	26	
	Pos	40 L	Pariet Inf L	-45	-48	53	2358
	Pos	40 R	Pariet Inf R	49	-45	56	1147
	Pos	4 R	Precentral R	5	-38	78	676
Auditive	Neg	48 R	Supramarginal R	60	-24	26	633
	Pos	3 R	Postcentral R	54	-24	52	
	Pos	48 R	Supramarginal R	62	-24	30	1959
	Pos	48 L	Supramarginal L	-55	-25	31	402
Frontal	Pos	6 R	Precentral R	56	8	28	133
	Pos	22 R	Temp Sup R	63	-9	12	1131
	Pos	42 R	Temp Sup R	62	-21	7	
	Pos	42 L	Supramarginal L	-57	-22	17	1144
	Neg	48 L	Temp Sup L	-58	-12	13	
	Neg	48 L	Insula L	-42	17	-3	521
Medial Temp.	Neg	48 R	Insula R	47	15	-3	370
	Pos	47 R	Front Mid R	35	53	1	973
Precuneus	Pos	10 R	Front Mid R	35	56	12	
	Pos	19 L	Cuneus L	-3	-82	41	2986
	Pos	19 R	Cuneus R	8	-82	41	
	Pos	7 L	Precuneus L	-6	-71	35	
Thalam. Caud.	Pos	7 R	Precuneus R	9	-70	35	
	Pos	N/A	Crus 2 Bi	26 y -26	-76	-40	6401
	Pos	N/A	Crus 1 Bi	29 y -29	-66	-32	
	Pos	N/A	Vermis	-1	-66	-36	
Cerebellum	Neg	18 R	Lingual R	16	-93	-14	1386
	Neg	18 L	Lingual L	-14	-92	-14	
Exec Funct	Pos	32 R	Front Sup Med R	2	25	41	834
	Pos	8 R	SMA R	2	22	49	
	Pos	24 R	Cing Med R	2	23	40	
	Pos	44 L	Front Med L	-41	24	37	1227
	Pos	9 L	Front Mid L	-24	36	41	
	Pos	44 L	Precentral L	-45	10	39	
	Pos	44 R	Front Mid R	40	25	39	903
	Pos	44 R	Precentral R	47	11	39	
	Neg	10 R	Front Sup Med R	2	56	29	1841
	Neg	9 R	Front Sup Med R	8	56	36	
	Neg	N/A	Vermis 10	1	-43	-39	1060
	Spine	Neg	N/A	Cerebellum 9	1	-48	-51
Neg		N/A	Medula Oblongata	5	-32	-48	
Neg		N/A	Medula Oblongata	1	-41	-63	198
Neg		4 R	Postcentral R	51	-11	39	2358
Neg		43 R	Postcentral R	60	-7	27	
Neg		6 R	Precentral R	54	-7	47	
Neg		4 L	Postcentral L	-54	-7	39	2145
Neg		43 L	Postcentral L	-55	-7	27	
Neg		6 L	Precentral L	-48	-7	46	

Tabla 5.2 Cuantificación de la comparación de la prueba t entre RER de los grupos OB y NP. En la primera columna se detalla el nombre de la RER, en la segunda se proporciona información sobre el contraste al que pertenecen (OB>NP (+) y OB<NP (-)). La tercera columna indica el área de Brodmann activada, seguido de la región cerebral activada con etiquetado AAL, (L) lateralidad izquierda, (R) lateralidad derecha, (Bi) bilateral. Finalmente se presenta las coordenadas de la posición en el espacio MNI (X, Y, Z) del máximo de esa región dada, así como el número de vóxeles activos en esa región (volúmenes de las diferentes activaciones).

En la **Tabla 5.2** se puede observar que hay un 51% más de vóxeles activados en el grupo OB en comparación con el grupo NP (OB>NP; 33992 vóxeles frente a 22472). El contraste (OB>NW (+)) indica que hay mayor activación o reclutamiento en el grupo OB pues los valores Z son mayores a +2.57.

En la **Tabla 5.3** se pueden ver las áreas cerebrales que se reclutaron de manera diferente entre el grupo OB y NP, incluyendo las activaciones positivas (OB>NP) y activaciones negativas (NP>OB). Los resultados positivos corresponden a la corteza temporal que aparece en las RER DMN, Flujo ventral y Auditiva (7 ocasiones), el cerebelo que aparece en las RER del cerebelo y la columna vertebral (5 ocasiones) y la corteza occipital que aparece en la RER V1 y V2 (6 ocasiones). La región cerebral postcentral apareció activada negativamente en las RER Somatosensorial y de Columna vertebral (5 ocasiones). El resto de las regiones presentaron resultados positivos y negativos. La Corteza Frontal aparece con activación positiva en las RER Frontal, Saliencia, Memoria y Control Ejecutivo (10 ocasiones) pero negativa para las RER DMN, Flujo ventral y Control Ejecutivo (5 ocasiones). Las regiones Cuneus y Precuneos fueron positivas para las RER Memoria de Trabajo y Precuneos (5 ocasiones) y negativas para la RER DMN (2 ocasiones). La región Precentral se asoció positivamente (4 veces) con las RER Control Ejecutivo, Motora y Somatosensorial, negativamente (2 ocasiones) con la RER de la Columna Vertebral.

Brain region	OB> NW (+) NW> OB (-)	RS-Netwrok				Number of areas in which it appears.
Cerebellum	+	Cerebellum	Spine			5 areas
Occipital Lobe	+	V1	V2			6 areas
Temporal Lobe	+	DMN	VS	Auditive		7 areas
Postcentral	-	Somatosensory	Spine			5 areas
Frontal	+	Saliencia	Memory	Frontal	ECN	10 areas
	-	DMN	VS	ECN		5 areas
Cuneus/Precuneus	+	WM	Precuneus			5 areas
	-	DMN				2 areas
Precentral	+	ECN	Motor	Somatosensory		4 areas
	-	Spine				2 areas
Supramarginal	+	Motor	Auditive			3 areas
	-	Memory	VS	Somatosensory		3 areas
Pariet Inf	+	Somatosensory				2 areas
	-	Memory	WM	VS		3 areas
Angular	+	WM				2 areas
	-	DMN	VS			3 areas
Insula	-	Auditive				2 areas
Lingual	-	Cerebellum				2 areas
sMAR	+	ECN				1 area
Cing Med	+	ECN				1 area
Médula Oblongata	+	Spine				1 area
	-	Spine				1 area

Tabla 5.3 Regiones cerebrales invadidas diferencialmente por las RER de los grupos OB y NP. En la primera columna se presenta la región cerebral estudiada. Seguido, el contraste al que pertenece (OB>NP (+) y OB<NP (-)). Luego, una lista de RER por las que esa área del cerebro fue invadida. Finalmente, el número de áreas o eventos en los que se produjo esa invasión.

5.3 Resultados del análisis de correlación de la CF entre las RER

Después de identificar las 17 RER en los dos grupos mediante el análisis ICA, se llevó a cabo un análisis de correlación para determinar las asociaciones de CF entre las diversas RER dentro de cada grupo (**Figura A** para OB y **B** para NP). En la **Figura C** se presentan los resultados de restar los valores de CF entre las RER de grupo OB de los valores de CF entre las RER del grupo NP. Se seleccionó un valor umbral (valor de resta menor que -3 o mayor que 3) para encontrar y evaluar las principales diferencias en la CF entre los grupos.

