



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básica e Ingeniería
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Iztapalapa

“Análisis Funcional en Sujetos Pediátrico Post-Covid-19”

Tesis que presenta

Yunuen Birzayit Rojas Lemus

Mat. 2203802824

para obtener el grado de

Maestra en Ciencias (Física)

Asesor

Dra. Silvia Hidalgo Tobón

Sinodales:

Presidente: Dra. Silvia Hidalgo Tobón

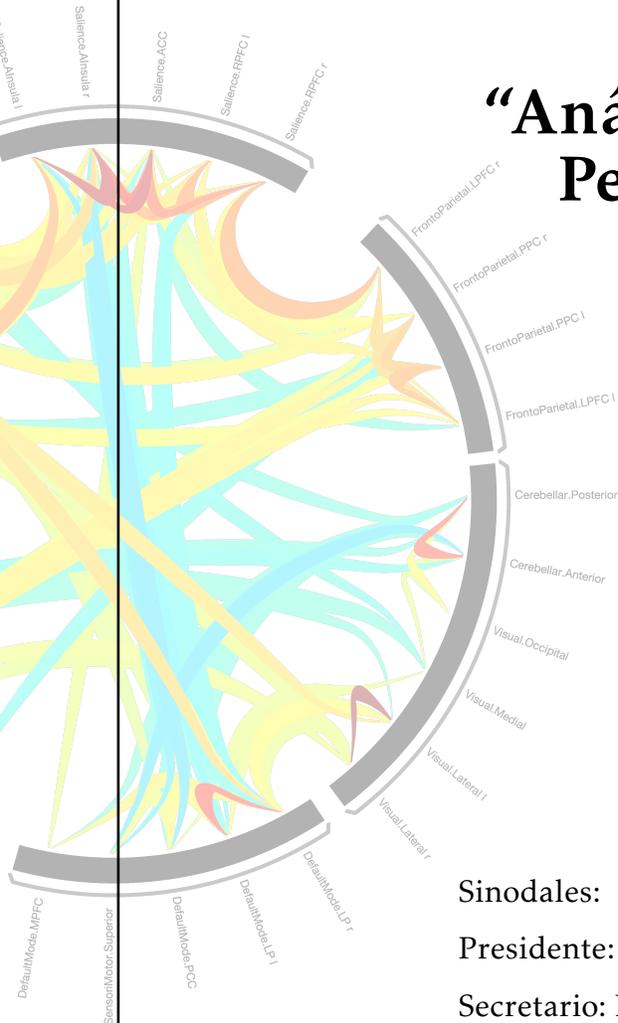
Secretario: Dr. Oscar Arias Carrión

Vocal: Dr. Benito de Celis Alonso

Departamento de Física

Ciudad de México, 21 de Agosto del 2023

e-mail: yunuen.b.r.lemus@gmail.com



Esta tesis se realizó en colaboración con el Hospital Infantil de México Federico Gómez y la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Imagen en portada: Conectograma entre Redes del estado en reposo del grupo de estudio denominado «PreviosSanos». Más información en el Capítulo 6. Metodología.

Agradecimientos

Deseo expresar mi profundo agradecimiento a todos aquellos que participaron en el desarrollo de este emocionante trayecto, así como en las etapas que lo precedieron.

Comenzando por mi esposo, mi compañero incondicional y amoroso, quien se levanta cada día con valentía, en busca de que cada nuevo amanecer nos brinde algo mejor. Él, que trabaja incansablemente por un futuro en el que la felicidad sea el alimento interminable que nutre nuestros corazones. Quiero extender mi gratitud por su permanente respaldo, infinita paciencia y guía constante. En estos últimos 11 años, has tejido manto de amor alrededor de mí y durante nuestros 8 años de matrimonio, has sido mi firme sostén y mi refugio seguro. Marcos, las palabras apenas logran capturar la gratitud que siento hacia la vida por brindarme un compañero como tú, pero aún así, intentaré resumirlo en un sincero «muchas gracias».

A mi asesora, deseo expresar mi sincero agradecimiento por su apoyo inquebrantable, guía constante y gran paciencia durante todos estos años de colaboración. Hemos compartido un camino marcado por la cordialidad y el profundo respeto. Su consejo ha sido un faro que me ha ayudado a destacar lo mejor de mí misma y de mi desempeño. En cada trabajo, ha sido capaz de vislumbrar tanto las fortalezas como las áreas de oportunidad, amplias o sutiles, enseñándome a anticipar sus impactos. Su visión y experiencia han contribuido ampliamente a expandir

mi perspectiva sobre el desarrollo profesional y personal en esta disciplina. Es usted una fuente de inspiración gracias a su fortaleza, valentía y creatividad. Hoy, deseo compartir que aspiro a alcanzar sus cualidades.

A mi familia, a mi madre y hermanos - Landy, Mireya y Efraín - así como a Beto y Jaqueline, y mis queridos sobrinos Uxbal y Mérida, quiero reconocer el impacto profundo que han tenido en mi vida y en la construcción de mi identidad. Agradezco infinitamente los valiosos consejos y nuestras experiencias más significativas que han moldeado quien soy hoy y quien seré en adelante.

A mis amigos, esos compañeros de vida que he elegido para acompañarme en este viaje, quiero extender mi gratitud. A Leti, quien ha sido un bastión sólido de apoyo y fuente constante de consejos honestos. Tu seguridad y apoyo incondicional me han sostenido. A Fany, que siempre está presente para escuchar y preocuparse por sus amigos, me has enseñado el significado de la empatía, la camaradería y la complicidad. A todos mis amigos del Club de Resonamigos, gracias por su presencia y disposición para apoyar en todo momento. Ya sea en los momentos de chismes o de apoyo verdadero, gracias a Jimmy, Fer, Viri y Héctor por su compañerismo constante.

Finalmente, mi sincero agradecimiento a mi sínodo, por sus consejos oportunos, por la valiosa retroalimentación y la confianza depositada en el trabajo que hemos realizado. Espero que esta relación continúe creciendo en una colaboración fructífera y que el resultado les haya dejado satisfechos.

A cada uno de ustedes, y a aquellos que no he mencionado, les expreso mi profunda gratitud. ¡Muchas gracias!



Figura 1: Ship at sea, sunset - Edward Moran. Óleo sobre lienzo.

Itaca

Quando emprendas tu viaje a Itaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experien-
cias.
No temas a los lestrigones ni a los cíclo-
pes
ni al colérico Poseidón,
seres tales jamás hallarás en tu camino,
si tu pensar es elevado, si selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu
cuerpo.
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al salvaje Poseidón encontrarás,
si no los llevas dentro de tu alma,
si no los yergue tu alma ante ti.
Pide que el camino sea largo.
Que muchas sean las mañanas de ve-
rano

en que llegues -¡con qué placer y
alegría!-
a puertos nunca vistos antes.
Detente en los emporios de Fenicia
y hazte con hermosas mercancías,
nácar y coral, ámbar y ébano
y toda suerte de perfumes sensuales,
cuantos más abundantes perfumes sen-
suales puedas.
Ve a muchas ciudades egipcias
a aprender, a aprender de sus sabios.
Ten siempre a Itaca en tu mente.
Llegar allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el ca-
mino
sin aguantar a que Itaca te enriquezca.
Itaca te brindó tan hermoso viaje.
Sin ella no habrías emprendido el ca-
mino.
Pero no tiene ya nada que darte.
Aunque la halles pobre, Itaca no te ha
engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta
experiencia,
entenderás ya qué significan las Itacas.

-Konstantino Kavafis-

Índice general

Agradecimientos	A
1. Resumen	1
2. Principios de la IRM	3
2.1. Bases cuánticas	4
2.2. Bases estadísticas y electromagnéticas	8
2.3. Secuencias de pulsos	11
2.4. Tiempos característicos T1 y T2	13
2.5. Señal del tejido	16
2.6. Instrumentación	17
3. IRM - Funcional	20
3.1. Respuesta Hemodinámica	21
3.2. Contraste BOLD	22
3.3. fMRI del estado en reposo	28

4. Objetivo	34
5. Estado del arte	35
5.1. Lo que se sabe sobre el impacto del Covid-19 en la funcionalidad cerebral	35
6. Metodología	39
6.1. Análisis en sujetos pediátricos Post-Covid-19	39
7. Resultados	46
8. Discusión	53
8.1. Discusión sobre el primer bloque	53
8.2. Discusión sobre el segundo bloque	56
8.3. Discusión sobre el tercer bloque	57
9. Conclusión	63
10. Perspectivas	65
Bibliografía	I
Apéndices	VII
A. Breviario de ROIs en CONN	VIII

B. Participación en Congresos y Seminarios **XII**

C. Artículo **XX**

Resumen

El 30 de enero del 2020, la Organización Mundial de la salud (OMS) declaró al mundo en Emergencia Sanitaria de importancia Internacional debido a la aparición del virus SARS-Cov-2 y su rápido esparcimiento en el mundo[1]. Para mediados del 2020 varios sobrevivientes de Covid19 comenzaban a reportaban síntomas residuales que persistían meses después de recuperarse de la enfermedad[2]. El término «COVID Largo» se popularizó rápidamente[3]. Para finales de ese mismo año, los estudios que reportaban casos de «COVID Largo» en niños eran de escasos a nulos, pues la mayor parte de estos casos se reportaron en sujetos adultos.

Con el fin de subsanar la falta de información en la población pediátrica, se realizó una colaboración con el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en la que empleamos pruebas de Resonancia Magnética Funcional, en su modalidad Resting-State[4], para detectar anomalías funcionales entre sujetos pediátricos sobrevivientes a Covid-19 que contrajeron la enfermedad en distintos momentos de la segunda mitad del 2020 y parte del 2021.

Los resultados obtenidos muestran correlaciones temporales más significativas en los niños post-Covid-19 que involucran a algunas redes neuronales como la Red

del Modo Predeterminado (DMN), Red de Atención Dorsal, Red Visual Medial, Red Sensoriomotora Superior y Lateral Izquierda, destacando la participación de regiones como las cortezas Intracalcarina, Supracalcarina, Occipital Lateral, el área motora Suplementaria o el Giro Medial Temporoccipital.

Con estos resultados concluimos que existen indiciadores que sugieren que los niños pueden estar experimentando síntomas persistentes a nivel cognitivo o motor ya que, a nivel funcional, sus cerebros están presentando variaciones en su coherencia temporal, que puede indicar que están demandando más recursos energéticos al desarrollar tareas asociadas a las regiones implicadas. Dado lo anterior, se incentiva al personal de la salud a diseñar e implementar pruebas sintomáticas para demostrar si estas alteraciones funcionales tienen alguna implicación médica sobre los pequeños.

Principios de la IRM

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fue reportada por primera vez entre 1945 y 1946 en Estados Unidos por un par de equipos de investigación, liderados por Edward Purcell[5] y Félix Bloch[6], que trabajaban de forma independiente.

En el fenómeno de la RM observamos que al exponer núcleos atómicos con espín no nulo a un campo magnético \mathbf{B}_0 , el momento magnético propio del núcleo comienza a precesar alrededor al eje del campo (Figura (2.1)) ya sea en la misma dirección en su estado de energía más bajo o en dirección contraria en su estado de energía más alto [5] [6]. De tal manera que estos núcleos adoptan un esquema de estados permitidos en los que, al aplicarles un estímulo externo adecuado, pueden transitar de un estado energético al otro.

Por otro lado, la Imagen por Resonancia Magnética (IRM ó MRI), fue concebida por Sir Peter Mansfield y Paul C. Lauterbur al añadir una dependencia espacial al campo magnético al que sometemos a nuestras partículas de espín no nulo; generalmente núcleos de hidrógeno en el uso clínico. Ésta técnica nos permite obtener imágenes de tejidos de forma no invasiva.

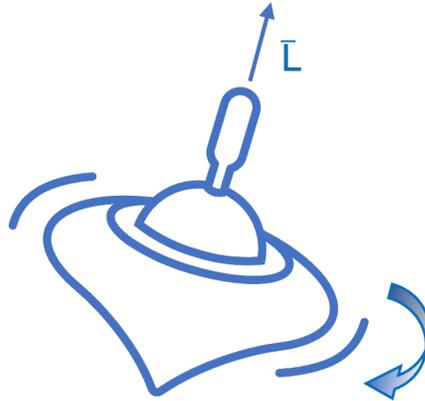


Figura 2.1: El movimiento de precesión de un trompo en torno al eje del campo gravitacional es similar al movimiento del momento magnético de los núcleos alrededor al eje del campo externo \mathbf{B}_0 .

2.1 Bases cuánticas

Los estados permitidos de un sistema cuántico están codificados en la ecuación de Schrödinger (Ec.(2.1)). Para decodificarlos requerimos determinar el Potencial al que está sometido el sistema, sus condiciones iniciales y sus condiciones a la frontera[7].

$$\mathcal{H}\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

Consideremos el sistema que abordaremos en IRM. En general, trabajaremos con átomos de hidrógeno sometidos a un campo \mathbf{B}_0 externo. En primer lugar, centrémonos en el átomo de hidrógeno, éste es un sistema núcleo-electrón cuyo núcleo consiste de un solo protón y hay un solo electrón ligado a su potencial. La interacción que gobierna éste sistema es la interacción coulombiana y corresponde a un potencial tipo central que sólo depende de la coordenada radial a través de la distancia desde el centro atractor. Considerando esto, el Hamiltoniano del sistema corresponde entonces a la Ec. (2.2) donde se expresa la parte cinética de este sis-

tema como el cuadrado del momento \mathbf{p}^2 dividido entre el doble de la masa μ de la partícula y el potencial coulombiano $V(r) \simeq -\frac{q^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r} = -\frac{e^2}{r}$, dónde la constante e contiene información sobre la carga eléctrica q y r es la distancia.[8]

$$H_0 = \frac{\mathbf{p}^2}{2\mu} - \frac{e^2}{r} \quad (2.2)$$

Las soluciones de éste sistema (Ec. (2.1)) son bien conocidas para éste problema en particular; corresponden a Eigen-funciones del tipo que se muestran en la Ec. (2.3). Siendo Ψ la función de onda descrita por una parte espacial $\varphi_{rlm}(\rho, \alpha, \beta) = R_r(\rho)Y_m^n(\alpha, \beta)$ que tiene dependencia en una función radial y una función angular caracterizada por los armónicos esféricos; así como una parte temporal $\Theta(t)$ que tiene forma exponencial.

$$\Psi = \varphi_{rlm}(\rho, \alpha, \beta)\Theta(t) = R_r(\rho)Y_m^n(\alpha, \beta)\Theta(t) \quad (2.3)$$

La parte espacial de la función de onda contiene información sobre la energía y el momento del sistema. En estas funciones, los índices son los «números cuánticos» asociados al estado cuántico del sistema, de manera que definir éstos, es equivalente a definir al estado del sistema.

Brevemente, $r \in \{1, 2, 3, \dots\}$ es el número cuántico que indica el nivel energético del sistema y los índices $m \in \{0, 1, 2, \dots, r-1\}$ y $n \in \{-m, -m+1, \dots, 0, \dots, m-1, l\}$, son los índices que se refieren al momento angular y al momento angular orbital del sistema. [7].