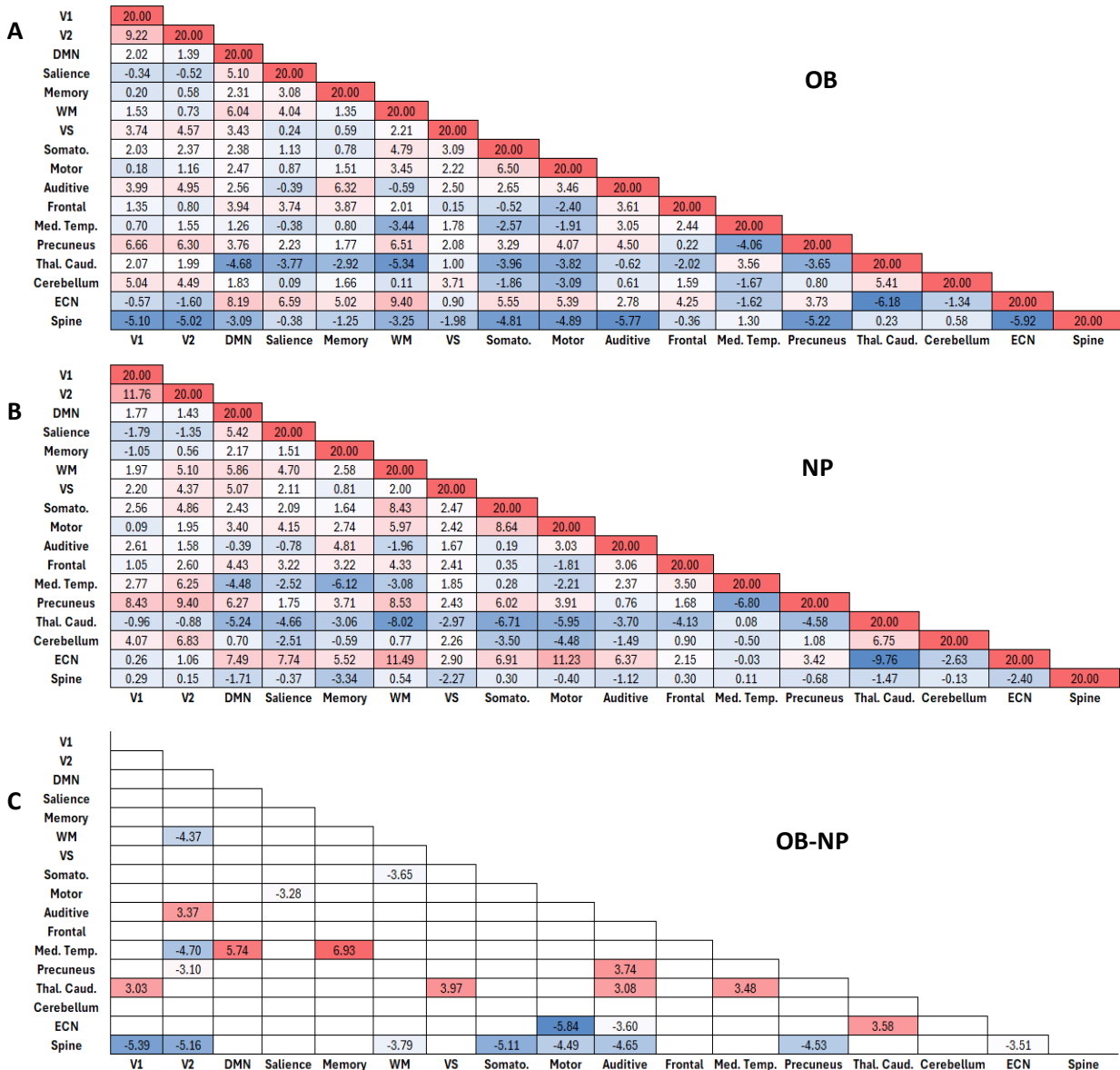


Figura 5.3 Resultados del análisis de correlación dentro de cada grupo y del estudio comparativo entre grupos. La figura A presenta la matriz de correlación de CF entre las RER del grupo OB. La figura B muestra la matriz de correlación de CF entre las RER del grupo NP. Los colores cálidos representan una correlación estadística fuerte y los colores fríos una correlación estadística negativa. La figura C presenta en una matriz los resultados del estudio comparativo entre grupos, obtenidos al restar los valores de CF del grupo NP a los del grupo OB (OB-NP). Con el fin de resaltar los resultados, solo se conservaron los valores menores a -3 o mayores a 3.

De la **Figura 5.3 C** se observa para la red Spine, en comparación con el grupo NP, el grupo OB presentó correlaciones negativas mayores con las redes V1, V2, Somatosensorial, Motor, Auditiva y Precuneos, Para la red Medial temporal se tiene mayor correlación positiva con la red Tálamo Caudal y menor con la red V2. En el grupo NP, la red Medial Temporal presenta correlaciones negativas mayores con las redes DMN y Memoria. Tanto la res Frontal como la cerebelosa no presentaron una CF muy diferente entre los grupos. La red auditiva fue una de las más diferentes entre los grupos, con diferencias de CF positivas con la V2 y Precuneos, lo cual indica que el grupo OB mostró mayores correlaciones positivas para estas redes. La red memoria de trabajo y control ejecutivo se correlaciono más fuertemente para el NP que el OB para las redes V2, somatosensorial y de la columna vertebral (caso de la red de memoria de trabajo) y para las redes motor, auditiva y columna vertebral (caso de la red control ejecutivo).

Lo datos de la figura 3A y 3B se analizaron comparando cómo el número total de correlaciones positivas y negativas cambio entre grupos (OB contra NP) para cada RER (Ver Tabla 4). Los cambios fueron mínimos para la red V1, V2, Saliencia, Memoria de Trabajo, Flujo Ventral, Motor, Medial Temporal y Precuneos. La red Tálamo Caudal estaba fuertemente conectado negativamente en el grupo NP, pero mucho menos en el grupo OB. Por el contrario, la red del cerebelo no presentó correlaciones positivas fuertes para el NP que sí aparecieron para el OB. La red de columna vertebral presentó una tendencia a las conexiones negativas, con un efecto mucho mayor para el OB que para el NP. Finalmente, la red Frontal y Control Ejecutivo presentaron mayores conexiones positiva en el grupo NP que para el grupo OB.

	OB	NW	OB-NW
V1	10	10	0
V2	10	12	-2
DMN	12	8	4
Salience	4	2	2
Memory	12	6	6
WM	8	10	-2
VS	14	12	2
Somato.	6	12	-6
Motor	6	6	0
Auditive	8	4	4
Frontal	8	12	-4
Med. Temp.	2	0	2
Precuneus	10	10	0
Thal. Caud.	-4	-12	8
Cerebellum	8	0	8
ECN	4	8	-4
Spine	-10	-4	-6

Tabla 5.4 Diferencia en el número de correlaciones positivas y negativas por RER y grupo de estudio (OB y NP). En la primera columna se presentan todas las RER encontradas. Para el grupo OB y NP en la segunda y tercera columna respectivamente, para cada RER se indica el número total de correlaciones positivas y negativas con las otras RER, obtenido de restar el número total de correlaciones negativas al número total de correlaciones positivas. En la última columna se presenta la resta de los valores OB-NP para ver dónde aparecieron las diferencias entre los grupos y que tan grandes son.

Analysis Unit	Statistic	p-unc	p-FDR
Cerebellum Crus1 R - Superior Parietal Lo. R	T = -4.03	0.0001	0.0128
Superior Parietal Lo. R -Cerebellum Crus1 R	T = -4.03	0.0001	0.0064
Cerebellum Crus1 R - Superior Parietal Lo L	T = -3.58	0.0005	0.0319
Superior Parietal Lo L -Cerebellum Crus1 R	T = -3.58	0.0005	0.0275
Cerebellum Crus1 L -Superior Parietal Lo. R	T = -4.09	0.0001	0.0102
Superior Parietal Lo. R -Cerebellum Crus1 L	T = -4.09	0.0001	0.0064
Cerebellum Crus1 L -Superior Parietal Lo L	T = -3.66	0.0004	0.0164
Superior Parietal Lo L -Cerebellum Crus1 L	T = -3.66	0.0004	0.0275
Cerebellum Crus1 L -Inferior Temporal R	T = -3.83	0.0002	0.0133
Inferior Temporal R -Cerebellum Crus1 L	T = -3.83	0.0002	0.0208
Inferior Temporal R -Pallidum L	T = 3.70	0.0003	0.0208
Pallidum L -Inferior Temporal R	T = 3.70	0.0003	0.0412
Pallidum L -Superior Parietal Lo L	T = 3.51	0.0006	0.0412
Superior Parietal Lo L -Pallidum L	T = 3.51	0.0006	0.0275
Superior Parietal Lo. R -Lateral Occipital C R	T = -3.71	0.0003	0.0137
Lateral Occipital C R -Superior Parietal Lo. R	T = -3.71	0.0003	0.0411
Hippocampus R -Parahippocampal Gy L	T = -3.69	0.0003	0.0356
Parahippocampal Gy L -Hippocampus R	T = -3.69	0.0003	0.0443
Hippocampus R -Paracingulate Gy L	T = -3.55	0.0005	0.0356
Paracingulate Gy L -Hippocampus R	T = -3.55	0.0005	0.0356
Paracingulate Gy L -Thalamus L	T = -3.98	0.0001	0.0152
Thalamus L -Paracingulate Gy L	T = -3.98	0.0001	0.0152
Vermis 1 2 -Cerebellum 3 L	T = -3.68	0.0004	0.0204
Cerebellum 3 L -Vermis 1 2	T = -3.68	0.0004	0.0459
Vermis 1 2 -Cerebellum 3 R	T = -3.65	0.0004	0.0204
Cerebellum 3 R -Vermis 1 2	T = -3.65	0.0004	0.0499
Cerebellum 9 R -Temporal Pole L	T = -3.73	0.0003	0.0380
Temporal Pole L -Cerebellum 9 R	T = -3.73	0.0003	0.0380
Superior Temporal Gy. R -Middle Temporal Gy. R	T = -4.49	0.0000	0.0021
Superior Temporal Gy. R -Middle Temporal Gy. R	T = -4.49	0.0000	0.0021
Lateral Occipital C L -Inferior Temporal Gy. L	T = -3.78	0.0002	0.0323
Inferior Temporal Gy. L -Lateral Occipital C L	T = -3.78	0.0002	0.0323
Inferior Temporal Gy. R -Heschl's Gyrus L	T = -4.12	0.0001	0.0089
Heschl's Gyrus L -Inferior Temporal Gy. R	T = -4.12	0.0001	0.0089
Inferior Temporal Gy. R -Planum Temporale R	T = -3.93	0.0001	0.0093
Planum Temporale R -Inferior Temporal Gy. R	T = -3.93	0.0001	0.0187
Inf. Temporal Gy. R -Parietal Operculum Co. R	T = -3.74	0.0003	0.0122
Parietal Operculum Co L -Inferior Temporal Gy. R	T = -3.74	0.0003	0.0365
Inf. Temp. Gy. R -Parietal Operculum Co R	T = -3.41	0.0009	0.0290
Inferior Temporal Gy. R -Cerebellum Crus2 L	T = 3.31	0.0012	0.0298
Inferior Temporal Gy. R -Central Opercular Cor L	T = -3.28	0.0014	0.0298
Inferior Temporal Gy. R -Superior Temporal G R	T = -3.15	0.0020	0.0339
Inferior Temporal Gy. R -Precentral Gyrus R	T = -3.15	0.0021	0.0339
Inferior Temporal Gy. R -Supramarginal Gy R	T = -3.09	0.0025	0.0361
Vermis 1 2 -Cerebellum 4 5 L	T = -3.59	0.0005	0.0204
Cerebellum Crus1 L -Inferior Temporal L	T = -3.54	0.0006	0.0183
Cerebellum 9 L -Accumbens L	T = -3.60	0.0005	0.0317
Cerebellum 9 L -Vermis 8	T = -3.58	0.0005	0.0317
Lateral Occipital C R -Frontal Pole R	T = -3.48	0.0007	0.0449
Superior Parietal Lo. R -Frontal Pole R	T = -3.06	0.0027	0.0467
Superior Parietal Lo. R -Frontal Pole L	T = -3.32	0.0012	0.0305
Superior Parietal Lo. R -Inferior Temporal G L	T = -3.11	0.0023	0.0467
Superior Parietal Lo. R -Cerebellum Crus2 L	T = -3.04	0.0029	0.0467
Superior Parietal Lo. R -Cerebellum Crus2 R	T = -2.96	0.0037	0.0490
Superior Parietal Lo. R -Cerebellum 7b R	T = -3.37	0.0010	0.0305
Superior Parietal Lo. R -Cerebellum 7b L	T = -3.01	0.0032	0.0467
Planum Temporale R -Angular Gyrus R	T = -3.60	0.0005	0.0296