Cabe mencionar que este sistema, para todos sus niveles de energía permitidos, a excepción del estado base con $n = 1$, está degenerado (i. e. cada nivel de energía se asocia a más de 1 estado cuántico), en particular, para cada valor de n (nivel de energía) existen $(n-1)$ valores de l y $(2l+1)$ valores de m posibles, lo que nos indica que existen n^2 estados asociados a una sola energía.

La descripción anterior se refiere funcionalmente a un sistema cuántico con un potencial esféricamente simétrico, desde el punto de vista matemático, esto puede modelar un electrón en un átomo, o a un protón/neutrón en un núcleo indistintamente si estos están sometidos a un potencial con la misma simetría, por lo que en general las reglas que rigen cualquiera de estos sistemas son iguales.

Ahora pasemos a considerar otras características de nuestro sistema de interés. Las partículas subatómicas tienen también otras características cuantizables además de su energía y momento, por ejemplo tienen carga, momento magnético, etc. Especialmente, en MRI, nos concierne el momento de espín. Este momento de espín o giro intrínseco es una cantidad de movimiento de naturaleza completamente cuántica al no tener análogo desde el punto de vista clásico como sí lo tienen el momento angular y el momento magnético [7].

Su descubrimiento se logró a partir del experimento de Stern Gerlach (Fig. 2.2) en el que un haz de átomos de plata eléctricamente neutros atraviesa un gradiente de campo magnético que varía según un eje perpendicular al haz (eje-z) y se detecta cómo el campo externo interactúa con las partículas incidentes separando al haz en dos haces. Observando este efecto (efecto Zeeman[8]) se concluyó que la ruptura de la simetría del potencial esférico elimina la degeneración del sistema dejando a los átomos en alguno de sus estados permitidos, en este caso, uno de sólo dos posibles estados permitidos, esto exigió establecer el valor del espín de partículas subatómicas como el electrón ($1/2$), posteriormente también el protón($1/2$), etc., y que se definiera, de forma análoga al momento orbital angular, que esta cantidad pudiera tomar valores entre $-1/2$ y $1/2$.

Ahora bien, pensemos en que es posible asociar un momento angular total y un momento magnético a las partículas con carga en virtud de su movimiento rotacional pensando a la carga en rotación como un dipolo magnético, pues al estar en movimiento, el sistema se puede comparar al de una pequeña espira circular por la que pasa una corriente que induce un campo magnético (Ec. (2.5)). El momen-

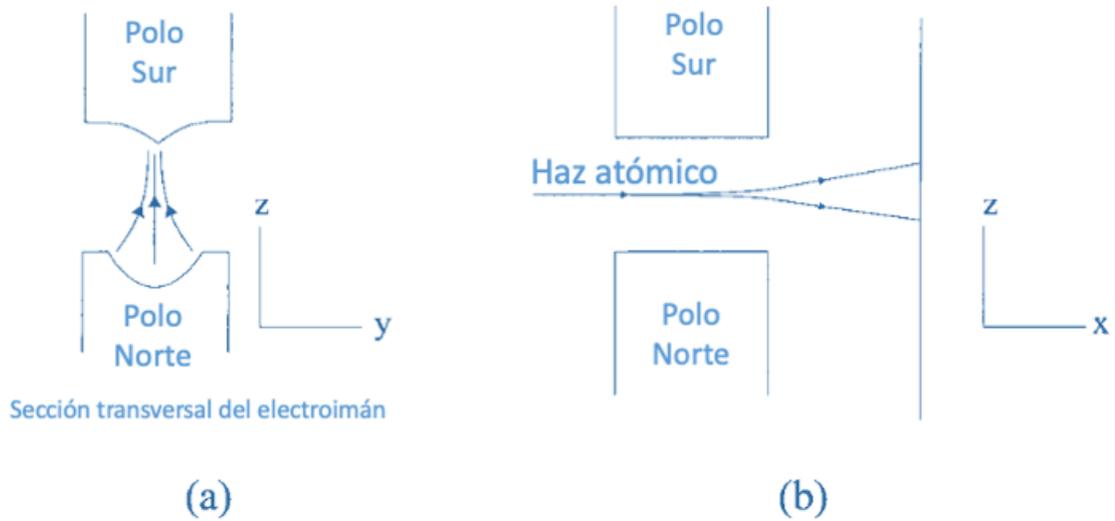


Figura 2.2: Esquema del experimento Stern- Gerlach, a) Vista transversal del campo magnético que crece hacia z , haz incidente hacia afuera de la página, b) Vista lateral del haz al atravesar el campo. El haz incidente se separa en 2 haces tras atravesar el gradiente de campo magnético impactando en dos puntos en la pantalla detectora; por arriba y por debajo de la dirección del haz original. Tomado de [7]

to angular total y el momento magnético son directamente proporcionales entre sí; su proporcionalidad depende de características del núcleo como su masa y su carga, como se expresa en la Ec. (2.4). En dicha ecuación expresamos el momento magnético asociado a la espira como $\mu = iA\hat{n}$, que tiene dependencia en la corriente i , y el área que encierra la espira A y es normal a la superficie o al plano en el que vive la espira, a demás el momento angular $\mathbf{L} = \mathbf{r} \times \mathbf{p}$ tiene dependencia en la masa m de la carga, el radio de la espira r y la velocidad tangencial \mathbf{v} de la carga [9]. En ésta ecuación se puede ver a la constante de proporcionalidad $\gamma = \frac{q}{2m}$ que se conoce como radio giromagnético.

$$\mu = \frac{qvr}{2} \hat{n} = \left(\frac{q}{2m} \right) (mrv\hat{n}) = \gamma \mathbf{L} \quad (2.4)$$

El efecto Zeeman sobre el protón provoca que su vector de momento magnético precese alrededor del eje del campo al que está sometido, orientando su punta ya sea en la misma dirección del campo si está en su estado de energía más bajo o en oposición a éste en su estado de energía más alto, siempre con la frecuencia de

rotación de Larmor, Ec. (2.7). En este punto podemos modelar al protón como un pequeño imán que posee un momento magnético total $\boldsymbol{\mu}$ y un momento angular total $\mathbf{J} = \mathbf{L} + \mathbf{I}$.

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{J} \quad (2.5)$$

Toda la información relevante del sistema cuántico que queremos abordar, nuestro núcleo del átomo de hidrógeno (protón en precesión), tenemos el Hamiltoniano de la Ec. (2.6).

$$\mathcal{H}_{op} = A\gamma\hbar\mathbf{I} \cdot \mathbf{J} + g_L\beta\mathbf{J} \cdot \mathbf{B}_0 + \gamma\hbar\mathbf{I} \cdot \mathbf{B}_0 \quad (2.6)$$

El primer término del Hamiltoniano en la Ec. (2.6) describe la interacción del núcleo con el electrón, el segundo término corresponde al efecto Zeeman del electrón y el tercero al efecto Zeeman del protón en átomo de hidrógeno sometido al campo magnético externo. En dicha expresión tenemos la constante del campo magnético A , el factor de Landé g_L , el magnetón de Bohr β , el momento angular total del electrón \mathbf{J} y el momento angular total del Núcleo \mathbf{I} . [8]

Centrémonos en el Núcleo del átomo de hidrógeno. El efecto Zeeman desdobra los estados de energía permitidos para el estado base en 2, debido al valor de espín ($I = 1/2$), uno para $s = 1/2$ y otro para $s = -1/2$ de manera que tenemos las energías permitidas del núcleo como se expresa en la Ec. (2.8) en términos de la frecuencia de oscilación dada por la ecuación de Larmor (Ec. (2.7)).

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.7)$$

$$E_{\uparrow} = \frac{1}{2}\hbar\omega_0 \quad E_{\downarrow} = -\frac{1}{2}\hbar\omega_0 \quad (2.8)$$

2.2 Bases estadísticas y electromagnéticas

La «Imagen por resonancia magnética» (IRM) se obtiene empleando muestras «macroscópicas», casi siempre de los núcleos de hidrógeno presentes en las mues-

tras (a menos que haya interés en hacerlo sobre el núcleo de otro átomo con spin neto no nulo como el Na[10]); para observarlos nos apoyamos de un ensamble que contemple una gran cantidad de núcleos de hidrógeno de tal manera que, aunque muchos de ellos cancelen sus momentos magnéticos entre sí, una población suficientemente significativa de ellos generarán un vector de magnetización neto (Ec. (2.11)) (Figura 2.3(a) y (b)) que puede estudiarse suficientemente bien desde la electrodinámica clásica.

Empleando estadística de Boltzmann podemos determinar la población de momentos magnéticos que generarán la magnetización vectorial de la muestra macroscópica. El cociente de factores de Boltzmann entre los estados permitidos se expresa en la Ec.(2.9).

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = e^{\Delta E/k_B T} \quad (2.9)$$

En dicha ecuación la diferencia energética ΔE es la diferencia energética entre los estados E_{\uparrow} y E_{\downarrow} expresadas en la Ec. (2.8), ésta diferencia nos permite hacer una aproximación de la exponencial con la que podemos determinar la población excedente en uno de los dos estados como lo expresa la Ec. (2.10) y que nos deja ver que el excedente es de aproximadamente 5 ppm en un campo de 1.5 Teslas a temperatura ambiente y de casi 10 ppm en un campo de 3T a la misma temperatura [9].

$$\begin{aligned} \Delta N = N_{\uparrow} - N_{\downarrow} &= N_s (\mathcal{P}_{\uparrow} - \mathcal{P}_{\downarrow}) \\ &\simeq N_s \frac{1}{2} \frac{\Delta E}{k_B T_s} \end{aligned} \quad (2.10)$$

La magnetización vectorial \mathbf{M} resultante es la suma de todas las contribuciones de los momentos magnéticos μ_i de los núcleos de hidrógeno en una porción de tejido dividido entre el volumen V de dicha porción (Ec (2.11)); tiene el mismo movimiento de precesión que los núcleos de hidrógeno y tiene una cierta frecuencia,

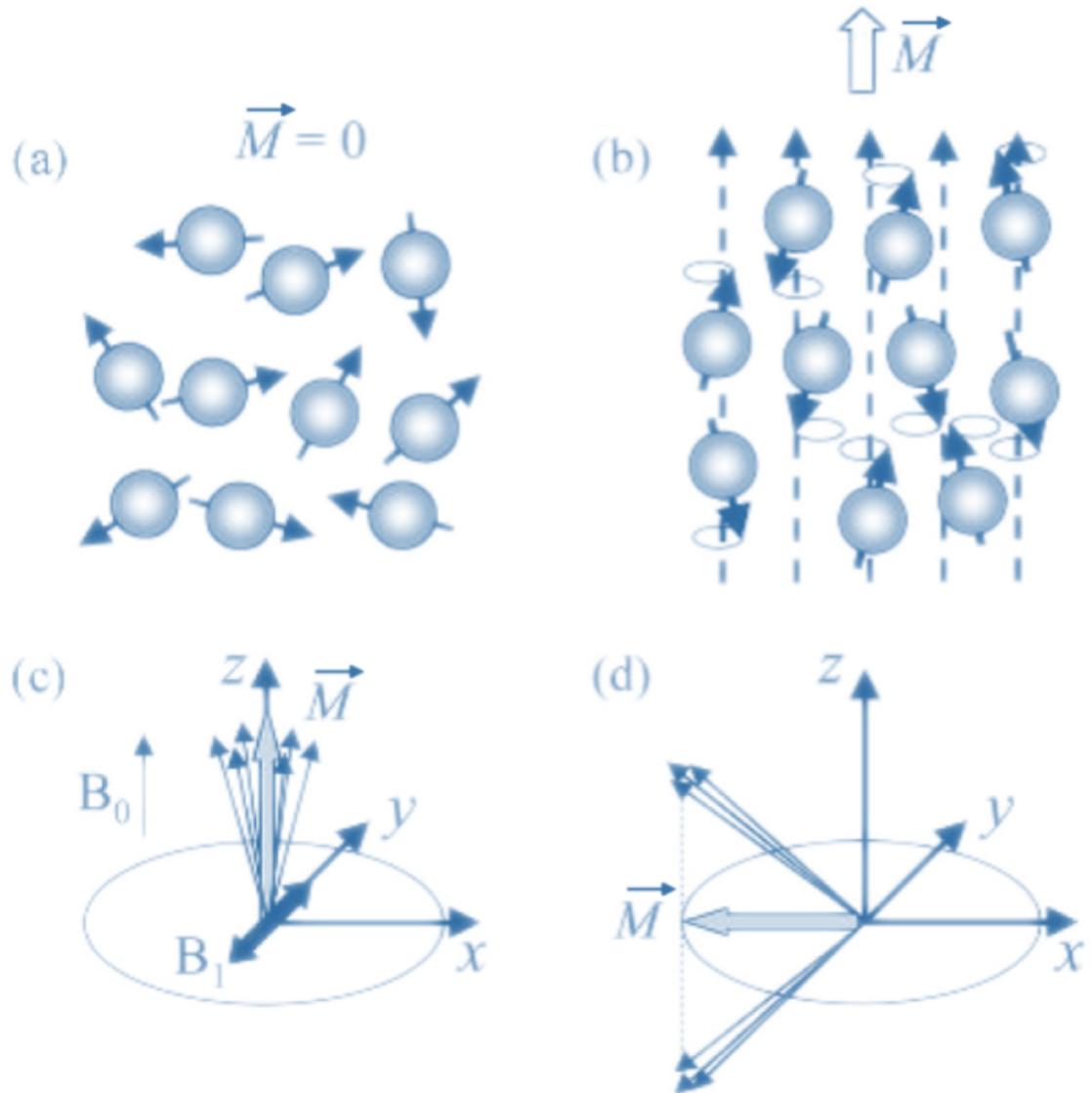


Figura 2.3: (a) Núcleos de hidrógeno con momentos magnéticos orientados aleatoriamente. Estos núcleos generan un vector de magnetización nulo. (b) Núcleos de hidrógeno con momentos magnéticos precesando en torno a un campo magnético externo ya sea hacia a él o en dirección contraria. Una ligera mayoría de momentos magnéticos alineados hacia el campo externo generan un vector de magnetización neto \vec{M} distinto de cero. (c) Aplicando un campo electromagnético oscilante \vec{B}_1 , los momentos magnéticos tenderán a cambiar su estado energético, modificando su alineación respecto al campo externo, así como su fase. Ello provocará un giro en el vector de magnetización neto. (d) Vector de magnetización totalmente sobre el plano xy generado por el giro de los momentos magnéticos. Tomado de [11]

determinable mediante la ecuación de Larmor (Ec. (2.7)).

$$\mathbf{M} = \frac{1}{V} \sum_{\text{protones en } V} \boldsymbol{\mu}_i \quad (2.11)$$

Como recordamos de la Ec. (2.7), la frecuencia es proporcional al campo externo al que estemos sometiendo la muestra y la constante de proporcionalidad, como se veía en la Ec. (2.4), depende del núcleo con el que estemos trabajando. En el caso que nos concierne empleamos Hidrógeno, por lo que la constante giromagnética tiene un valor fijo expresado en la Ec. (2.12), junto con la cantidad γ que es el valor de γ dividido por 2π y es otra cantidad ampliamente utilizada en el campo.

$$\begin{aligned} \gamma &= 2.675 \times 10^8 \text{ rad/s/T} \\ \gamma &= 42.58 \text{ MHz/T} \end{aligned} \quad (2.12)$$

Ahora bien, si a un tejido magnetizado se envía un pulso de radiofrecuencia (RF), es decir que se le aplica momentáneamente un campo electromagnético \mathbf{B}_1 oscilante, en dirección transversal respecto del campo principal \mathbf{B}_0 , la magnetización tenderá a girar un cierto ángulo (Figura 2.3(c),(d)) y regresar al terminar el estímulo [9].