Tabla 5.5 Cuantificación del análisis de ROI a ROI comparando la conectividad funcional entre OB y NP.

En esta tabla se presentan las diferentes regiones del cerebro que están correlacionadas de manera diferente en los grupos OB y NW. Se presentan los valores T, p no corregidos y p-FDR corregidos para cada correlación. El signo del valor T suele ser (-) indicando una correlación más fuerte para NP sobre el obeso (NP>OB). Si es positivo (+) representa lo contrario (OB>NP), estos últimos están remarcados en color verde.

5.5 Resultados del análisis de conectividad funcional por teoría de grafos.

Para visualizar la distribución de los grupos, se muestran histogramas que consideran los percentiles de IMC y los valores normales del IMC, cada barra muestra la cantidad de niños en ese rango, se usan colores diferentes para niños con normo peso y obesos.

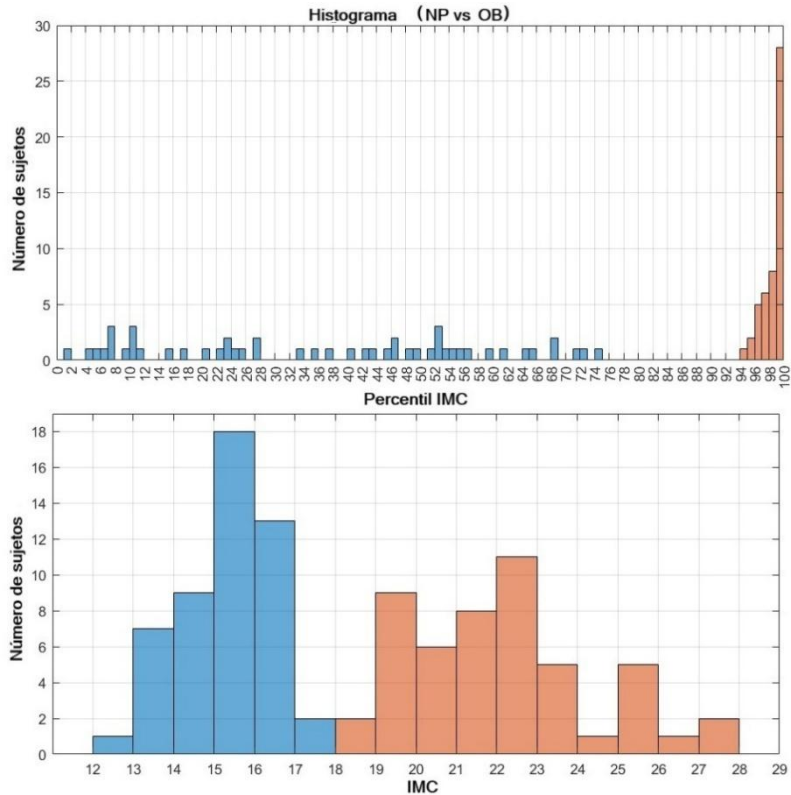


Figura 5.5 Histogramas de la distribución de los grupos. Se muestra el histograma con los dos grupos: niños con peso normal (NP) y niños con obesidad (OB), según su percentil de IMC (arriba) y su IMC (abajo).

En la siguiente figura se muestran una gráfica de los resultados del cálculo de los 13 parámetros de grafo, es posible observar que para 5 parámetros se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos.

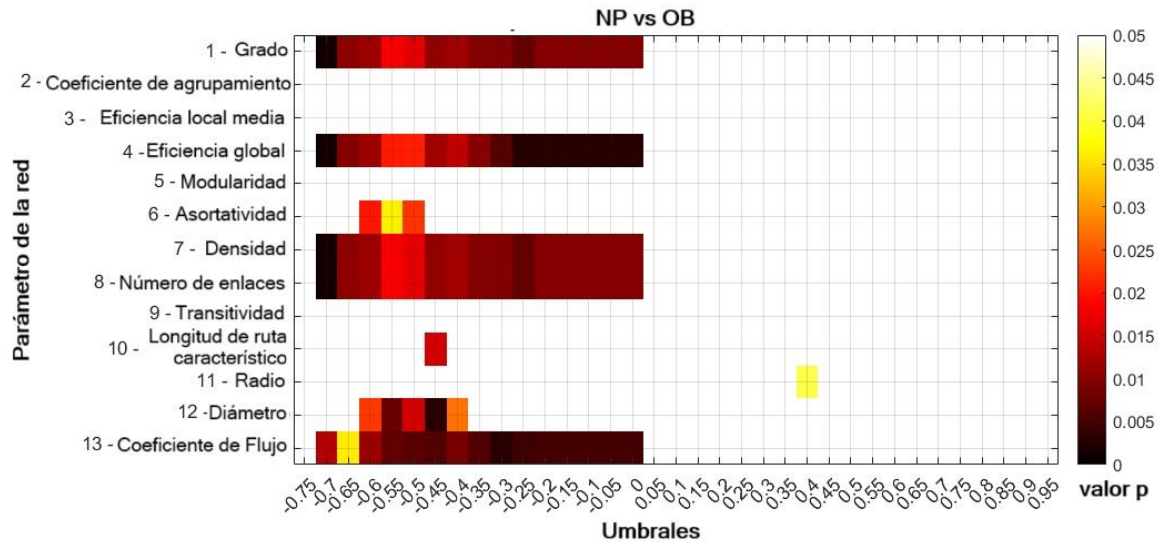


Figura 5.6 Parámetros de grafo calculados. En el eje X se visualiza el umbral, en el eje Y los 13 parámetros de grafo calculados, el nivel o grado del parámetro calculado es cuantificado por colores. La barra de la derecha representa los valores p.

Usando un umbral menor a cero, se muestran los boxplots (diagrama de caja y bigotes) de los 5 parámetros con diferencias significativas, agrupando por separado los resultados de los niños NP y OB.