2.3 Secuencias de pulsos

La excitación de la muestra mediante Pulsos RF tiene como objetivo generar una coherencia de fase en los momento magnéticos precesantes, confiriéndole a la magnetización una componente transversal al campo externo.

Por ejemplo, montándonos en el sistema en rotación respecto al sistema de laboratorio, que se encuentra precesando a la frecuencia de Larmor y dónde podemos expresar de forma más sencilla la evolución temporal del vector de Magnetización buscando poder «ignorar» su naturaleza rotacional y verlo como un vector

que se mueve en un plano, podemos caracterizar también al campo magnético oscilante que incide en la muestra en forma de un pulso de RF[9].

Supongamos que sobre la muestra incide un campo RF circularmente polarizado, digamos, a la izquierda. En el sistema en rotación el campo magnético asociado se puede caracterizar como un campo que oscila de forma paralela a un eje transversal, eje x en este caso. El campo total se encuentra al sumar los dos campos como se muestra en la Ec. (2.13), de manera que el campo magnético efectivo en ese marco de referencia será el que se expresa en la Ec (2.14).

$$\mathbf{B}_{tot} = B_0 \hat{\mathbf{k}} + B_1 \hat{\mathbf{x}}' \quad (2.13)$$

$$\mathbf{B}_{eff} = \left(B_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right) \hat{\mathbf{k}} + B_1 \hat{\mathbf{x}}' \quad (2.14)$$

Suponiendo que la magnitud de \mathbf{B}_1 es mucho más pequeña que la de \mathbf{B}_0 y que el punto de equilibrio del vector de magnetización sigue siendo la dirección de \mathbf{B}_0 (suponiendo $\mathbf{B}_0 \parallel \hat{\mathbf{k}}$), podemos reescribir a las componentes de la ecuación de Bloch (Ec. 2.15) en el sistema primado.

$$\begin{aligned} \left(\frac{dM_z}{dt} \right)' &= -\omega_1 M_y' + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \\ \left(\frac{dM_x'}{dt} \right)' &= \Delta\omega M_y' - \frac{M_x'}{T_2} \\ \left(\frac{dM_y'}{dt} \right)' &= -\Delta\omega M_x' + \omega_1 M_z - \frac{M_y'}{T_2} \end{aligned} \quad (2.15)$$

Donde $\Delta\omega \equiv \omega_0 - \omega$

$$\omega_1 = \gamma B_1$$

Vemos entonces que ahora el comportamiento del vector de magnetización tiene influencia del campo oscilante que se le aplica. Al final de la aplicación de dicho pulso el vector de magnetización habrá adquirido un cierto ángulo respecto a su posición inicial. Además de una fase en su precesión en la componente transversal

determinada por la Ec. 2.16

$$\phi(t) = \int \Delta\omega dt = \gamma \int \Delta B dt \quad (2.16)$$

2.4 Tiempos característicos T1 y T2

Después de que el vector de magnetización del tejido adquiere una componente transversal respecto al campo magnético principal, podemos expresarlo como la suma de su componente transversal y longitudinal (Ec. 2.17), siendo la longitudinal la componente a lo largo del campo magnético principal.

$$\mathbf{M} = \mathbf{M}_{\parallel} + \mathbf{M}_{\perp} \quad (2.17)$$

Para volver a su estado inicial, la variación en el tiempo que sufre el vector de magnetización debe devolverlo de su estado final a su estado inicial, a este proceso se le llama Decaimiento de inducción libre (Free induction decay, FID). Este proceso se puede expresar de forma independiente para su componente longitudinal y su componente transversal.

Para la componente longitudinal, la variación en el tiempo responde a una ley de decaimiento usual (Ec. (2.18)), según el núcleo atómico que se haya excitado y para el cual se determina un tiempo característico, que coincide con el momento en el que la componente ha recuperado aproximadamente el 63% (ó $[(1 - \frac{1}{e}) \times 100]\%$) de su magnitud original y es un tiempo conocido como T1 (Figura 2.4).

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z) \quad (2.18)$$

Sin embargo, la componente transversal no responde a la misma ley ciegamente, ya que para la componente transversal ocurre un fenómeno conocido como

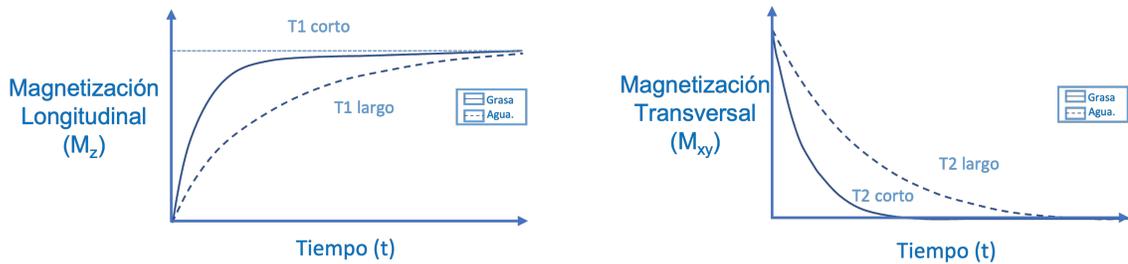


Figura 2.4: La recuperación de la componente longitudinal del vector de magnetización tras un giro, sigue un comportamiento de recuperación exponencial, y la componente transversal sigue un comportamiento de decaimiento exponencial. El tiempo característico corto corresponde al decaimiento visto comúnmente en grasa y el largo corresponde al observado comúnmente en agua

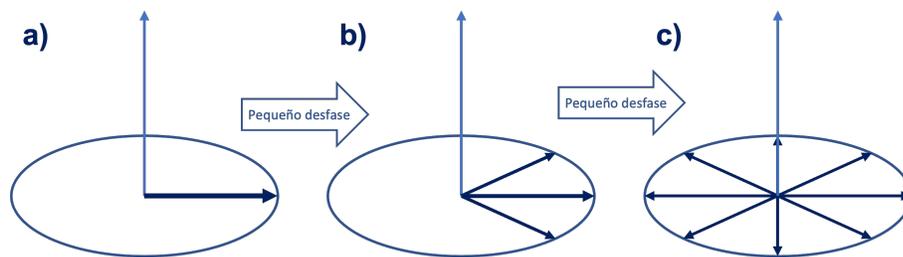


Figura 2.5: Esquema del decaimiento de la magnetización transversal durante el decaimiento de inducción libre (FID) (a) inicialmente los momentos magnéticos están en fase, (b) La interacción spín-spín, es decir, con los momentos magnéticos de los vecinos, hace que los núcleos se desfasen, (c) Eventualmente todas las frecuencias se desfasan y magnetización transversal desaparece.

interacción spín-spín que genera un desfase en las rotaciones de los núcleos consecuencia de que, el momento magnético producido por un núcleo, actúa como un campo externo sobre el núcleo vecino al superponer su momento magnético con el campo magnético externo. A demás, se trata de un movimiento rotacional sobre el plano transversal al campo magnético principal, que sólo puede ser consecuencia de la rotación de los núcleos atómicos y su interacción con el campo externo (Figura 2.5)[12].

Por ello, para determinar la variación transversal requerimos conocer la frecuencia de oscilación de los núcleos (frecuencia de Larmor) multiplicado por la magnetización transversal en producto cruz con el campo magnético principal, para así describir la rotación del vector de magnetización transversal, menos el

decaimiento del vector conforme se recupera el estado inicial considerando un tiempo de decaimiento propio de la interacción spín-spín conocido como T2 (correspondiente a la pérdida de magnetización transversal hasta $\approx 36\%$ (ó $(\frac{1}{e}) \times 100$) de su valor original), que a su vez, es característico del tejido observado. Todo esto queda expresado en la Ec. (2.19).

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M}_{\perp} \times \mathbf{B}_{ext} - \frac{1}{T_2} \mathbf{M}_{\perp} \quad (2.19)$$

La suma de estas variaciones describe el comportamiento conjunto del vector de magnetización, mediante una sola ecuación conocida como ecuación de Bloch (Ec. (2.20)) [9]

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M}_{\perp} \times \mathbf{B}_{ext} + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{\mathbf{k}} - \frac{1}{T_2} \mathbf{M}_{\perp} \quad (2.20)$$

De ella podemos obtener sus ecuaciones paramétricas, recuperando la Ec. (2.17) en la dirección longitudinal y las Ecs. (2.21) y (2.22) para el comportamiento transversal.

$$\frac{dM_x}{dt} = \omega_0 M_y - \frac{1}{T_2} M_x \quad (2.21)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\omega_0 M_x - \frac{1}{T_2} M_y \quad (2.22)$$

A demás tenemos un Tiempo de decaimiento transversal T_2^* que es el tiempo debido a la inhomogeneidad del medio magnético (regiones con diferente susceptibilidad magnética, con T_2 distintas). Normalmente esta inhomogeneidad se observa en los bordes de los tejidos o en sustancias que cambian su susceptibilidad magnética mediante procesos químicos como la sangre desoxigenada, por ejemplo. El desfase causado por este tipo de inhomogeneidades es «corregible» mediante un giro de 180° que vuelve a poner en fase a los momentos magnéticos que se desfazan debido a la inhomogeneidad, no como el caso de la interacción spín-spín [10]. Se expresa en la Ec. (2.23) [11]

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_2} + \gamma \pi \Delta B_0 = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.23)$$

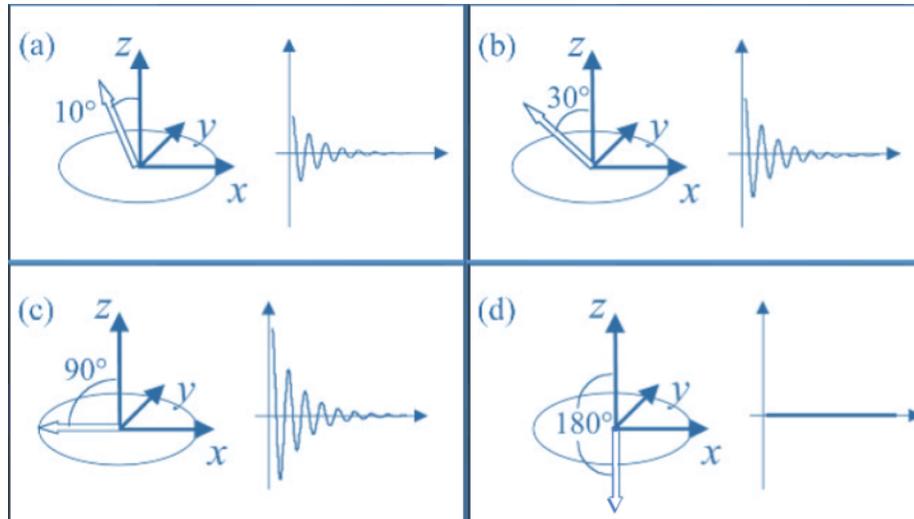


Figura 2.6: Vector de magnetización desplazado de su posición de equilibrio por a)10°, b)30°, c)90° y d)180° respectivamente, generan una señal de decaimiento de inducción libre (FID) correlacionada con la cantidad de energía depositada en la muestra. Vemos que en (a) la amplitud de la señal es más pequeña, en (b) es más grande, en (c) se tiene la mayor amplitud inicial y en (d) se alcanza otro punto de equilibrio de magnetización del sistema, por lo que no hay señal de FID. (Imagen tomada de [11])

2.5 Señal del tejido

Mientras el vector de magnetización regresa a su estado original produce una variación en el campo magnético total, que puede ser detectado cuando esta variación induce una corriente en un conductor receptor empleando la Ley de Faraday (Ec. (2.24)).

$$f_{em} = -\frac{d}{dt} \int \mathbf{B} \cdot d\mathbf{s} \quad (2.24)$$

En las ecuaciones (Ecs. (2.21) y (2.22)) vemos un par de ecuaciones acopladas que nos dan como solución un comportamiento oscilatorio amortiguado por un término exponencial en el plano transversal (Ecs. (2.25) y (2.26))

$$M_x(t) = e^{-\frac{1}{T_2}} (M_x^0 \cos \omega_0 t + M_y^0 \sin \omega_0 t) \quad (2.25)$$

$$M_y(t) = e^{-\frac{t}{T_2}}(M_y^0 \cos \omega_0 t - M_x^0 \sin \omega_0 t) \quad (2.26)$$

Para la Ec. (2.18) obtenemos una solución de decaimiento exponencial en la dirección longitudinal (Ec. (2.27))

$$M_z(t) = M_z^0 e^{-\frac{t}{T_2}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (2.27)$$

Estas señales (Ec. (2.28) [9] para regiones pequeñas en la muestra) se miden obteniéndose información sobre las características del tejido según el incremento o decremento de la inducción que producen en cada dirección espacial.

$$\text{señal} \propto \omega_0 V_{\text{muestra}} e^{-t/T_2} M_{\perp} B_{\perp} (\omega_0 t + \theta_B - \phi_0) \quad (2.28)$$

2.6 Instrumentación

Hasta el momento el desarrollo matemático discutido abarca a una muestra macroscópica de tejido, pero en la práctica esto nos daría la evolución de la señal de una región del espacio, lo que correspondería a un voxel de una imagen.

La IRM se desarrolló con las contribuciones de Paul Lauterbur y Sir Peter Mansfield (Fig. (2.7)), quienes propusieron añadir una dependencia espacial al campo magnético, de manera que a la señal de cada región en el espacio se le añadiera la acción de una fase, cambiando levemente su frecuencia de precesión de acuerdo a la ecuación de Larmor (Ec. 2.7).[13] En general se añadieron al campo principal un juego de bobinas gradientes que generan una variación lineal al campo magnético que permea el volumen de muestreo generando una dependencia espacial a la frecuencia de precesión de los núcleos de hidrógeno en la muestra.[13] [15]

A demás, se extendió el volumen de muestreo mediante el empleo de electroimanes superconductores que permitieron crear escáneres con diámetro de túnel suficiente para meter a un humano. Claro que el tema de la homogeneidad de

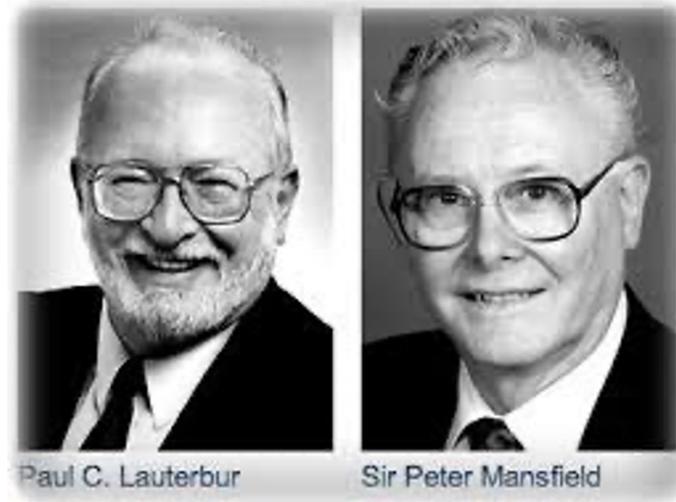


Figura 2.7: El Nobel en Fisiología o Medicina del 2003, fue galardonado de manera conjunta a Paul Lauterbur y Sir P. Mansfield «por sus descubrimientos concernientes a la Imagen por Resonancia Magnética»(Imagen tomada de [14]).

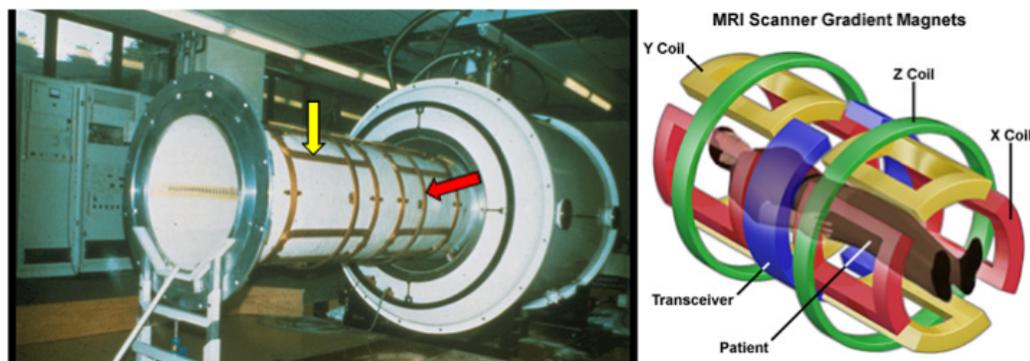


Figura 2.8: Fotografía de la parte oculta del túnel de un Resonador Magnético donde se señalan las bobinas gradientes, Bobina X con color rojo, Bobina Y con color amarillo en concordancia al esquema mostrado a la derecha. Tomado de [16] y [17].

campo también resulta complicado, para ello también se introdujeron bobinas calzantes o Shimming Coils, que ayudan a corregir la inhomogeneidad del campo magnético principal (Fig. (2.8)). Finalmente las antenas de radiofrecuencia (RF) se adaptaron para ajustarse a los requerimientos de las imágenes clínicas, claramente estas antenas son las encargadas de excitar la muestra, pero también de recolectar la señal excertada por la muestra [9].

Con toda la maquinaria completa finalmente se puede construir una matriz de señales recolectadas del tejido en un espacio de fases y frecuencias que nos permi-

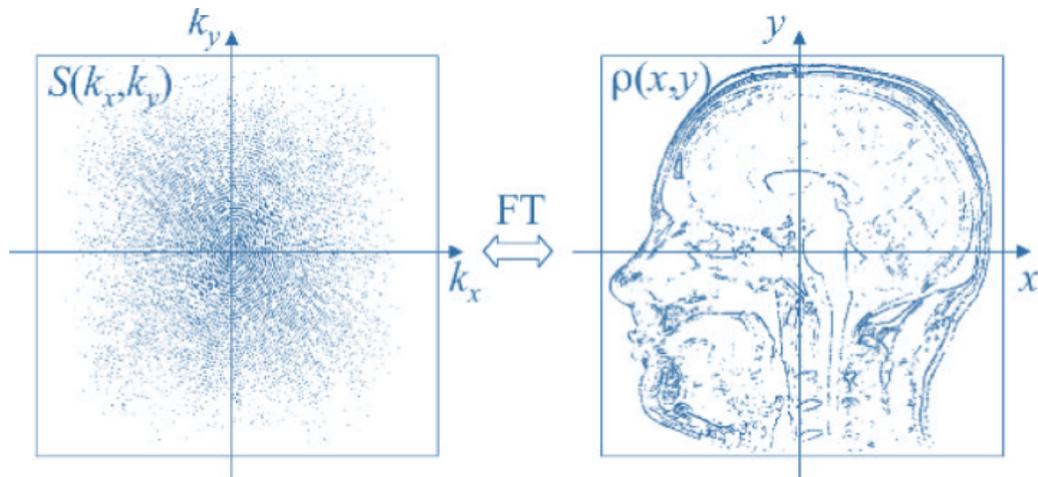


Figura 2.9: La colección de los coeficientes de Fourier necesarios, como función de sus coordenadas k_x y k_y , permiten la generación de la imagen de densidad de señales en las coordenadas x y y . A la izquierda se observa una colección de datos en el espacio- k de fases y frecuencias. A la derecha se observa la transformación de estos datos al espacio dimensional mediante la transformada de Fourier. Es en el espacio dimensional donde se recupera la imagen de la muestra. (Imagen tomada de [11])

tirá reconstruir una imagen en el espacio dimensional empleando la transformada de Fourier (Fig. (2.9)).

IRM - Funcional

La imagen funcional obtenida por Resonancia Magnética (fMRI) busca visualizar el funcionamiento del cerebro cuando desarrolla cualquier tipo de tarea, mediante el uso de un contraste que depende del nivel de oxigenación de la sangre BOLD.

Los procesos mentales son intrincados y todavía se sigue aprendiendo sobre su funcionamiento, las interconexiones que existen entre las diferentes regiones funcionales, sus formas y delimitaciones.

Las intercorrelaciones funcionales pueden modificarse de forma correlacionada a una patología diagnosticada, por ejemplo, los niños obesos presentan activación de la región de recompensa en respuesta al olor característico de un dulce, en cambio, los niños normopeso no presentan dicha activación en esa región.

La funcionalidad también puede verse alterada a por motivos morfológicos. Por ejemplo, cuando existe un tumor cerebral en alguna región, un mapa de funcionalidad cerebral es importante para ayudar al médico cirujano a vislumbrar la funcionalidad asociada a la región a intervenir a fin de brindar aviso temprano

tanto al paciente como al cirujano a cerca de las consecuencias funcionales en su cerebro que pueden devenir a consecuencia de la intervención y ofrecer argumentos para generar juicios de valor al momento de decidir sobre un tratamiento o curso de acción.

3.1 Respuesta Hemodinámica

El cerebro humano es una máquina fina, se sabe que está compuesto principalmente de neuronas y células de la glía. De forma simple ambas son células, tienen un núcleo, organelos celulares, se alimentan de glucosa y oxígeno para generar energía. Cuando se activa un proceso cognitivo, motriz, visual o de cualquier otra índole, decimos que el cerebro está realizando una tarea; las neuronas encargadas de que dicho proceso se lleve a cabo requieren de energía para funcionar. La generación de energía en la célula se lleva a cabo por un proceso de glucólisis, donde la neurona recoge de la sangre circundante materia prima, glucosa y oxígeno.

La activación neuronal produce un cambio en el volumen sanguíneo local a demás de un cambio en su composición química de la sangre al intercambiar con la célula el oxígeno que transporta. A ésta respuesta se le conoce como respuesta hemodinámica y se estima que se produce con un cierto retraso a la activación neuronal en sí. Al comenzar un estímulo comúnmente se observa una pequeña caída en la respuesta que dura de 0.5 -1 s que representa 0.5% por debajo de la línea base; es una caída tan sutil, que no suele ser observable con un resonador convencional de 1.5 Tesla. Después de iniciado el estímulo, se puede ver una respuesta positiva robusta que representa un incremento de 2-3% en un resonador de 1.5 Tesla [11] a la que se conoce como “respuesta BOLD positiva” y que usan casi todos los investigadores en IRMf, mostrando un periodo de sobre-estimación de 5-8 s después de iniciado el estímulo. Al concluir el estímulo se observa una caída en la respuesta, que cruza la línea base y permanece negativa por varias decenas de segundos hasta que eventualmente vuelve a la línea base, periodo al que se conoce como

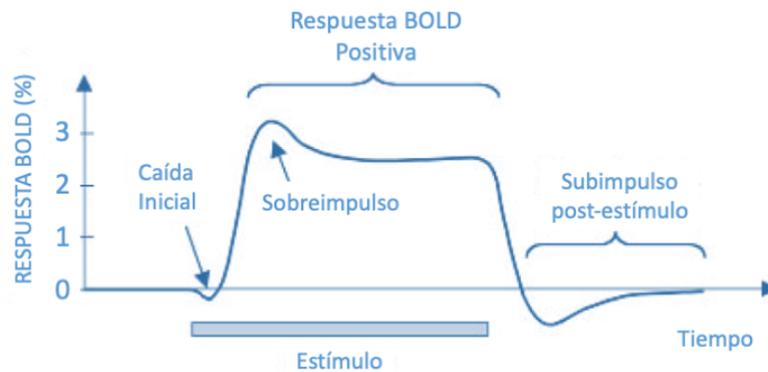


Figura 3.1: Características de la respuesta] dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD, Blood Oxygen Level Dependent) a un estímulo en IMRf. Al inicio del estímulo se observa una «caída inicial»seguida de una «respuesta BOLD positiva» robusta, en la cuál se observa una sobre-estimación. Al terminar el estímulo se observa una «infraestimación post-estímulo».(Imagen tomada de [11])

‘sub-estimación post estímulo’.(Fig. 3.1) [11]

Dado que la respuesta hemodinámica del cerebro dura unos pocos segundos, es necesario emplear una secuencia de pulsos ultra-rápida. En general empleamos una Secuencia EPI (Echo Planar Imaging)(Fig. (3.2)) que nos permite obtener la imagen 2D de un corte cerebral en un tiempo del orden de 1×10^{-3} s. Claro que, una mejora en la resolución temporal de la imagen implica una pérdida de resolución espacial.[18]

3.2 Contraste BOLD

Seiji Ogawa, et. al. [19] publicaron un artículo en el que hablan de sus observaciones sobre el contraste en las venas de un roedor al descender su nivel de oxigenación en sangre. Observaron que la imagen obtenida por MRI mostraba venas cada vez más oscurecidas conforme el oxígeno en la atmósfera en que se confinó al roedor iba decreciendo y por ende su oxigenación en sangre. En un segundo experimento repitieron el confinamiento pero ahora en una cámara de monóxido de

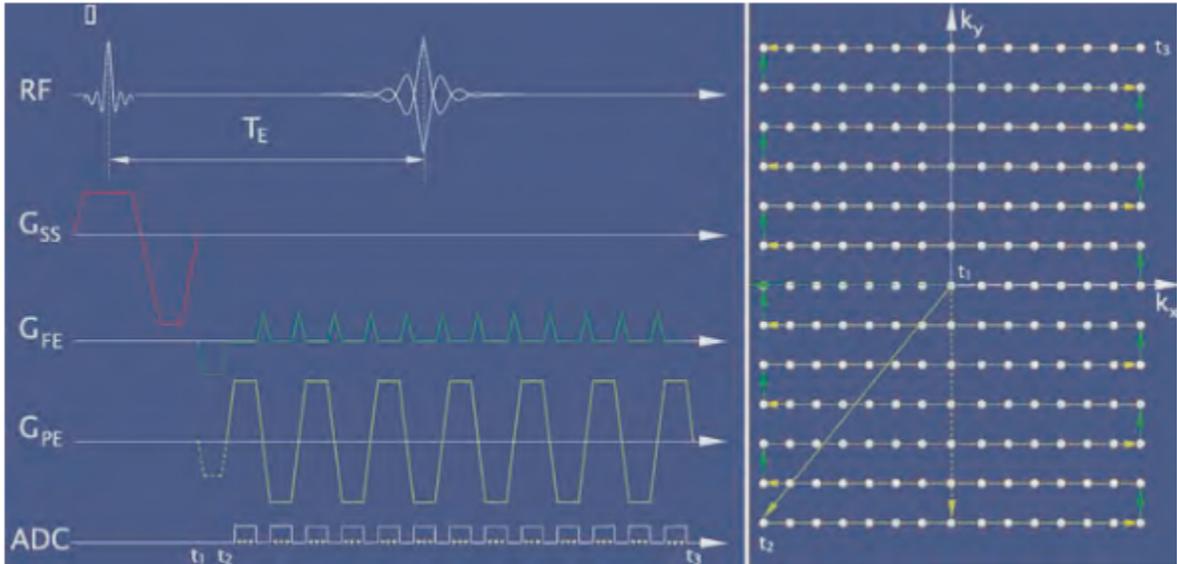


Figura 3.2: Diagrama de secuencia de pulsos EPI (Echo Planar Imaging) A la izquierda se muestra el diagrama representativo de la aplicación de pulsos de radiofrecuencia RF. En el eje vertical se detallan los diferentes elementos del resonador y en el eje horizontal el tiempo. A la derecha se muestra el esquema de recorrido de esta secuencia en el espacio-k. Con la secuencia EPI se pueden llenar todas la líneas del espacio k en un solo tiempo de repetición de la secuencia con una resolución baja.(Tomado de [18])

carbono y el efecto del cambio de contraste no se mantuvo, lo que hizo que concluyeran que podía existir un contraste que dependiera del nivel de oxigenación de la sangre.

En un segundo artículo[20] se hicieron pruebas sobre muestras de sangre con distinto nivel de oxigenación, En tubos de ensayo colocados paralelamente al campo magnético principal del Resonador se depositaron muestras de sangre oxigenada y desoxigenada. Donde observaron claramente la diferencia de iluminación o señal debida al nivel de oxigenación. 3.3

Para la MRI éste fenómeno de desoxigenación significa que se genera un cambio en la susceptibilidad magnética de la proteína, es decir que habrá variación de campo magnético en el medio local.