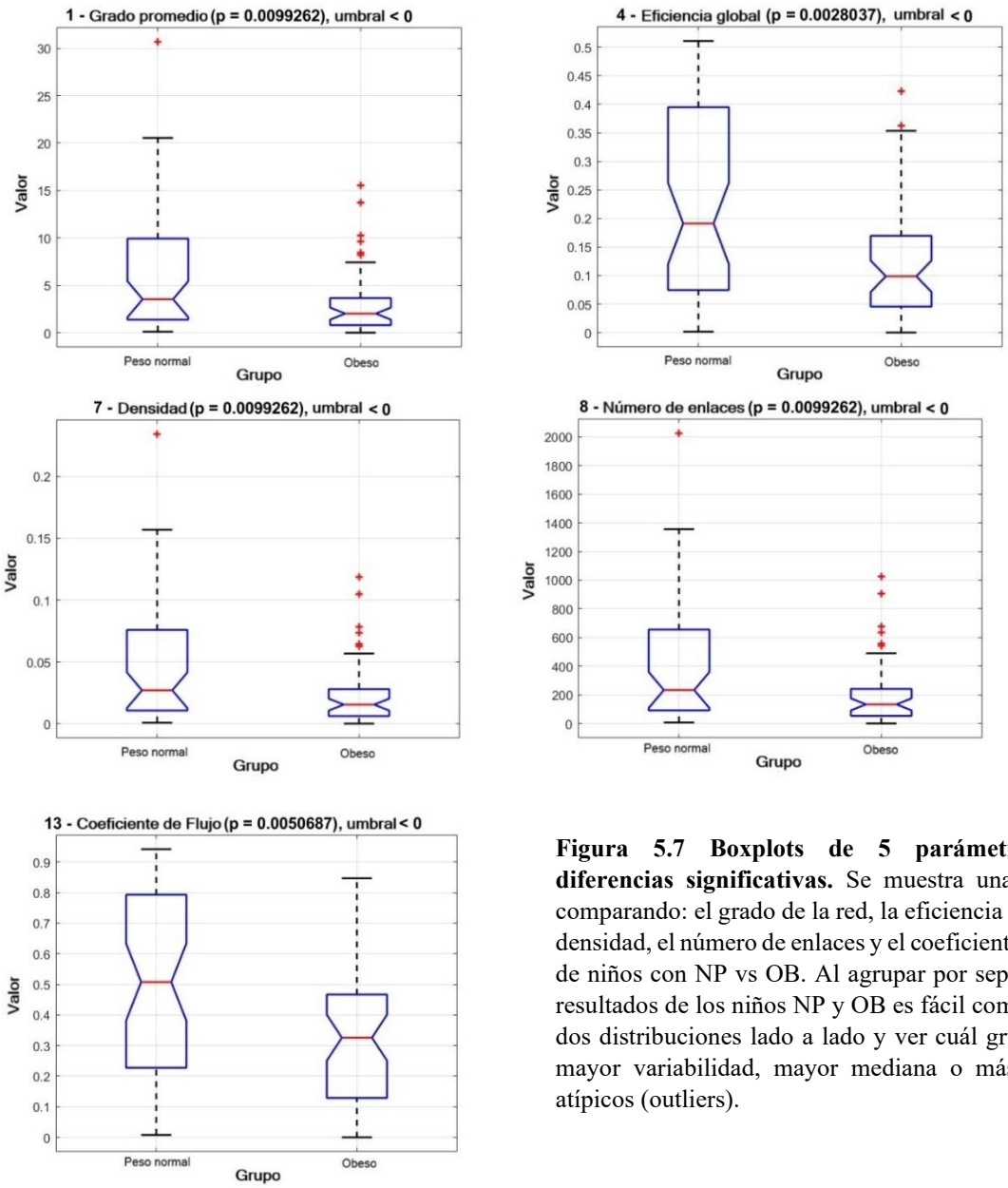


Figura 5.7 Boxplots de 5 parámetros con diferencias significativas. Se muestra una boxplot comparando: el grado de la red, la eficiencia global, la densidad, el número de enlaces y el coeficiente de flujo de niños con NP vs OB. Al agrupar por separado los resultados de los niños NP y OB es fácil comparar las dos distribuciones lado a lado y ver cuál grupo tiene mayor variabilidad, mayor mediana o más valores atípicos (outliers).

Discusión y Conclusiones

El análisis ICA mostró que las 17 redes en ER con 45 componentes fueron reproducibles, confirmando así la reproducibilidad de la caracterización de las RER en una población infantil. Los resultados obtenidos del análisis de las RER representan parte de la función cognitiva de los dos grupos de estudio.

Entre grupos se observan discrepancias en la localización de las zonas de activación obtenidas, el nivel de actividad cambia en algunas redes. Se observa que la región frontal fue reclutada en varias RER, se sabe que el lóbulo frontal es crucial para funciones cognitivas superiores, como el control de la conducta y toma de decisiones. Las diferencias observadas podría ser indicador de que hay cambios en las conexiones de funcionalidad cerebral debido a la obesidad.

Como conclusión de todo el trabajo de investigación, podemos decir que a través del análisis que ofrecen los softwares SPM 8, CONN y GIFT fue posible analizar la conectividad funcional (CF) de todas las redes en estado de reposo del cerebro infantil, con la finalidad de correlacionar regiones de interés entre los dos diferentes grupos de estudio (con obesidad y peso normal). Como se esperaba, fue posible observar un efecto diferencial entre los niños con peso normal y aquellos con obesidad, pues al estudiar las RER de todo el cerebro, se encontró un patrón de CF diferente, presentando un reclutamiento funcional y anatómico cerebral modulado por el IMC. Valor de CF mayor para el grupo OB en las redes de control ejecutivo, esta red se ocupa de la atención, el control y la resolución de problemas, se activa en situaciones de conflicto donde las redes neuronales compiten por el control de la conciencia. El análisis de la evaluación de diferencias entre las RER de los grupos muestra que para ciertas regiones cerebrales las puntuaciones Z superan valores de ± 2.57 , de esto se puede concluir que esas regiones están diferencialmente reclutadas entre el grupo con normo peso y el grupo con obesidad, y esa diferencia es estadísticamente significativa con un 99% de confianza.

De los resultados del análisis teórico de grafos de las características topológicas de las redes cerebrales usando el software Brain Connectivity Toolbox para examinar las características topológicas de las redes cerebrales se concluye lo siguiente:

- De las 13 características topológicas de la red identificadas, 5 parámetros se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos.
- De la **Figura 5.8** se puede ver que el grupo NP tiene una caja más ancha, lo que refleja que sus valores están más dispersos, en comparación al tamaño más estrecho del grupo OB donde los valores están más concentrados, aunque presentan más valores atípicos para algunos parámetros.
- La eficiencia global promedio del grupo NP es claramente mayor que el del grupo con OB, ya que las medianas están separadas, lo cual indica una diferencia entre los grupos. Es posible que tener peso saludable tiene impacto en cómo se organizan y funcionan las redes. La Eglob caracteriza la facilidad con la que las regiones cerebrales se comunican. Alta

Eglob indica que la red facilita una rápida transmisión de información entre todos sus nodos, se interpreta como una red bien conectada y funcionalmente integrada.

- El mayor número de conexiones cerebrales en el grupo NP podría ser reflejo de cerebros más eficientes.
- Los dos grupos exhibieron longitud de camino $\lambda \approx 1$ y coeficiente de agrupamiento normalizado $\gamma > 1$, lo que define a una arquitectura de red de mundo pequeño con un índice $\sigma > 1$, esto fue similar para ambos grupos.
- De las características topológicas de las redes cerebrales podemos concluir que la **Eglob** podría considerarse un marcador para los efectos fisiológicos de la obesidad.

De la revisión bibliográfica se puede identificar la importancia y relevancia del presente estudio, se contribuye a la investigación relacionada con la obesidad en edades muy tempranas. Como se estableció en los antecedentes, aún son desconocidos los mecanismos por los que la obesidad está relacionada con la función cognitiva, como lo muestran las evidencias experimentales de ello.

Bibliografía

- [1] T. Shamah-Levy *et al.*, “Sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente,” *Salud Publica Mex*, vol. 66, no. 4, jul-ago, pp. 404–413, Aug. 2024, doi: 10.21149/15842.
- [2] A. A. Simen, K. A. Bordner, M. P. Martin, L. A. Moy, and L. C. Barry, “Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation,” *Ther Adv Chronic Dis*, vol. 2, no. 3, pp. 175–95, May 2011, doi: 10.1177/2040622311399145.
- [3] S. W. Seo *et al.*, “Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults,” *Neurology*, vol. 86, no. 12, pp. 1136–1142, Mar. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002498.
- [4] A. Field and H. FB, “Predictors and consequences of childhood obesity,” in *Obesity Epidemiology*, Oxford: Oxford University Press, 2008, pp. 36–416.
- [5] G. SM and C. DC, “Nutrition, growth, development, and maturation: findings from the ten-state nutrition survey of 1968–1970,” *Pediatrics*, vol. 56, pp. 306–319, 1975.
- [6] J. L. Newton *et al.*, “Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: Symptom impact and potential etiology,” *Hepatology*, vol. 48, no. 2, pp. 541–549, Aug. 2008, doi: 10.1002/hep.22371.
- [7] D. M. Forton, J. M. Allsop, J. Main, G. R. Foster, H. C. Thomas, and S. D. Taylor-Robinson, “Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus,” *The Lancet*, vol. 358, no. 9275, pp. 38–39, Jul. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)05270-3.
- [8] J. L. Trejo, M. V. Llorens-Martín, and I. Torres-Alemán, “The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis,” *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 37, no. 2, pp. 402–411, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.mcn.2007.10.016.
- [9] N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, and K. Walsh, “Adipokines in inflammation and metabolic disease,” *Nat Rev Immunol*, vol. 11, no. 2, pp. 85–97, Feb. 2011, doi: 10.1038/nri2921.
- [10] M. Canals, “Histori De La Resonancia Magnética De Fourier A Lauterbur y Mansfield: En Ciencias, nadie sabe para quien trabaja,” *Revista chilena de radiología*, vol. 14, no. 1, 2008, doi: 10.4067/S0717-93082008000100009.
- [11] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank, “Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 87, no. 24, pp. 9868–9872, Dec. 1990, doi: 10.1073/pnas.87.24.9868.
- [12] J. Ralston *et al.*, “Time for a new obesity narrative,” *The Lancet*, vol. 392, no. 10156, pp. 1384–1386, Oct. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32537-6.
- [13] F. Morys, S. Bode, and A. Horstmann, “Dorsolateral and medial prefrontal cortex mediate the influence of incidental priming on economic decision making in obesity,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41598-018-35834-1.
- [14] J. S. Hsu, P. W. Wang, C. H. Ko, T. J. Hsieh, C. Y. Chen, and J. Y. Yen, “Altered brain correlates of response inhibition and error processing in females with obesity and sweet food addiction: A functional magnetic imaging study,” *Obes Res Clin Pract*, vol. 11, no. 6, pp. 677–686, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.ORCP.2017.04.011.
- [15] J. Kube, D. Mathar, A. Horstmann, S. A. Kotz, A. Villringer, and J. Neumann, “Altered monetary loss processing and reinforcement-based learning in individuals with obesity,” *Brain Imaging Behav*, vol. 12, no. 5, pp. 1431–1449, Oct. 2018, doi: 10.1007/S11682-017-9786-8.
- [16] L. K. Janssen *et al.*, “Loss of lateral prefrontal cortex control in food-directed attention and goal-directed food choice in obesity,” *Neuroimage*, vol. 146, pp. 148–156, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.11.015.

- [17] K. J. Anstey, N. Cherbuin, M. Budge, and J. Young, "Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies," *Obes Rev*, vol. 12, no. 5, 2011, doi: 10.1111/J.1467-789X.2010.00825.X.
- [18] A. De Silva, V. Salem, P. M. Matthews, and W. S. Dhillon, "The Use of Functional MRI to Study Appetite Control in the CNS," *Exp Diabetes Res*, vol. 2012, pp. 1–13, 2012, doi: 10.1155/2012/764017.
- [19] Y. Ma, O. Ajnakina, A. Steptoe, and D. Cadar, "Higher risk of dementia in English older individuals who are overweight or obese," *Int J Epidemiol*, vol. 49, no. 4, pp. 1353–1365, Aug. 2020, doi: 10.1093/ije/dyaa099.
- [20] D. de N. A. F. y O. Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud, "https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/childrens_bmi/acerca_indice_masa_corporal_ninos_adolescentes.html."
- [21] G. Li *et al.*, "Brain functional and structural magnetic resonance imaging of obesity and weight loss interventions," *Mol Psychiatry*, Mar. 2023, doi: 10.1038/s41380-023-02025-y.
- [22] B. K. Poh *et al.*, "Low socioeconomic status and severe obesity are linked to poor cognitive performance in Malaysian children," *BMC Public Health*, vol. 19, no. S4, p. 541, Jun. 2019, doi: 10.1186/s12889-019-6856-4.
- [23] M. Galván, R. Uauy, G. López-Rodríguez, and J. Kain, "Association between childhood obesity, cognitive development, physical fitness and social-emotional wellbeing in a transitional economy," *Ann Hum Biol*, vol. 41, no. 2, pp. 101–106, Mar. 2014, doi: 10.3109/03014460.2013.841288.
- [24] S. Kanazawa, "Intelligence and obesity: which way does the causal direction go?," *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, vol. 21, no. 5, pp. 339–44, Oct. 2014, doi: 10.1097/MED.000000000000091.
- [25] S. Kanazawa, "Childhood intelligence and adult obesity," *Obesity*, vol. 21, no. 3, pp. 434–440, Mar. 2013, doi: 10.1002/oby.20018.
- [26] E. J. Leehr, K. Krohmer, K. Schag, T. Dresler, S. Zipfel, and K. E. Giel, "Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity - a systematic review," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 49, pp. 125–134, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.008.
- [27] T. Steward *et al.*, "Emotion Regulation and Excess Weight: Impaired Affective Processing Characterized by Dysfunctional Insula Activation and Connectivity," *PLoS One*, vol. 11, no. 3, p. e0152150, Mar. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0152150.
- [28] T. Steward *et al.*, "A multimodal MRI study of the neural mechanisms of emotion regulation impairment in women with obesity," *Transl Psychiatry*, vol. 9, no. 1, p. 194, Aug. 2019, doi: 10.1038/s41398-019-0533-3.
- [29] I. Dumontheil, "Development of abstract thinking during childhood and adolescence: The role of rostral lateral prefrontal cortex," *Dev Cogn Neurosci*, vol. 10, pp. 57–76, Oct. 2014, doi: 10.1016/J.DCN.2014.07.009.
- [30] D. Ekuni *et al.*, "Effects of Eating Behaviors on Being Overweight in Japanese University Students," *Asia Pacific Journal of Public Health*, vol. 25, no. 4, pp. 326–334, Jul. 2013, doi: 10.1177/1010539511425702.
- [31] H. Lu, E. Ayers, P. Patel, and T. K. Mattoo, "Body water percentage from childhood to old age," *Kidney Res Clin Pract*, vol. 42, no. 3, pp. 340–348, May 2023, doi: 10.23876/j.krcp.22.062.
- [32] Gili Jaume, *Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen*, vol. 03–2. Barcelona.

- [33] M. E. Hayden and P.-J. Nacher, "History and physical principles of MRI," vol. 1, 2016, doi: 10.34894/VQ1DJA.
- [34] Russell A. Poldrack, Jeanette A. Mumford, and Thomas E. Nichols, *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge University Press, 2024.
- [35] M. Barth, F. Breuer, P. J. Koopmans, D. G. Norris, and B. A. Poser, "Simultaneous multislice (SMS) imaging techniques," *Magn Reson Med*, vol. 75, no. 1, pp. 63–81, Jan. 2016, doi: 10.1002/MRM.25897.
- [36] W. Dai *et al.*, "Multimodal Brain Disease Classification with Functional Interaction Learning from Single fMRI Volume," Aug. 2022.
- [37] P. Fransson, "Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis," *Hum Brain Mapp*, vol. 26, no. 1, pp. 15–29, Sep. 2005, doi: 10.1002/hbm.20113.
- [38] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri," *Magn Reson Med*, vol. 34, no. 4, pp. 537–541, Oct. 1995, doi: 10.1002/mrm.1910340409.
- [39] B. B. Biswal, J. Van Kylen, and J. S. Hyde, "Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps," *NMR Biomed*, vol. 10, no. 4–5, pp. 165–170, 1997, doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::AID-NBM454>3.0.CO;2-7.
- [40] M. D. Fox, "Clinical applications of resting state functional connectivity," *Front Syst Neurosci*, pp. 4–19, 2010, doi: 10.3389/fnsys.2010.00019.
- [41] E. Proal, M. Álvarez Segura, M. de la Iglesia Vayá, L. Martí Bonmatí, F. X. Castellanos, and S. R. S. N. Spanish Resting State Network, "Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión," *Rev Neurol*, vol. 52, no. S01, p. S003, 2011, doi: 10.33588/rn.52S01.2010792.
- [42] B. T. Thomas Yeo *et al.*, "The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity," *J Neurophysiol*, vol. 106, no. 3, pp. 1125–1165, Sep. 2011, doi: 10.1152/jn.00338.2011.
- [43] J. S. Damoiseaux *et al.*, "Consistent resting-state networks across healthy subjects," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, Sep. 2006, doi: 10.1073/pnas.0601417103.
- [44] H. Lv *et al.*, "Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know," *American Journal of Neuroradiology*, Jan. 2018, doi: 10.3174/ajnr.A5527.
- [45] M. D. Greicius and V. Menon, "Default-Mode Activity during a Passive Sensory Task: Uncoupled from Deactivation but Impacting Activation," *J Cogn Neurosci*, vol. 16, no. 9, pp. 1484–1492, Nov. 2004, doi: 10.1162/0898929042568532.
- [46] K. Supekar, L. Q. Uddin, K. Prater, H. Amin, M. D. Greicius, and V. Menon, "Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children," *Neuroimage*, vol. 52, no. 1, pp. 290–301, Aug. 2010, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.04.009.
- [47] A. Fornito, A. Zalesky, and E. T. Bullmore, *Fundamentals of Brain Network Analysis*. 2016. doi: 10.1016/B978-0-12-407908-3.09996-9.
- [48] M. P. van den Heuvel and H. E. Hulshoff Pol, "Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 20, no. 8, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.