Para un campo magnético que permea un medio material la dependencia con la susceptibilidad magnética (χ) se da a través de la permeabilidad del medio $\mu \equiv$

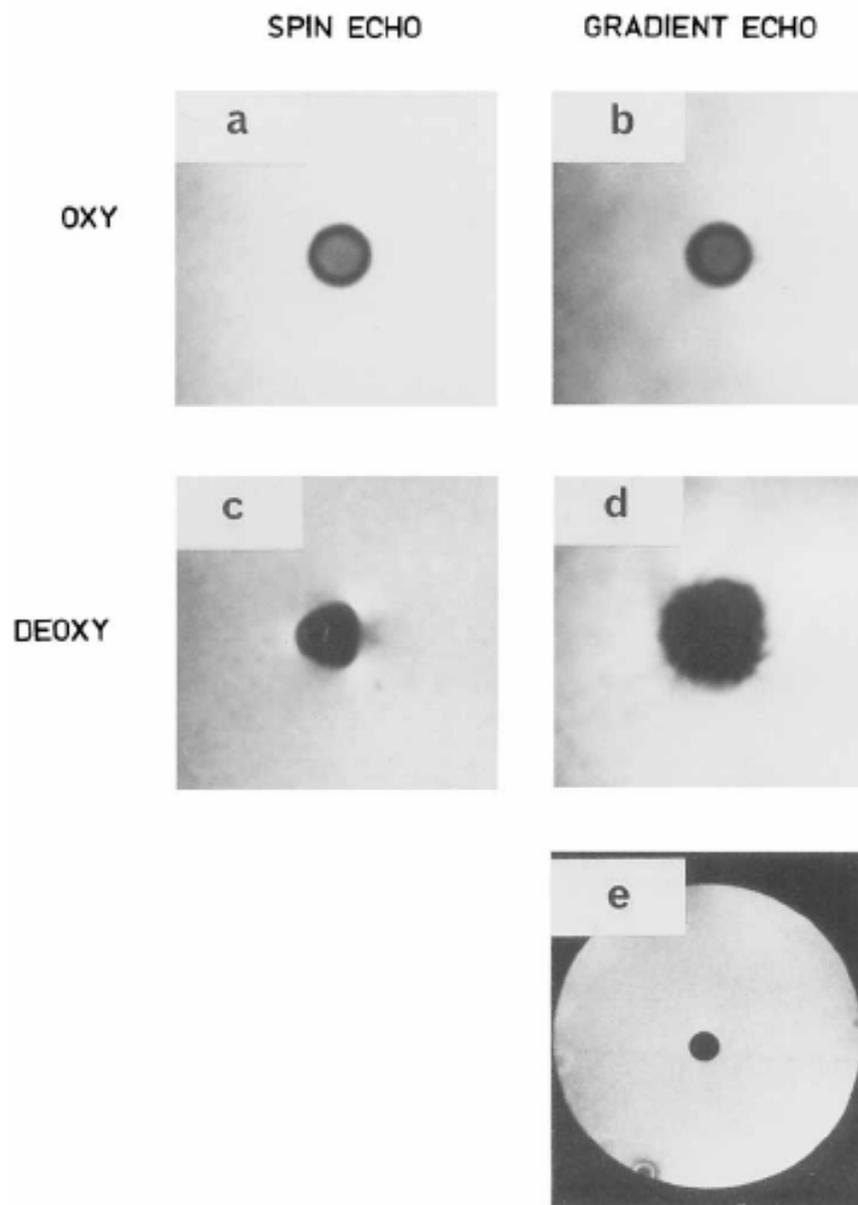


Figura 3.3: Imágenes Spín Echo y Gradiente Echo de los dos capilares en un baño salino. (a-d) El eje del tubo fue colocado perpendicular al campo magnético principal y al plano de corte. El tubo (1.4mm diam. ext. y 1mm diam. int.) se rellenó con sangre oxigenada y desoxigenada, el efecto del vidrio es pequeño. En las figuras a) y b) la sangre está oxigenada, la muestra de sangre se observa como un círculo grisáceo con el borde obscuro y grueso por efecto del vidrio. En las figuras c) y d) la señal al centro del círculo desapareció e incluso distorsionó la señal a su alrededor. En la figura e). En la figura e) se observa un corte transversal del tubo con sangre desoxigenada. La diferencia del tiempo característico T2 entre las sustancias es grande, la sangre oxigenada se observa más oscura que el baño salino; también se pueden observar pequeñas burbujas de aire en el baño salino.(Imagen tomada de [20])

$\mu_0(1 + \chi_m)$. Para un medio lineal el campo que permea se define como se expresa en la Ec. (3.1).

$$\mathbf{B} = \mathbf{H}\mu \quad (3.1)$$

Podemos dividir la Ec. (3.1) entre la permeabilidad del vacío μ_0 para reescribir la expresión en términos de la permeabilidad relativa $\mu_r = \frac{\mu}{\mu_0}$.

La permeabilidad y la susceptibilidad magnética pueden escribirse una en términos de la otra como se expresa en la Ec. (3.2). Sustituyendo la definición de la permeabilidad en términos de la susceptibilidad magnética encontramos la expresión Ec. (3.3). Notemos que cuando $\chi \ll 1$ (caso de interés en imagenología clínica) recuperamos de Ec. (3.2) que $\mu \approx \mu_0$ y por ende $\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 = \mu_0\mathbf{H}$.

$$\mu = (1 + \chi)\mu_0 \quad (3.2)$$

$$\frac{\mathbf{B}}{\mu_0} = (1 + \chi)\mathbf{H} \quad (3.3)$$

De la Ec. (3.3) podemos identificar a la magnetización del elemento con susceptibilidad magnética χ como el término que multiplica al Campo magnético que permea al medio, Ec. (3.4). De hecho, su rotacional puede identificarse, al comparar con la Ley de Ampère-Maxwell para medios materiales, como la densidad de corriente efectiva debida a la magnetización.

$$\mathbf{M} = \chi\mathbf{H} \quad (3.4)$$

El campo magnético asociado a un medio material en términos de la magnetización se expresa como en la Ec. (3.5), que se obtiene a partir de la Ec. (3.1)

$$\mathbf{B} = \frac{1 + \chi}{\chi} \mu_0 \mathbf{M}(\chi) \quad (3.5)$$

La variación en el campo magnético entre regiones de la muestra al producirse

la magnetización debida a la susceptibilidad de los compuestos, es decir la variación debida a «efectos de susceptibilidad», genera un cambio en la fase al tiempo en el que se adquieren o capturan los datos TE[9]. Dicha fase se expresa en general en la Ec.(3.6) que se desprende de la Ec. (2.16).

$$\Delta\phi = -\gamma\Delta BT_E \quad (3.6)$$

En la Ec. (3.6) queda claro que la variación del ángulo se define conociendo la dependencia del campo respecto a las variaciones de susceptibilidades magnéticas $\Delta B = f(\Delta\chi)$, De modo que si la muestra tiene la misma susceptibilidad en todos sus puntos no se observarán cambios de fase en el tiempo en el que se hace la adquisición (TE).

Ahora bien, podemos expresar a la susceptibilidad magnética de la sangre como en la Ec. (3.7)

$$\chi_{sagre} = Hct(Y\chi_{oxi} + (1 - Y)\chi_{deoxi}) + (1 - Hct)\chi_{plasma} \quad (3.7)$$

En dicha ecuación(Ec. (3.7)) se asocia a la susceptibilidad magnética de la sangre con el nivel de oxigenación Y (la oxigenación fraccional en las células rojas), las susceptibilidades de los glóbulos rojos χ_{oxi} , χ_{deoxi} y el plasma χ_{plasma} y la fracción del volumen sanguíneo que corresponde a células rojas o hematocrito Hct (que típicamente es aproximadamente 0.4 o 40% en mujeres y .45 en hombres [9]).

El cambio en la oxigenación de la sangre (ΔY) genera un cambio de susceptibilidad ($\Delta\chi_{sangre}$) (Ec. (3.8)). La diferencia ente las susceptibilidades magnéticas de la oxihemoglobina y la deoxihemoglobina es un valor conocido que conviene renombrar por practicidad como se expresa en la Ec. (3.9). A demás, la susceptibilidad magnética de la oxihemoglobina y el tejido circundante es prácticamente igual ($\chi_{plasma} \approx \chi_{oxi}$).

$$\Delta\chi_{sangre} = -\Delta Y(\chi_{deoxi} - \chi_{oxi})Hct \quad (3.8)$$

$$\chi_{do} = \chi_{deoxi} - \chi_{oxi} = 4\pi \cdot (0.18) \text{ ppm por unidad de Hct} \quad (3.9)$$

Entonces, como la susceptibilidad del plasma que rodea a los glóbulos rojos la podemos considerar igual a la susceptibilidad de la oxihemoglobina, podemos emplear las Ecs. (3.7) y (3.9) para obtener la susceptibilidad magnética relativa a los alrededores de la sangre como se expresa en la Ec. (3.10).

$$\begin{aligned} \chi_{sangre,relativa} &\equiv \chi_{sangre} - \chi_{alrededores} \\ &\approx \chi_{sangre} - \chi_{oxi} \\ &= 4\pi \cdot (0.18) \cdot (1 - Y) \text{ ppm} = \end{aligned} \quad (3.10)$$

Ahora bien, estamos considerando que la sangre circula por vasos sanguíneos que pueden pensarse como cilindros. La variación $\Delta B = f(\Delta\chi)$ de un cuerpo cilíndrico con susceptibilidad magnética distinta dentro y fuera de él y que se encuentra sumergido en un campo magnético que forma un ángulo arbitrario β con el eje del cilindro (Ec. 3.11) se puede expresar como se muestra en la Ec. (3.12), donde a es el radio del cilindro y r la distancia donde se mide el campo. Para dicha ecuación se consideró que $\Delta B \equiv \Delta \mathbf{B} \cdot \hat{\mathbf{B}}_0$ y $\Delta \mathbf{B} \equiv \mathbf{B} - \mathbf{B}_0$.

$$\mathbf{B}_0 = B_0(\sin\beta\hat{\mathbf{i}} + \cos\beta\hat{\mathbf{k}}) \quad (3.11)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \Delta B_{out} = B_0 \frac{\frac{\chi}{2}}{1 + \frac{\chi}{2}} \left(\frac{a}{r}\right)^2 \cos 2\alpha \sin^2 \beta \\ \Delta B_{in} = B_0 \left[\frac{1 + \chi}{1 + \frac{\chi}{2}} \sin^2 \beta + (1 + \chi) \cos^2 \beta - 1 \right] \end{array} \right. \quad (3.12)$$

En general, la susceptibilidad de los tejidos humanos se mantiene cerca del régimen de lo no magnético ($\chi = 0$). Entonces, si $\chi \ll 1$ tenemos que ΔB_{local} al interior de la vena se puede calcular desde la definición de la Ec. (3.13), recuperando de la Ec. (3.3) y de la Ec. (3.4) que $\mathbf{B}_{int} = -\frac{2}{3}\chi\mathbf{B}_0$ y considerando a $\mathbf{B}_{macro} = \mathbf{B}_{in}$, y obteniendo la Ec. (3.14).

$$\mathbf{B}_{local} = \mathbf{B}_{macro} + \mathbf{B}_{int} \quad (3.13)$$

$$\Delta B_{local} \approx \frac{\chi}{6} B_0 (3 \cos^2 \beta - 1) \quad (3.14)$$

Por lo tanto, de la Ec. (3.6) y la Ec. (3.14) obtenemos finalmente el cambio en la fase debida a el cambio en la susceptibilidad magnética de la sangre.

$$\phi_{blood} = -\gamma \Delta B_{cyl,in} T_E = -\gamma \chi_{do} Hct (1 - Y) (3 \cos^2 \beta - 1) B_0 T_E / 6 \quad (3.15)$$

3.3 fMRI del estado en reposo

La fMRI tiene varias modalidades, por ejemplo la fMRI asociada a tareas (task-related fMRI) y la fMRI del estado en reposo o resting state fMRI (rs-fMRI). En la fMRI asociada a tareas se construye un modelo de bloques de activación de una tarea o tareas específicas intercalados con momentos de reposo. De manera que al comparar las imágenes obtenidas en esos tiempos la regiones de tejido cerebral asociadas a las tareas quedan aisladas del resto de tejido que no participa.

Al contrario del estudio de fMRI asociado a tareas, el resting state- fMRI busca encontrar las interconexiones que se dan naturalmente en el cerebro cuando no se está desempeñando una tarea específica. Esto es, buscar los patrones de comunicación intrínseca de las regiones del cerebro o las «Resting state networks» (RSN), las redes que muestran correlaciones temporales en su respuesta BOLD.

La propuesta inicial de esta técnica surgió en 1995 con Bharat Biswal y sus colaboradores [21] quienes encontraron que los patrones de respuesta BOLD asociados a una tarea específica en la corteza motora, específicamente el movimiento de los dedos, podían reproducirse buscando las regiones del cerebro que mostraban la misma respuesta BOLD que un voxel elegido dentro de esta corteza cuando el sujeto se encontraba en reposo. Encontrando que todas las porciones del cerebro que se activan al desarrollar esa tarea muestran el mismo comportamiento entre sí, indicando que están temporalmente correlacionadas o que existe entre ellas al-

guna conexión o comunicación funcional, aún cuando el cerebro se encuentra en reposo (Fig (3.4)).

Se ha hipotetizado que las redes o regiones que presentan comunicación funcional en el cerebro se podrían ver afectadas por distintas causas, una de las cuales es una aflicción, lo que podría conducirnos al establecimiento de biomarcadores poblacionales asociados a ciertas aflicciones como el mal de Parkinson, Alzheimer, lesiones o condiciones psiquiátricas, por ejemplo.

La Red de Estado en Reposo más conocida es la red «Default Mode Network» (DMN) que está anticorrelacionada a la activación de tareas específicas [22]. Es decir que muestra activación correlacionada temporalmente entre sus nodos al desactivar cualquier tarea específica. Ésta red se popularizó porque ha sido caracterizada mediante 2 técnicas de imagen clínica fMRI y «Positron Emission Tomography» (PET)[22]. Las redes que se han caracterizado reciben su nombre principalmente de acuerdo a las regiones por las que pasan y las funciones que éstas tienen asociadas.

El uso del rs-fMRI , muestra ventajas respecto al fMRI tradicional. Primero, el diseño de la matriz experimental comprende sólo la condición de reposo, haciendo su diseño sencillo. Segundo, es amigable con una gran cantidad de sujetos pues no requiere su participación activa, por lo que este análisis se puede llegar a cabo aún cuando el paciente tenga problemas de atención, concentración o se encuentre de alguna manera incapacitado para seguir indicaciones imposibilitando su cooperación en el estudio.

Damoiseaux, et al. [4] reportaron 10 redes neuronales potencialmente asociadas al funcionamiento basal del cerebro (Fig. (3.5)). Luego se sugirió que el funcionamiento basal del cerebro se veía alterado por diferentes patologías, lo que nos permite actualmente hacer una búsqueda de biomarcadores basado en el análisis del conectoma humano para sujetos con distintos padecimientos ya sea durante su etapa infantil o en la edad adulta.