- [49] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, and S. M. Smith, "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis," *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 360, no. 1457, May 2005, doi: 10.1098/rstb.2005.1634.
- [50] V. G. van de Ven, E. Formisano, D. Prvulovic, C. H. Roeder, and D. E. J. Linden, "Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest," *Hum Brain Mapp*, vol. 22, no. 3, Jul. 2004, doi: 10.1002/hbm.20022.
- [51] M. De Luca, C. F. Beckmann, N. De Stefano, P. M. Matthews, and S. M. Smith, "fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain," *Neuroimage*, vol. 29, no. 4, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035.
- [52] V. D. Calhoun, T. Adali, G. D. Pearlson, and J. J. Pekar, "A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis," *Hum Brain Mapp*, vol. 14, no. 3, Nov. 2001, doi: 10.1002/hbm.1048.
- [53] B. B. Biswal and J. L. Ulmer, "Blind Source Separation of Multiple Signal Sources of fMRI Data Sets Using Independent Component Analysis," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 23, no. 2, pp. 265–271, Mar. 1999, doi: 10.1097/00004728-199903000-00016.
- [54] E. L. Dennis and P. M. Thompson, "Functional Brain Connectivity Using fMRI in Aging and Alzheimer's Disease," *Neuropsychol Rev*, vol. 24, no. 1, pp. 49–62, Mar. 2014, doi: 10.1007/s11065-014-9249-6.
- [55] V. Kiviniemi, J.-H. Kantola, J. Jauhiainen, A. Hyvärinen, and O. Tervonen, "Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources," *Neuroimage*, vol. 19, no. 2, pp. 253–260, Jun. 2003, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00097-1.
- [56] G. S. Wig, T. O. Laumann, and S. E. Petersen, "An approach for parcellating human cortical areas using resting-state correlations," *Neuroimage*, vol. 93, pp. 276–291, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.035.
- [57] J. Wang, X. Zuo, and Y. He, "Graph-Based Network Analysis of Resting-State Functional MRI," *Front Syst Neurosci*, vol. 4, p. 16, 2010, doi: 10.3389/FNSYS.2010.00016.
- [58] M. Rubinov and O. Sporns, "Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations," *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, Sep. 2010, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.10.003.
- [59] Q. Wei *et al.*, "Graph theoretical analysis and independent component analysis of diabetic optic neuropathy: A resting-state functional magnetic resonance imaging study," *CNS Neurosci Ther*, vol. 30, no. 3, Mar. 2024, doi: 10.1111/cns.14579.
- [60] D. J. Watts and S. H. Strogatz, "Collective dynamics of 'small-world' networks," *Nature*, vol. 393, no. 6684, pp. 440–442, Jun. 1998, doi: 10.1038/30918;KWRD=SCIENCE.
- [61] V. Latora and M. Marchiori, "Efficient Behavior of Small-World Networks," *Phys Rev Lett*, vol. 87, no. 19, p. 198701, Oct. 2001, doi: 10.1103/PhysRevLett.87.198701.
- [62] M. E. J. Newman, "Modularity and community structure in networks," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, no. 23, pp. 8577–8582, Jun. 2006, doi: 10.1073/PNAS.0601602103/ASSET/F86312F7-1DFE-4A0E-928F-6C1D4161BF34/ASSETS/GRAPHIC/ZPQ02306-2388-M07.JPEG.
- [63] M. E. J. Newman, "Assortative Mixing in Networks," *Phys Rev Lett*, vol. 89, no. 20, p. 208701, Oct. 2002, doi: 10.1103/PHYSREVLETT.89.208701/FIGURES/1/THUMBNAIL.
- [64] M. E. J. Newman, "The structure and function of complex networks," *SIAM Review*, vol. 45, no. 2, pp. 167–256, 2003, doi: 10.1137/S003614450342480.

- [65] C. J. Honey, R. Kötter, M. Breakspear, and O. Sporns, "Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 24, p. 10240, Jun. 2007, doi: 10.1073/PNAS.0701519104.
- [66] N. D. Volkow, G.-J. Wang, and R. D. Baler, "Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity," *Trends Cogn Sci*, vol. 15, no. 1, pp. 37–46, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.tics.2010.11.001.
- [67] T. Steward, R. Miranda-Olivos, C. Soriano-Mas, and F. Fernández-Aranda, "Neuroendocrinological mechanisms underlying impulsive and compulsive behaviors in obesity: a narrative review of fMRI studies," *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 20, no. 3, pp. 263–272, Sep. 2019, doi: 10.1007/s11154-019-09515-x.
- [68] J. M. Makaronidis and R. L. Batterham, "Obesity, body weight regulation and the brain: insights from fMRI," *Br J Radiol*, p. 20170910, Feb. 2018, doi: 10.1259/bjr.20170910.
- [69] F. Beyer *et al.*, "Higher body mass index is associated with reduced posterior default mode connectivity in older adults," *Hum Brain Mapp*, Apr. 2017, doi: 10.1002/hbm.23605.
- [70] S. Kullmann *et al.*, "Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus," *Hum Brain Mapp*, vol. 35, no. 12, pp. 6088–6096, Dec. 2014, doi: 10.1002/hbm.22607.
- [71] I. García-García *et al.*, "Alterations of the salience network in obesity: A resting-state fMRI study," *Hum Brain Mapp*, vol. 34, no. 11, pp. 2786–2797, Nov. 2013, doi: 10.1002/hbm.22104.
- [72] S. Kullmann *et al.*, "The obese brain: Association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity," *Hum Brain Mapp*, vol. 33, no. 5, pp. 1052–1061, May 2012, doi: 10.1002/hbm.21268.
- [73] J. R. Tregellas *et al.*, "Altered Default Network Activity in Obesity," *Obesity*, vol. 19, no. 12, pp. 2316–2321, Dec. 2011, doi: 10.1038/oby.2011.119.
- [74] G. E. Doucet, N. Rasgon, B. S. McEwen, N. Micali, and S. Frangou, "Elevated Body Mass Index is Associated with Increased Integration and Reduced Cohesion of Sensory-Driven and Internally Guided Resting-State Functional Brain Networks," *Cerebral Cortex*, vol. 28, no. 3, pp. 988–997, Mar. 2018, doi: 10.1093/cercor/bhx008.
- [75] W. R. Black *et al.*, "Tonic hyper-connectivity of reward neurocircuitry in obese children," *Obesity*, vol. 22, no. 7, pp. 1590–1593, Jul. 2014, doi: 10.1002/oby.20741.
- [76] P. S. Hogenkamp *et al.*, "Higher resting-state activity in reward-related brain circuits in obese versus normal-weight females independent of food intake," *Int J Obes*, vol. 40, no. 11, pp. 1687–1692, Nov. 2016, doi: 10.1038/ijo.2016.105.
- [77] N. Parsons, T. Steward, R. Clohesy, H. Almgren, and L. Duehlmeier, "A systematic review of resting-state functional connectivity in obesity: Refining current neurobiological frameworks and methodological considerations moving forward," *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 23, no. 4, pp. 861–879, Aug. 2022, doi: 10.1007/s11154-021-09665-x.
- [78] A. L. Miller, H. J. Lee, and J. C. Lumeng, "Obesity-associated biomarkers and executive function in children," *Pediatr Res*, vol. 77, no. 1, pp. 143–147, Jan. 2015, doi: 10.1038/PR.2014.158;SUBJMETA=308,3187,692;KWRD=PAEDIATRIC+RESEARCH.
- [79] J. Arrubla, "Redes en estado de reposo: revisión y aplicaciones de un concepto en evolución," *IATREIA*, vol. 29, no. 4, Oct. 2016, doi: 10.17533/udea.iatreia.v29n4a05.
- [80] J. G. Suárez-García, M. I. Antonio-De la Rosa, N. C. Soriano-Becerril, J. M. Hernández López, M. R. Palomino-Merino, and B. de Celis-Alonso, "Novel brain biomarkers of obesity in young adult

- women based on statistical measurements of white matter tracts," *PLoS One*, vol. 20, no. 4, p. e0319936, Apr. 2025, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0319936.
- [81] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 1, Jan. 2003, doi: 10.1073/pnas.0135058100.
- [82] M. Song *et al.*, "Brain spontaneous functional connectivity and intelligence," *Neuroimage*, vol. 41, no. 3, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.02.036.
- [83] M. P. van den Heuvel, C. J. Stam, R. S. Kahn, and H. E. Hulshoff Pol, "Efficiency of Functional Brain Networks and Intellectual Performance," *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 23, Jun. 2009, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1443-09.2009.
- [84] M. D. Fox and M. E. Raichle, "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging," *Nat Rev Neurosci*, vol. 8, no. 9, pp. 700–711, Sep. 2007, doi: 10.1038/nrn2201.
- [85] P. L. Yau, M. G. Castro, A. Tagani, W. H. Tsui, and A. Convit, "Obesity and Metabolic Syndrome and Functional and Structural Brain Impairments in Adolescence," *Pediatrics*, vol. 130, no. 4, p. e856, Oct. 2012, doi: 10.1542/PEDS.2012-0324.
- [86] V. S. Caviness, D. N. Kennedy, C. Richelme, J. Rademacher, and P. A. Filipek, "The Human Brain Age 7–11 Years: A Volumetric Analysis Based on Magnetic Resonance Images," *Cerebral Cortex*, vol. 6, no. 5, pp. 726–736, 1996, doi: 10.1093/cercor/6.5.726.
- [87] "MAGNETOM Skyra - Siemens Healthineers EE. UU." Accessed: Oct. 27, 2020. [Online]. Available: <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/magnetic-resonance-imaging/3t-mri-scanner/magnetom-skyra>
- [88] A. Nieto-Castanon, *Handbook of functional connectivity magnetic resonance imaging methods in CONN*. Hilbert Press, 2020.
- [89] J. 'Tournoux, P. 'Talairach, *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System : an Approach to Cerebral Imaging*, 2nd ed. New York, USA: Thieme Medical Publishers, 1988.
- [90] E. D. Burgund *et al.*, "The Feasibility of a Common Stereotactic Space for Children and Adults in fMRI Studies of Development," *Neuroimage*, vol. 17, no. 1, pp. 184–200, Sep. 2002, doi: 10.1006/nimg.2002.1174.
- [91] B. Park, J. Seo, and H. Park, "Functional brain networks associated with eating behaviors in obesity," *Sci Rep*, vol. 6, no. 1, p. 23891, Mar. 2016, doi: 10.1038/srep23891.
- [92] T. Eichele, S. Rachakonda, B. Brakedal, R. Eikeland, and V. D. Calhoun, "EEGIFT: Group Independent Component Analysis for Event-Related EEG Data," *Comput Intell Neurosci*, vol. 2011, pp. 1–9, 2011, doi: 10.1155/2011/129365.
- [93] D. Metzen *et al.*, "Investigating robust associations between functional connectivity based on graph theory and general intelligence," *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, p. 1368, Jan. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-51333-y.
- [94] L. J. Hearne, J. B. Mattingley, and L. Cocchi, "Functional brain networks related to individual differences in human intelligence at rest," *Sci Rep*, vol. 6, no. 1, p. 32328, Aug. 2016, doi: 10.1038/srep32328.

Glosario

AAL	Etiquetado Anatómico Automático
AF	Anisotropía Fraccional
AG	Circunvolución Angular
BA	Área de Brodmann
BOLD	Señal Dependiente del Nivel de Oxígeno en la Sangre
CDC	Centro para el Control y la prevención de Enfermedades
CF	Conectividad Funcional
CI	Coficiente Intelectual
DMN	Red por defecto o Red en modo predeterminado
DTI	Imagen por Tensor de Difusión
ECN	Red de Control Ejecutivo
Eglob	Eficiencia global
EHNRC	Enfermedad del Hígado No Relacionada Con el Alcohol
EPI	Secuencia de Imágenes Eco Planar
FID-EPI	Secuencia de Imágenes Eco de Campo de Disparo único
FIL	Laboratorio de Imágenes Funcionales
FNC	Conectividad de Red Funcional
FOV	Campo de Visión
GLM	Modelo Lineal General
GPL	Licencia Publica General
GUI	Interfaz Gráfica de Usuario
HbO2	Oxihemoglobina
HbR	Desoxihemoglobina
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
HRF	Función de Respuesta Hemodinámica
Hz	Hertz o hercio, unidad de medida de frecuencia
ICA	Análisis de Componentes Independientes
IMC	Índice de Masa Corporal
IRM	Imagen de Resonancia Magnética
IRMf	Imagen de Resonancia Magnética funcional
IRMf-ER	Imagen de Resonancia Magnética funcional en Estado de Reposo
LCR	Líquido Ceforraquídeo
Med.Temp	Red Medial Temporal
MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	Corteza prefrontal medial
MTL	Lóbulos Temporales Mediales
NAN	(Not a Number) Valor que no es numérico
NP	Normo Peso o Peso Normal
OB	Obesidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCA	Análisis de Componentes Principales
PCC	Corteza cingulada posterior
RER	Red en Estado de Reposo

RF	Pulso de Radiofrecuencia
RM	Resonancia Magnética
ROI	Región de interés
SM	Red Somatosensorial
SMS	Secuencia Simultanea de Múltiples Cortes
Spine	Red de Columna Vertebral
SPM	Mapeo Paramétrico Estadístico
T1	Tiempo de Relajación Longitudinal
T2	Tiempo de Relajación Transversal
TE	Tiempo de Eco
Thal.Cau	Red Talámico-Caudal
TR	Tiempo de Repetición
V1	Red Visual 1
V2	Red Visual 2
VS	Red de flujo Ventral
WM	Red de Memoria de Trabajo

Lista de Tablas

Tabla 2.1 Clasificación del índice de masa corporal (IMC)	- 12 -
Tabla 2.2 Clasificación del nivel de peso y sus percentiles	- 13 -
Tabla 5.1 Diferencias demográficas entre grupos	- 57 -
Tabla 5.2 Cuantificación de la comparación de la prueba t entre RER de los grupos OB y NP. En la primera columna se detalla el nombre de la RER, en la segunda se proporciona información sobre el contraste al que pertenecen (OB>NP (+) y OB<NP (-)). La tercera columna indica el área de Brodmann activada, seguido de la región cerebral activada con etiquetado AAL, (L) lateralidad izquierda, (R) lateralidad derecha, (Bil) bilateral. Finalmente se presenta las coordenadas de la posición en el espacio MNI (X, Y, Z) del máximo de esa región dada, así como el número de vóxeles activos en esa región (volúmenes de las diferentes activaciones).....	- 60 -
Tabla 5.3 Regiones cerebrales invadidas diferencialmente por las RER de los grupos OB y NP. En la primera columna se presenta la región cerebral estudiada. Seguido, el contraste al que pertenece (OB>NP (+) y OB<NP (-)). Luego, una lista de RER por las que esa área del cerebro fue invadida. Finalmente, el número de áreas o eventos en los que se produjo esa invasión.....	- 61 -
Tabla 5.4 Diferencia en el número de correlaciones positivas y negativas por RER y grupo de estudio (OB y NP). En la primera columna se presentan todas las RER encontradas. Para el grupo OB y NP en la segunda y tercera columna respectivamente, para cada RER se indica el número total de correlaciones positivas y negativas con las otras RER, obtenido de restar el número total de correlaciones negativas al número total de correlaciones positivas. En la última columna se presenta la resta de los valores OB-NP para ver dónde aparecieron las diferencias entre los grupos y que tan grandes son.	- 63 -
Tabla 5.5 Cuantificación del análisis de ROI a ROI comparando la conectividad funcional entre OB y NP.	- 65 -