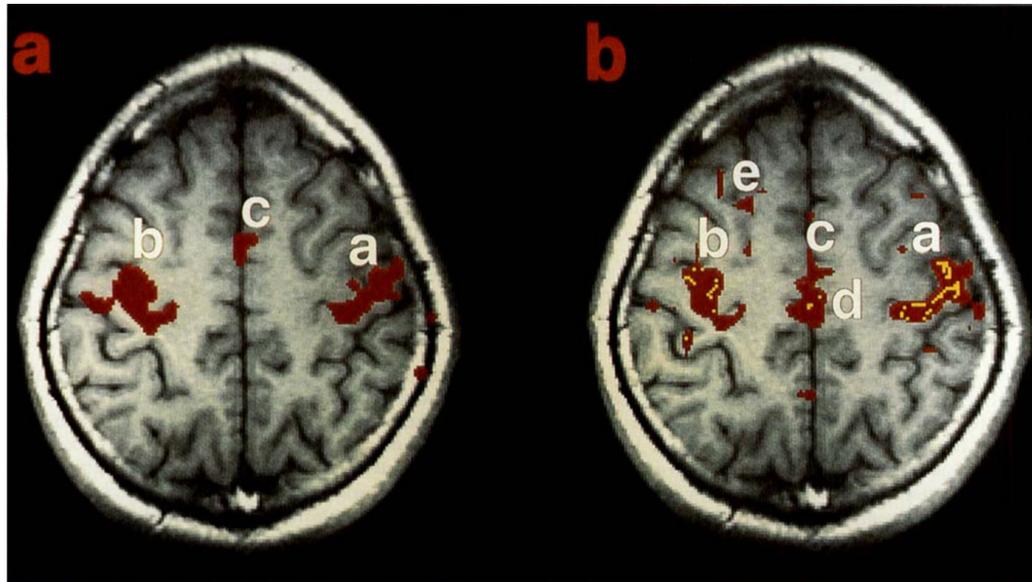


Figura 3.4: a) Regiones de la corteza motora que muestran activación al activar el movimiento de los dedos, b) Regiones que muestran el mismo comportamiento que un voxel elegido en la corteza motriz, asociada al movimiento de los dedos, cuando el sujeto está en reposo (voxels en color rojo muestran correlación temporal, en color amarillo muestran anticorrelación temporal). Vemos que se pueden señalar las regiones que tienen comunicación funcional sin necesidad de desarrollar una tarea específica. Imagen tomada de [21].

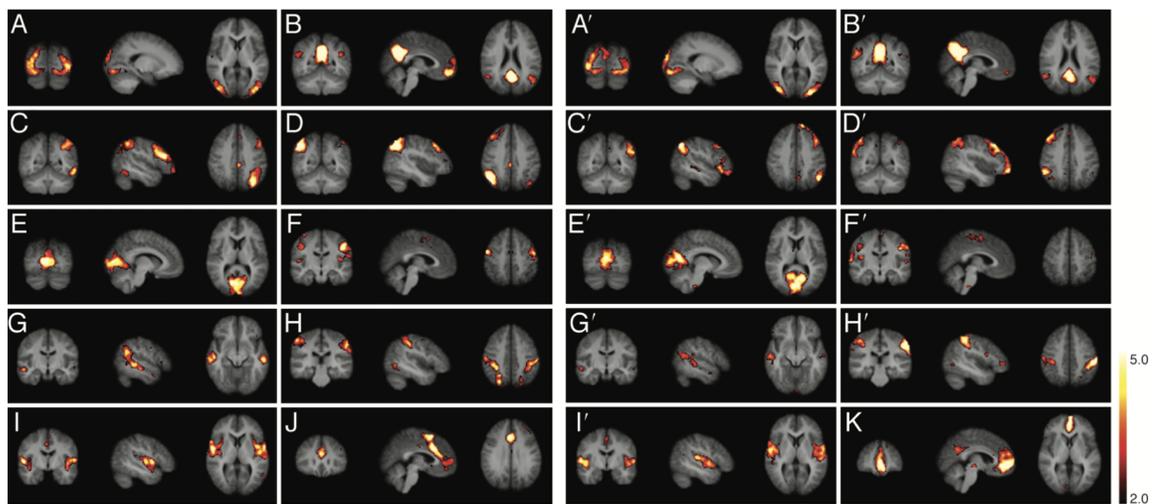


Figura 3.5: Redes del estado en reposo (DFNs) caracterizadas por Damoiseaux et al. en el 2006. De acuerdo con el autor, las imágenes A-I y las imágenes A'-I' corresponden a conjuntos de datos independientes. En las imágenes A-I y A'-I' las regiones iluminadas corresponden a fluctuaciones coherentes de Nivel de Oxigenación en Sangre (BOLD) en reposo. Éstas regiones se repiten consistentemente en ambos conjuntos de datos. Sólo J y K son regiones que pertenecen únicamente a su propio conjunto de datos. (Imagen tomada de [4]).

Con la técnica rs-fMRI buscamos correlaciones o anticorrelaciones temporales entre Regiones de Interés (ROI's) en el cerebro. Las imágenes que se obtienen se segmentan en regiones pequeñas de las que se obtendrá una función de respuesta hemodinámica temporal. Es decir que, para cada región obtendremos una función que describe la variación de su contraste BOLD en el tiempo.

La función hemodinámica caracteriza un fenómeno estocástico. La respuesta hemodinámica se filtra para eliminar ruido, suprimir picos, etc. Después se descompone en «semillas» de respuesta hemodinámica y se procede a hacer una prueba de correlación con las respuestas hemodinámicas de otras regiones de interés (Fig. (3.6)).

Si una región de interés se activa al mismo tiempo que otra se dice que estas regiones están temporalmente correlacionadas entre sí, a esto también se le llama Correlación Positiva. Si las regiones muestran la misma respuesta hemodinámica siempre a destiempo, es decir que una región tiene el mismo comportamiento que otra cuando la primera deja de estimularse, se encuentran temporalmente anticorrelacionadas, a esto también se le llama Correlación Negativa.

Los resultados de este tipo de análisis pueden presentarse de tres formas. Mediante un Conectograma donde las regiones involucradas en el análisis se colocan en algún punto sobre una circunferencia y éstas se conectan mediante líneas cuyo color denota qué tan significativa es su correlación. Mediante una Matriz de correlación donde las regiones involucradas se acomodan en cada fila y columna en el mismo orden y claramente la correlación de la región consigo mismo se ignora pues esta siempre existe y no aporta nada al análisis, en esta matriz se emplea un código de colores para denotar qué tan significativa es la correlación temporal entre las regiones. Mediante una proyección anatómica, donde las regiones involucradas se muestran proyectadas en un cerebro de cristal y estas se conectan simbólicamente mediante líneas que denotan la correlación que tienen. (Ver Figura 3.7)

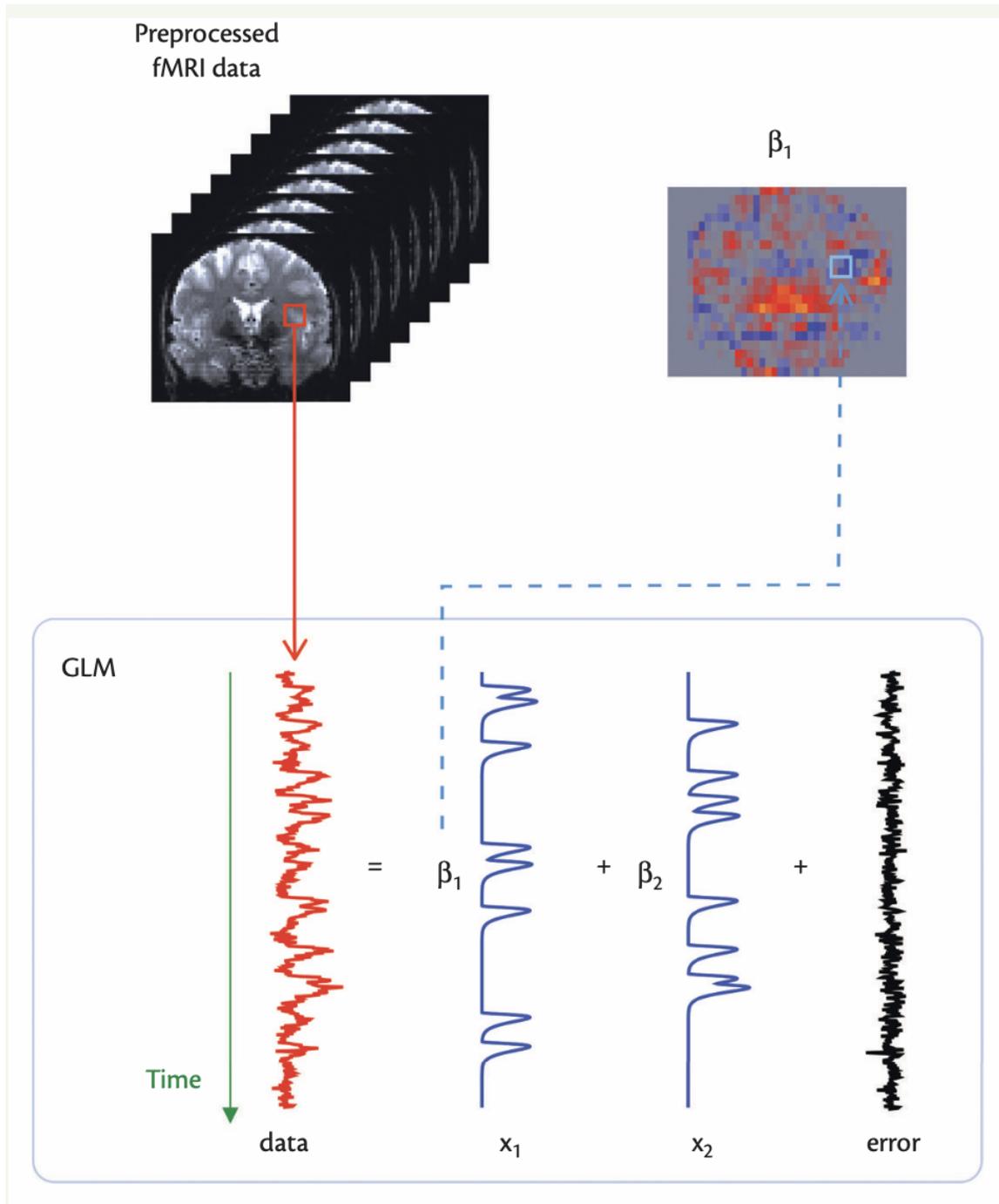


Figura 3.6: Separación de función BOLD o de respuesta hemodinámica de una región de interés (ROI) en funciones semilla. La fluctuación de señal BOLD de imagen a imagen va construyendo la función hemodinámica en el tiempo (gráfica en rojo). Ésta función estocástica se escribe como combinación lineal de funciones más simples, conocidas como funciones semilla, y ruido. Comparando entre sí la respuesta hemodinámica de diferentes regiones encontramos cuáles de ellas están presentando el mismo comportamiento y si están temporalmente correlacionadas. Tomado de [22].

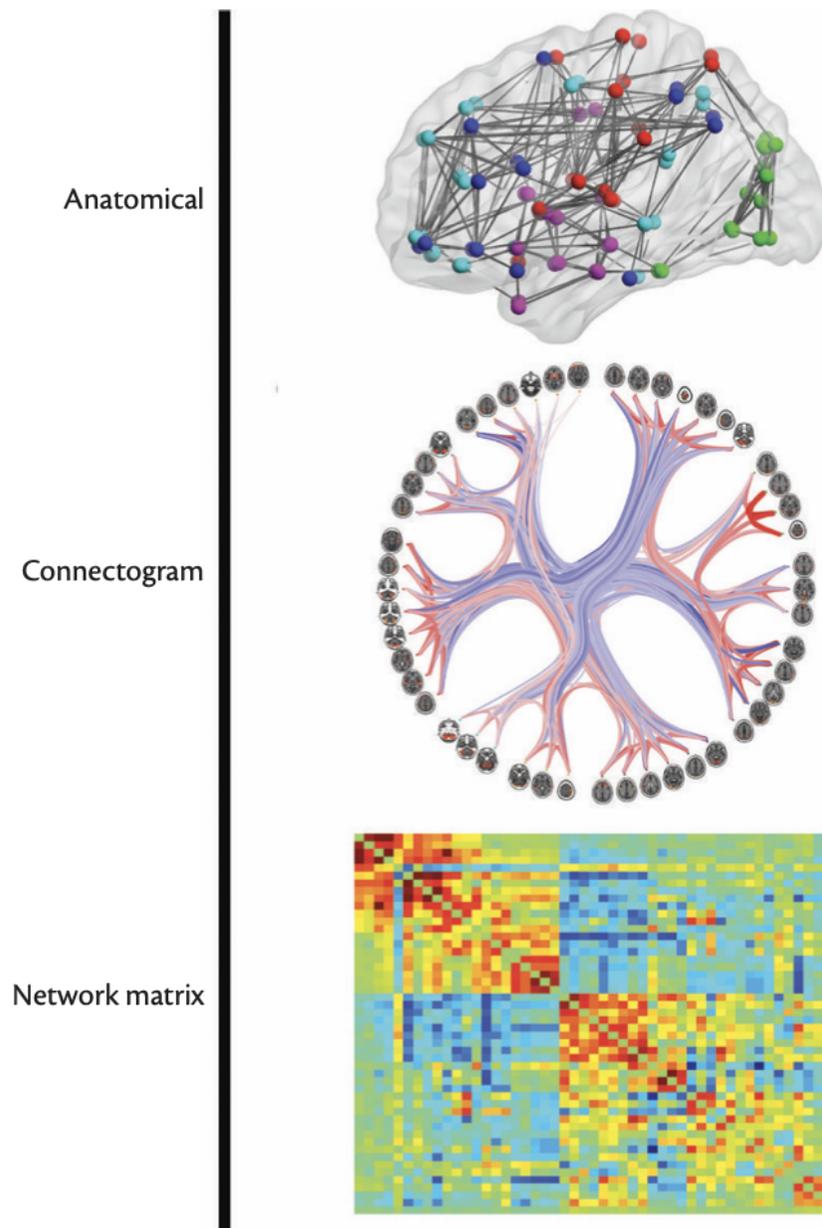


Figura 3.7: Tres presentaciones posibles para el análisis de correlación temporal. Una proyección anatómica mostrando los sitios donde se centra cada región involucrada de acuerdo al atlas que se emplea. Un conectograma donde las regiones involucradas se colocan en algún punto de la circunferencia y ésta se asocia con la que presenta correlación temporal. Una matriz de correlación temporal, donde las regiones se repiten en el mismo orden en el eje vertical y horizontal, aquí ignoramos la correlación de una región consigo misma pues no aporta información nueva al análisis.

Objetivo

El objetivo de la presente tesis es emplear la técnica de Resonancia Magnética Funcional para detectar anomalías funcionales en una muestra de sujetos pediátricos «Post-Covid-19» comparada con una muestra de sujetos «Control». Ésto como parte de un estudio de seguimiento a esta población en colaboración con el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Así mismo, comprobar la aplicabilidad de la técnica en la búsqueda de biomarcadores que distingan entre poblaciones con una condición particular, en este caso una aflicción.

Estado del arte

Las alteraciones en la conectividad o los cambios en el funcionamiento de las redes cerebrales se pueden deber a diversas causas; por ejemplo, deficiencias en la dieta, alteraciones en el ciclo de sueño, desórdenes metabólicos derivados de alguna patología, etc. En particular, en éste estudio buscaremos alteraciones funcionales asociadas al Covid-19 en la población infantil mediante una muestra de sujetos a la que tenemos acceso.

5.1 Lo que se sabe sobre el impacto del Covid-19 en la funcionalidad cerebral

Los sujetos sobrevivientes al Covid-19 han mostrado tener afectaciones en órganos diferentes a los del sistema respiratorio, donde se asume que el virus tiene su mayor afectación.

Existen reportes de estudios de seguimiento o encuestas, en las que los sujetos sobrevivientes a Covid-19 describen secuelas como cansancio, disnea, dificultad

de concentración entre otros[2][23]. Adicional a ellos, se han reportado déficits de naturaleza cognitiva y a nivel Neuropsicológico [24], lo que se ha llamado «nube COVID», «COVID Largo» o «Brain Fog asociada al síndrome post COVID»[3] que lista entre sus síntomas, dificultades para concentrarse, somnolencia y dificultades para recordar aunado a otros síntomas como cansancio y en algunos casos intensificación en los síntomas de depresión[24].

Dichos reportes han impulsado el desarrollo de estudios sobre cómo ha afectado el virus al cerebro humano, pues dichas secuelas sugieren que el virus ha impactado a este órgano. Se ha especulado que algunas de éstas secuelas posiblemente sean consecuencia de inflamaciones inducidas por el virus [25], infestación del virus directamente en las células del sistema nervioso central (CNS)[24], consecuencia de la privación de oxígeno en sujetos graves [26], etc .

En Febrero del 2021 se realizó un estudio enfocado en buscar material genético del virus en el cerebro para averiguar qué lugares del cerebro son más vulnerables al virus [26]. En dicho estudio se tomaron muestras del tejido de algunas regiones del cerebro de sujetos que fallecieron a causa del virus, en ellas se encontró baja presencia de material genético del virus dentro de las neuronas, lo que indica que no es fácil para el virus afectar a éstas células en parte gracias a la Barrera Hematoencefálica (Blood Brain Barrier, BBB). Sin embargo, existen indicios de que el virus sí sea capaz de afectar a otras células importantes del Sistema Nervioso Central (CNS), los astrocitos, que son las células de soporte que dan estructura al cerebro y son responsables en gran medida del correcto funcionamiento de las neuronas al encargarse de ciertos procesos metabólicos, lo que podría apuntar a que las afectaciones reportadas por los sujetos tienen de hecho una correlación con la afectación directa del virus al tejido cerebral, a nivel de los astrocitos y no de las neuronas.

En agosto del 2021 [25] se reportaron resultados de Imagen Cerebral llevada a cabo en sujetos pre y post-Covid-19 a los que se tuvo acceso gracias al UK Biobank, en el que se reportan diferencias morfológicas significativas en la corteza cerebral,

especialmente en las regiones asociadas a disfunciones a nivel olfativo y gustativo, a demás de claras alteraciones en el giro parahipocampal que tiene un papel integral en la temporalidad relativa de ocurrencia de eventos.

Por su parte, estudios morfológicos puestos a disposición en enero del 2022 [24] sobre cerebros de sujetos que presentaron síntomas moderados de la infección, se encontraron reducciones del grosor de la corteza cerebral en ciertas regiones. Al realizar también pruebas neuropsiquiátricas se encontró que los sujetos presentaban fatiga, somnolencia y función anormal en la memoria cognitiva que pudieran estar correlacionadas con los cambios morfológicos observadas.

Las deficiencias Cognitivas o las alteraciones neuropsiquiátricas que ocurren en los sujetos post-Covid-19 pueden impactar el desarrollo cognitivo integral de sujetos pediátricos. Sin embargo, no son muchos los estudios que hablan al respecto e incluso hay quienes recalcan la importancia de desarrollar estudios clínicos que consideren grupos control de sujetos que nunca han tenido Covid-19 que permitan vislumbrar el impacto que ha tenido el virus y no quedarse sólo con estudios tipo encuesta [27].

Hasta inicios del 2022, coincidiendo con el desarrollo inicial de la presente tesis, no había reportes en la literatura de la naturaleza del presente trabajo, por lo que, decidimos buscar alteraciones a nivel funcional en sujetos pediátricos (9-11 años) que estuvieron hospitalizados con diferentes niveles de sintomatología, desde media hasta severa, para observar secuelas de larga duración en ellos (> 3 meses luego de la recuperación), empleando Imagen por Resonancia Magnética en su modalidad Resting State (rs-MRI) que ha sido capaz de señalar redes neuronales de forma consistente y que deja ver cómo es el funcionamiento basal del cerebro[4].

Durante el desarrollo del 2022 se pudo observar un creciente número de estudios clínicos que analizaban los impactos del virus en sujetos de los diferentes grupos, principalmente en congresos y simposios. Los Estudios de naturaleza pediátrica o con sujetos menores a 18 años siguieron siendo escasos, principalmente

por las barreras éticas que deben sortearse para llegar a esta población [28] y que al realizarse se ha encontrado que los estudios transversales arrojan diferencias estadísticas pequeñas entre el grupo de estudio y sus grupos controles [29]. Algunos señalan que esto podría deberse al carácter adaptativo del sistema inmune de los niños, pues, este presenta una respuesta menos robusta al virus comparada con la que la que presentan los adultos [30][31]. De cualquier forma, existen casos de «COVID largo» en esta población (pediátrica) en los que las secuelas les impiden volver a un estilo de vida normal debido a síntomas persistentes como dolor, fatiga, así como algunas deficiencias cognitivas y otras enfermedades desarrolladas a partir de la infección como el caso del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) [30].

Metodología

6.1 Análisis en sujetos pediátricos Post-Covid-19

Los datos empleados fueron facilitados por el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). El estudio contó con la aprobación del comité de ética del hospital bajo el proyecto titulado «Conectoma Humano Pediátrico por Resonancia Magnética Funcional» (IBH: HIM-2019-039). Se realizó siguiendo los estándares de la práctica Internacional, incluyendo procedimientos de la Declaración de Helsinki. Todos los voluntarios y sus cuidadores legales asistieron a una charla informativa inicial y acordaron participar mediante su consentimiento firmado. Para la realización del protocolo, los participantes acudieron al hospital en horario matutino acompañados en todo momento por sus cuidadores legales y teniendo la libertad de retirarse en cualquier momento sin dar explicaciones.

Para el estudio se recolectaron los datos de 26 sujetos sobrevivientes a Covid-19 que dieron positivo a la enfermedad mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y fueron admitidos en el HIMFG entre mayo del 2020 y

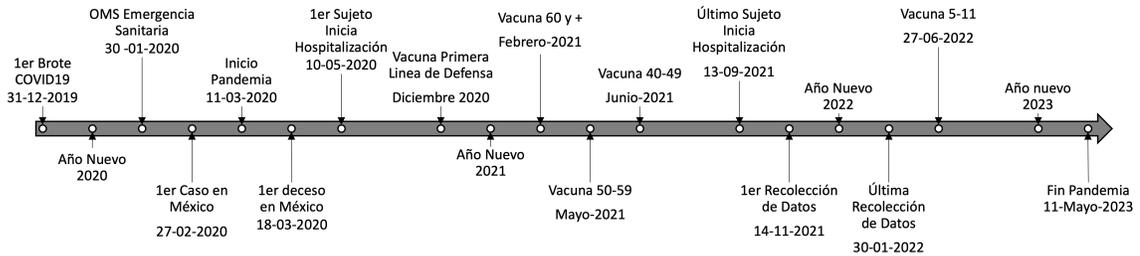


Figura 6.1: Línea del tiempo en la que se destacan algunos eventos importantes del desarrollo de la Pandemia por Covid-19, así como las fechas de ingreso del primer y último sujeto que participó en este estudio y las fechas en que se llevaron a cabo los protocolos para la recolección de imágenes de los sujetos participantes. Nótese que el último sujeto comenzó su hospitalización 9 meses antes de que iniciara la campaña de vacunación para el grupo al que el sujeto pertenecía, por lo que asumimos que ningún sujeto había recibido inmunización contra el SARS-COV-2 antes de ser hospitalizado ni antes del protocolo.[1] [32] [33]

septiembre del 2021 (Ver Fig. 6.1).

De ellos, se seleccionaron sólo a 14 que se encontraban clínicamente sanos antes de contraer la enfermedad (Ver Fig. 6.2). Los datos se recolectaron por lo menos 3 meses después de haber sido dados de alta y se confirmó, al momento del estudio, que los participantes no se encontraron enfermos mediante prueba PCR negativa a Covid-19. La Tabla 6.1 muestra algunos datos demográficos del grupo de estudio.

A estos sujetos se les contrastó con un grupo control de 31 voluntarios seleccionados de una base de datos adquirida entre diciembre del 2017 y abril del 2018. Con el uso de esta base de datos aseguramos que estos sujetos nunca tuvieron Covid-19, pues la adquisición de sus datos precede a la aparición del virus SARS-Cov-2.

Se obtuvieron imágenes anatómicas (estructurales) y funcionales (rs-fMRI) de todos los participantes usando un resonador SIEMENS Skyra 3T de cuerpo completo con 70 cm de diámetro y una antena de radiofrecuencia para cabeza tipo jaula de pájaro de 32 canales. Se empleó tecnología de Adquisición simultánea de cortes múltiples (SMS) [34].

Las imágenes estructurales constaron de un volumen cerebral construido con

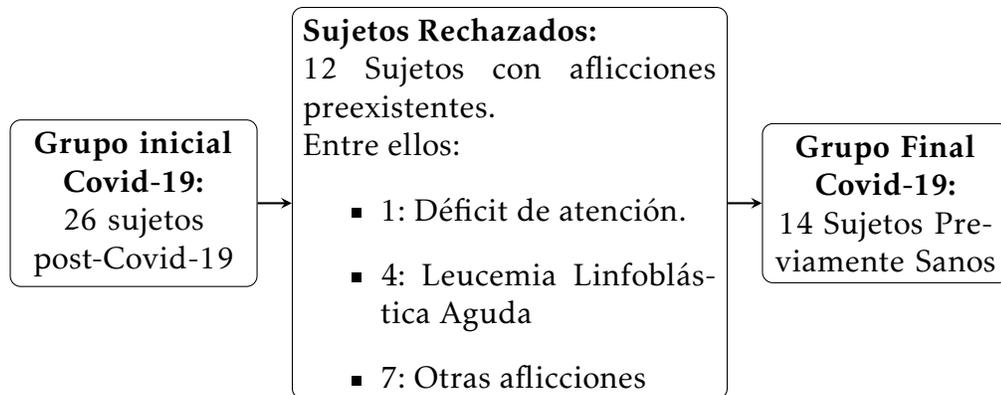


Figura 6.2: Diagrama de Selección de Sujetos

44 cortes 2-Dimensionales adquiridos mediante una secuencia T1 Flash 2D, con un tiempo de repetición (TR) de $285ms$, tiempo eco (TE) de $2.49ms$, campo de visión (FOV) de $250 \times 250mm$, grosor de corte de $3.5mm$, tamaño de matriz de 320×320 , produciendo una resolución de píxel por corte de $0.78 \times 0.78mm$ en un tiempo de adquisición (TA) de 1 minuto y 29 segundos.

Las imágenes funcionales constaron de 240 volúmenes cerebrales, cada uno construido mediante 44 cortes 2-Dimensionales adquiridos empleando una secuencia EPI 2D con factor de aceleración SMS 7. Los parámetros empleados fueron TR de $1500ms$, TE de $30ms$, FOV de $250 \times 250mm$, grosor de corte de $3.5mm$ tamaño de matriz de 94×94 , produciendo una resolución de píxel de $2.66 \times 2.66mm$ por corte. El tiempo de adquisición fue de de 6 minutos 12 segundos.

Las imágenes se procesaron con la herramienta de procesamiento de imágenes funcionales «CONN functional connectivity toolbox» (20.b) [35] que a su vez utiliza funciones del software «Statistical Parametric Mapping» (SPM). En éste caso se empleó la versión SPM12[36] y el paquete computacional «MATLAB 2021b» [37].

En el software CONN se registraron 57 sujetos, 26 de los cuáles corresponden a los sujetos «post-Covid-19» y 31 a los «controles». Del grupo «sujetos» se seleccionó al grupo de sujetos catalogados como clínicamente sanos antes de contraer Covid-19 a los que se nombró «PreviosSanos».

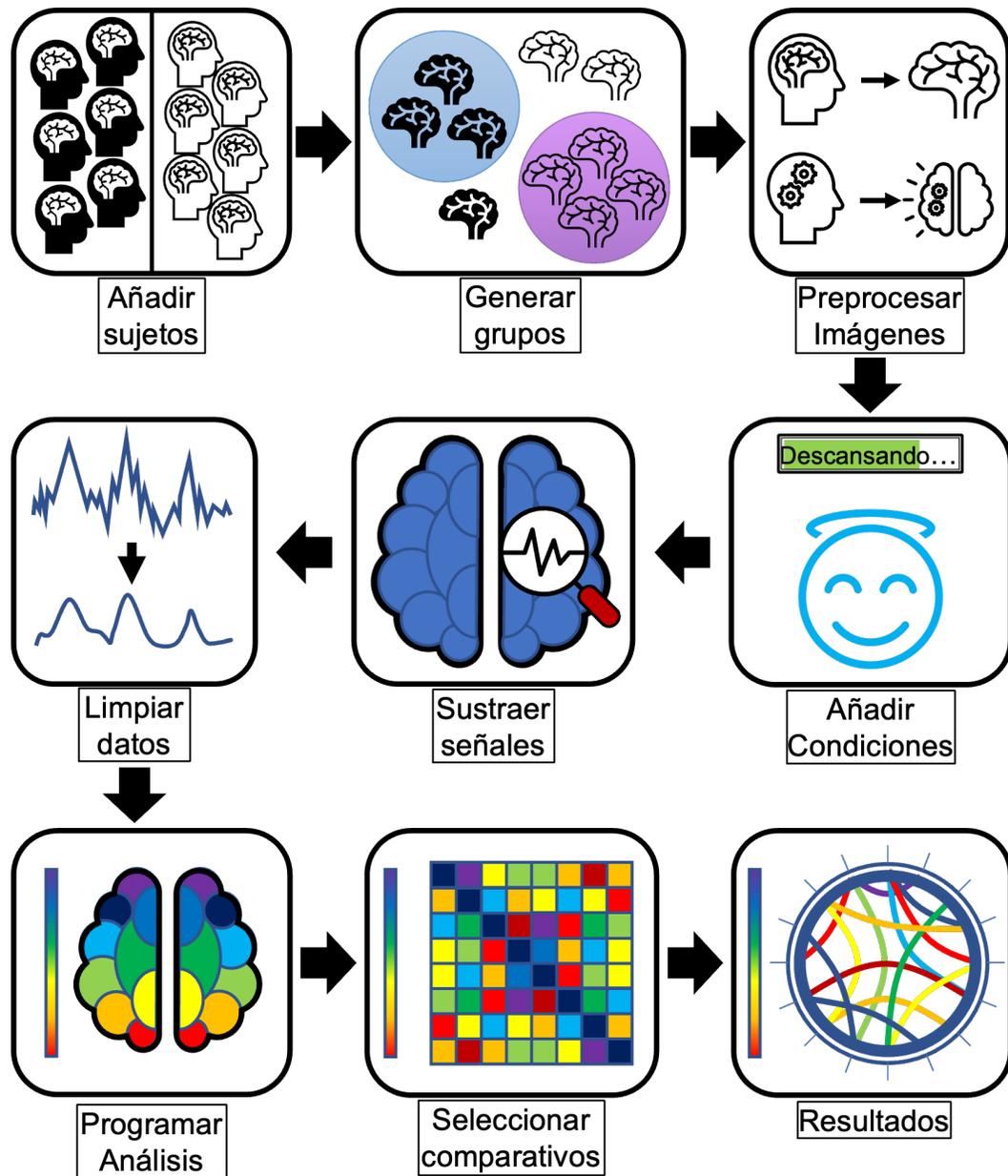


Figura 6.3: El análisis de los datos se llevó a cabo empleando la herramienta CONN: Functional Connectivity Toolbox [35]. Para ello se siguieron algunos pasos, primero se incluyeron 57 sujetos, 26 sujetos y 31 controles. Los sujetos fueron etiquetados según el grupo al que pertenecían, tomando en cuenta los criterios de inclusión en el estudio de acuerdo a sus características demográficas. Las imágenes estructurales y funcionales de cada paciente se preprocesó según las necesidades estadísticas de este tipo de estudio. Posteriormente, se añadieron detalles sobre las condiciones del experimento y se extrajeron las señales funcionales. Las señales se limpiaron para reducir ruido y mejorar la estadística. Finalmente se compararon los resultados de los grupos de interés y se obtuvieron los resultados. El programa provee, resultados en tres formatos; mediante una matriz de correlaciones, un diagrama de correlación y una proyección anatómica con los marcadores de las regiones correlacionadas, todas ellas graduadas mediante una escala de temperaturas de frío a cálido (azules a rojos).