Lista de Figuras

Figura 2.1 Percentiles por edad del IMC. En los recuadros blancos se muestran ejemplos de algunas interpretaciones de números de IMC para un varón de 10 años.	- 13 -
Figura 2.2 Movimiento del espín.	- 15 -
Figura 2.3 Esfera de Bloch	- 16 -
Figura 2.4 Movimiento de precesión.	- 17 -
Figura 2.5 Excitación nuclear por un pulso de RF. Al entrar en resonancia los núcleos de H, la magnetización M se desplaza realizando un movimiento de giro en espiral a la frecuencia de precesión. ...	- 17 -
Figura 2.6 Imagen digital de RM. La imagen es una representación gráfica de una matriz, donde los números corresponden a los valores de la escala de grises para el conjunto de vóxeles seleccionados. -	- 18 -
Figura 2.7 Ejemplo de las respuestas hemodinámicas de 4 individuos diferentes, esto representa la variabilidad de las respuestas entre las personas [34].	- 20 -
Figura 2.8 Datos de IRMf. Volúmenes cerebrales 3D a lo largo de la dimensión temporal, se muestran cortes de imagen en vista sagitales, coronales y axiales [36].	- 21 -
Figura 2.9 Resultado de la investigación de Biswal. (Izquierda) IRMf de la respuesta de activación de tareas al movimiento bilateral de los dedos izquierdo y derecho, superpuesta a una imagen anatómica. (Derecha) Imagen correspondiente producida de identificar un píxel central en la corteza motora izquierda (región b de la Fig. b). El curso de tiempo filtrado de este píxel sirvió como referencia para determinar el coeficiente de correlación con todos los demás cursos de tiempo filtrados, y los píxeles con coeficiente de correlación >0.35 ($p < 10^{-3}$) fueron coloreados, como se muestra en la Fig. b. El rojo es una correlación positiva y el amarillo es negativo [38].	- 22 -
Figura 2.10 Redes en estado de reposo consistente en sujetos sanos (10 sujetos escaneados en reposo) [43]. Vista coronal, sagital y axial del mapa espacial para cada componente. Las figuras A red visual 2, B red de modo predeterminado (DMN), C red memoria izquierda y D red de memoria derecha, E red visual medial 1, F red motora y sensorial, G red flujo ventral, H red auditiva, J red de control ejecutivo. Las imágenes son estadísticas z superpuestas en el escaneo promedio de alta resolución transformado en espacio estándar (MNI152). En negro y amarillo se muestran los valores z, que van de 2,0 a 5,0. El hemisferio izquierdo del cerebro corresponde al lado derecho de la imagen.	- 24 -
Figura 2.11 Redes típicas informadas (resultados de 200 voluntarios sanos) [44] A. Red en modo predeterminado. B Red auditiva. C Red visual medial. D Red visual lateral. E Red sensoriomotora. F Red Precuneus. G corriente visual dorsal (Red frontoparietal). H Red de ganglios basales. I Red de control ejecutivo. J Red visoespacial.	- 24 -
Figura 2.12 Red en Modo predeterminado (DMN) en (A) niños y (B) adultos jóvenes. (C) muestra los resultados de una prueba t de dos muestras que contrasta la DMN en adultos jóvenes frente a niños. Ambos grupos muestran actividad en la corteza cingulada posterior (PCC), la corteza prefrontal medial (mPFC), el lóbulo temporal medial (MTL) y la circunvolución angular (AG). En la comparación con los adultos jóvenes, los niños mostraron una actividad reducida en el mPFC ($p > 0.01$) [46].	- 25 -
Figura 2.13 Mapa de conectividad funcional.	- 27 -
Figura 2.14 Ejemplo de grafo de red cerebral de conectividad funcional. Se muestra sólo el 5% de las correlaciones más fuertes [47].	- 27 -
Figura 2.15 Equivalencia entre grafos y matrices. Visualizaciones equivalentes de la misma información, (a) grafo de red no dirigido y ponderado (panel superior), con la fuerza de conexión representadas como variaciones en el grosor de los bordes. En la matriz de conectividad correspondiente (panel inferior) los	

colores se utilizan para representar variaciones en los pesos. **(b)** Versión binarizada y no dirigida de la red, todos los bordes tienen el mismo grosor (panel superior) y todos los pesos de conectividad tienen un valor de cero a uno, indicando la ausencia o presencia de una conexión [47].- 30 -

Figura 2.16 Diagrama de flujo para la construcción de una red cerebral funcional. A) y B) Datos anatómicos y funcionales de IRMF-ER. (1) Extracción del curso temporal (series de tiempo de la señal BOLD) de los datos de IRMF-ER; (2) Cálculo de la matriz de correlación de conectividad funcional entre pares de nodos (borde de red); (3) Aplicación de umbrales a la matriz de correlación para obtener una matriz de conectividad binaria (matriz de adyacencia); (4) Visualización de la matriz como un grafo [57]......- 31 -

Figura 2.17 Medidas de la topología de la red. Ilustración de las medidas basadas en las propiedades básicas de la conectividad de la red: longitudes de camino más corto entre los nodos (verde), conteo de triángulos (azul), descomposición en módulos (óvalos), grado de los nodos (rojo), nodos centrales (negro) encontrados en un alto número de caminos más cortos con una alta centralidad de intermediación [58].- 34 -

Figura 4.1 Interfaz gráfica de usuario GUI de SPM......- 42 -

Figura 4.2 Herramienta de importación de archivos en SPM- 42 -

Figura 4.3 Configuración de archivos funcionales y estructurales en CONN- 43 -

Figura 4.4 Configuración estándar para el preprocesamiento de datos funcionales y estructurales....- 43 -

Figura 4.5 GUI del software GIFT ejecutado desde el entorno de Matlab......- 45 -

Figura 4.6 Mapa espacial de los componentes independiente. Cada componente independiente es presentado con un curso de tiempo asociado a un mapa espacial que muestra las regiones cerebrales que fluctúan juntas en el tiempo.- 46 -

Figura 4.7 Mapa espacial de las RER. Se puede ver para cada RER el número de componentes que la conforman.- 47 -

Figura 4.8 Diagrama de flujo del análisis ROI a ROI. Para obtener la matriz de correlación se evalúan la relación lineal o no lineal entre las señales de dos ROIs a lo largo del tiempo.- 50 -

Figura 4.9 Interfaz gráfica GUI de GraphVar, en la sección enmarcada con azul se ingresan los ajustes generales, es decir, la información necesaria para definir la red.- 52 -

Figura 4.10 Archivo de regiones cerebrales. En la columna B se incluyen el nombre corto de la región de interés, en la siguiente columna el nombre largo, las últimas tres columnas contienen las coordenadas de los respectivos nodos en el espacio MNI provenientes del atlas AAL.- 53 -

Figura 4.11 Selección de matrices de conectividad, Para cada niño se seleccionan las matrices de conectividad calculadas.- 54 -

Figura 5.1 RER para el grupo NP y OB. Resultado del análisis de componentes independientes, se muestran cortes axiales, coronales y sagitales de las 17 RER identificadas para los dos grupos de estudio (NW-peso normal y OB-con obesidad): A) Red Visual 1, B) V2, C) DMN, D) Saliencia, E) Memoria, F) Memoria de Trabajo, G) Flujo ventral, H) Somatosensorial, I) Motor, J) Auditiva, K) Frontal, L) Medial-temporal, M) Precúneo, N) Talámico-caudal, O) Cerebelo, P) Control Ejecutivo, y Q) Red Spinal. El indicador de significancia en las RER se muestra en la codificación de color rojo-amarillo. El umbral de los valores Z es de valores más altos que $Z=2.57$. (Ventana de umbral $2.57 < \text{puntuación } Z$).....- 58 -

Figura 5.2 Diferencia en las regiones cerebrales reclutadas para cada RER. Resultado de la prueba t de Student aplicada a cada RER para comparar los dos grupos, cada región de activación estadísticamente significativa es proyectado sobre la plantilla anatómica cerebral ch2.nii en corte axial. El umbral de significancia de valores Z cae fuera del rango de -2.57 a $+2.57$. Los colores cálidos representan áreas con mayor significancia para el grupo OB, mientras que las áreas de colores fríos representan una mayor significancia para el grupo NP. A) V1, B) Cerebelo, C) DMN, D) Control Ejecutivo, E) Memoria, F)

Columna Vertebral Spine, G) Memoria de trabajo, H) Somatosensorial, I) Flujo Ventral, J) V2, K) Saliencia, L) Auditiva, M) Motor, N) Precúneo, O) Frontal.....	- 59 -
Figura 5.3 Resultados del análisis de correlación dentro de cada grupo y del estudio comparativo entre grupos. La figura A presenta la matriz de correlación de CF entre las RER del grupo OB. La figura B muestra la matriz de correlación de CF entre las RER del grupo NP. Los colores cálidos representan una correlación estadística fuerte y los colores fríos una correlación estadística negativa. La figura C presenta en una matriz los resultados del estudio comparativo entre grupos, obtenidos al restar los valores de CF del grupo NP a los del grupo OB (OB-NP). Con el fin de resaltar los resultados, solo se conservaron los valores menores a -3 o mayores a 3.....	- 62 -
Figura 5.4 Conectoma resultado del análisis ROI a ROI	- 64 -
Figura 5.6 Histogramas de la distribución de los grupos. Se muestra el histograma con los dos grupos: niños con peso normal (NP) y niños con obesidad (OB), según su percentil de IMC (arriba) y su IMC (abajo).	- 66 -
Figura 5.7 Parámetros de grafo calculados. En el eje X se visualiza el umbral, en el eje Y los 13 parámetros de grafo calculados, el nivel o grado del parámetro calculado es cuantificado por colores. La barra de la derecha representa los valores p.....	- 66 -
Figura 5.8 Boxplots de 5 parámetros con diferencias significativas. Se muestra una boxplot comparando: el grado de la red, la eficiencia global, la densidad, el número de enlaces y el coeficiente de flujo de niños con NP vs OB. Al agrupar por separado los resultados de los niños NP y OB es fácil comparar las dos distribuciones lado a lado y ver cuál grupo tiene mayor variabilidad, mayor mediana o más valores atípicos (outliers).	- 67 -