Tabla 6.1: Descripción Clínica y Demográfica de los participantes

	sujetos Post-Covid-19	Controles
N	14	31
Hombres(%)	14(100)	31(100)
Edad (Media[IQR]) (años)	11.1[10,12]	10.6[9,11]
Días de Hospitalización (media[IQR]) (días)	5[2,7]	Ninguno
Días que requirió Oxígeno en el Hospital (media[IQR]) (días)	5.5 [1,10]	Ninguno
Ventilación mecánica (Sí (%))	3 (21)	Ninguno
Síntomas agudos de Covid-19 (Sí (%))	4(29)	Ninguno
Tiempo desde inicio de síntomas hasta la adquisición de datos MRI (media[IQR]) (meses)	7.5 [4,15]	Ninguno

Se cargaron las imágenes Estructurales y Funcionales de cada sujeto y se les aplicó el preprocesamiento requerido. Los pasos de preprocesamiento de imágenes empleados consistieron en:

- «Realign & Unwrap» para reducir el ruido generado por movimientos involuntarios de los sujetos durante el estudio, en donde se seleccionó un umbral de movimiento del sujeto de 0.8 mm, y un umbral de movimiento angular de 0.5 grados; estos datos se conservaron como covariantes en el análisis.
- «Functional Centre» para realizar movimientos de traslación del origen para hacer coincidir las imágenes funcionales del cerebro del paciente con el de las coordenadas MNI (standard Montreal Neurological Institute).
- «Slice-Time» para realizar un ajuste temporal y así ajustar a la intensidad lumínica de los píxeles según el orden en que fue adquirida la señal (empleando los metadatos de las imágenes).
- «Outlier Detection» para eliminar datos con desplazamientos grandes.
- «Segmentation & Normalization» en las imágenes funcionales en donde se normalizan las imágenes a coordenadas MNI y se segmentan los tejidos del cerebro en materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo generando

una máscara para cada tejido; adicionalmente se segmenta la materia gris en las diferentes regiones del atlas AAL (Automated Anatomical Labeling) y en grupos de regiones pertenecientes a las distintas redes neuronales clásicas.

- «Structural Centre Translation» para hacer la traslación del origen de la imagen estructural o anatómica del cerebro del sujeto al centro de coordenadas MNI coincidiendo con el de las imágenes funcionales.
- «Structural Segmentation & Normalization» para realizar la correspondiente normalización a coordenadas MNI y segmentación de la imagen en los tres tejidos principales, pero ahora en las imágenes anatómicas.
- «Smoothing Kernel» para suavizar las imágenes empleando un Ancho de la función a la mitad del Máximo (FWHM Function Width at Half Maximum) de 8 mm.

La función hemodinámica de las distintas regiones cerebrales se analizó como sigue. Se extrajo la señal BOLD de cada región cerebral de acuerdo con la segmentación del atlas AAL y cada región de las distintas redes del estado en reposo. Se le aplicó un tratamiento de disminución de ruido («Denoising») de acuerdo con las correcciones: Efecto de reposo, efecto de pre y efecto de post. Luego se filtraron las señales manteniendo aquellas con variaciones de frecuencia dentro de 0.001 y 0.1 Hz. Después se eliminaron las tendencias lineales generales («linear detrend correction») y los picos en la señal («despiking»). Se seleccionó una sola condición para las colecciones de datos, reposo «rest», en ambas poblaciones.

A partir de este punto, se realizó un análisis de ROI a ROI en el que se compararon las funciones BOLD de las distintas regiones buscando alguna correlación temporal entre ellas. Para estas correlaciones, se eligió un umbral de significancia $p < 0.05$ corregido para comparaciones múltiples ($z = 3.89$).

El análisis se realizó sobre todas las semillas posibles, es decir las funciones hemodinámicas propias de todos las Regiones de Interés (ROI) disponibles en el

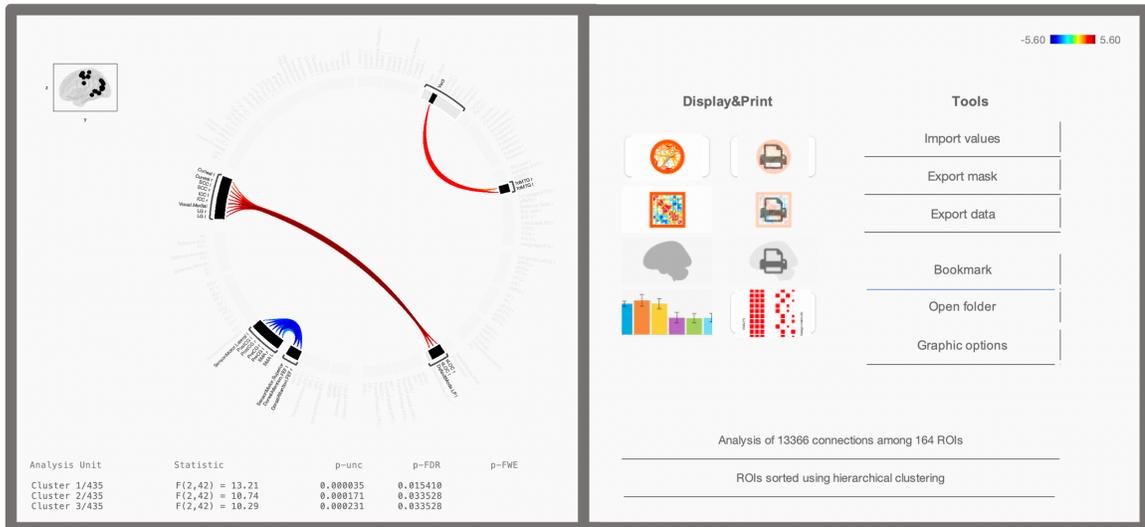


Figura 6.4: La ventana Interactiva de la herramienta CONN [35] nos permite observar los resultados del análisis. A la Izquierda se observa el conectoma correspondiente a la condición PreviosSanos>Controles. A la derecha se observan también las rutas para obtener la matriz de correlaciones temporales y la posición anatómica de los ROI significativos y su correlación en un cerebro de cristal

programa (Ver Apéndice A) y se buscaron las posibles correlaciones temporales que existen para dichas regiones. El análisis se aplicó a los dos grupos objetivo, el de 14 sujetos post-Covid-19 «Previos Sanos», y el grupo «Control». Luego se contrastó el grupo objetivo respecto a los Controles.

Finalmente, los resultados del análisis se pueden mostrar en 3 modalidades, Conectograma, Matriz de Correlación y Proyección anatómica (Fig 6.4). Las representaciones gráficas de los resultados que arroja la herramienta que empleamos se encuentran en código de colores. Los colores cálidos (rojos) representan correlaciones positivas y los colores fríos representan anticorrelaciones o correlaciones negativas. Recordando brevemente lo que se mencionó al final del capítulo 3.3, las correlaciones positivas refieren a eventos sincrónicos y las negativas refieren a eventos asincrónicos.

Resultados

EL análisis de los datos para los dos grupos mostró las correlaciones temporales existentes en cada grupo de forma individual (Figs. 7.1 y 7.2). A simple vista se aprecian algunas diferencias en las correlaciones temporales entre ambos grupos, sin embargo, no es fácil señalar todas. Por ello, el resultado de mayor utilidad resulta ser la comparación entre los grupos «PreviosSanos» y «Controles» que arrojó diferencias estadísticamente significativas, correlaciones temporales que presentan diferencias de un grupo a otro. Esto, ya fuera con correlaciones temporales positivas indicando activación simultánea o sincrónica o con correlaciones temporales negativas indicando activación asincrónica. Las regiones que mostraron claras diferencias entre la respuesta funcional de los sujetos post-Covid-19 «PreviosSanos» respecto a los «Controles» fueron muy puntuales, pueden ser divididas en 3 Clusters (o grupos) como se aprecia en la parte inferior de la Figura 6.4 al final del capítulo anterior.

Entre las regiones que podemos observar tenemos algunas como el Giro Lingual (LG), la Corteza Intra- y Supra- Calcarina (ICC y SCC), el Área Motriz o Motora Suplementaria (SMA), los Giros Pre- y Post-Centrales (PreCG y PostCG) entre

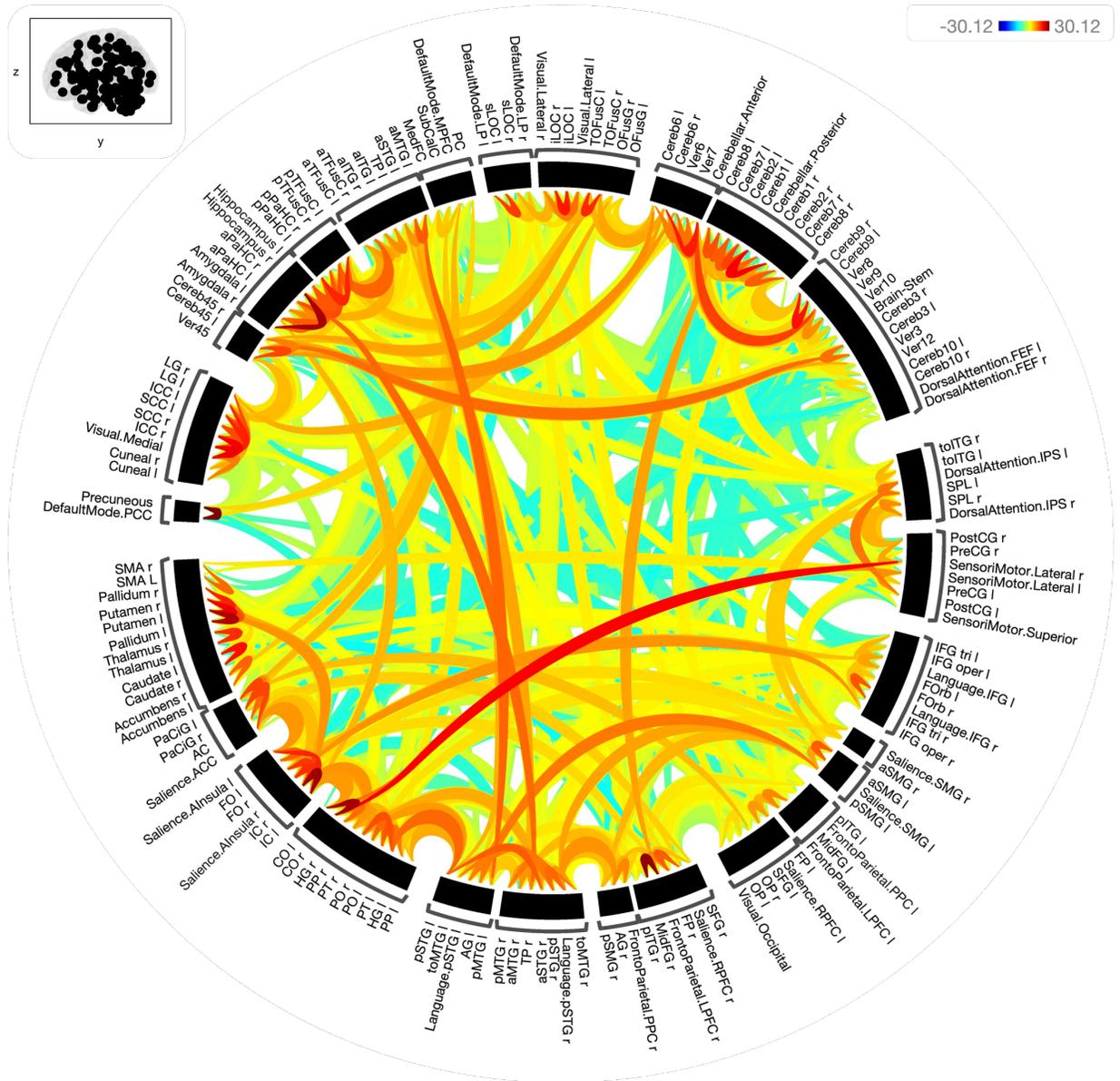


Figura 7.2: Conectograma del grupo «Previos Sanos». Podemos observar numerosas líneas de correlación temporal entre las regiones seleccionadas para el análisis. El código de color que muestra la significancia de su correlación está graduado según su estadístico z con umbral en $z=3.89$.

Tabla 7.1: Detalles de los Clusters involucrados en el análisis funcional como se observaron en la parte inferior de la Figura 6.4

Cluster	Valor-pFDR	Regiones en el Cluster		Diferencia PreviosSanos>Controles
		Red/Región:	Asociadas con:	
1	0.015	Visual.Medial Cuneal l Cuneal r SCC l SCC r ICC l ICC r LG r LG l	Default Mode.LP l sLOC l sLOC r	Positiva
2	0.034	SensoriMotor.Superior DorsalAttention.FEF l DorsalAttention FEF r	SensoriMotor.Lateral l PostCG l Post CG r PreCG r PreCG l SMA r SMA L	Negativa
3	0.034	toMTG l toMTG r	Ver3	Positiva

otros. También podemos observar actividad en diferentes redes de trabajo neuronal como la Red de modo Predeterminado en la Región Lateral Parietal Izquierda (DefaultMode.LP l), la red Visual Medial (VisualMedial), Sensoriomotora Superior (SensoriMotor.Superior), entre otras. Los detalles de los 3 clústers se muestran en la Tabla 7.1. En dicha tabla se desglosan datos como los valores de su estadístico pFDR los nombres extendidos de las abreviaciones allí presentadas se discutirán más adelante en el siguiente capítulo.

Así mismo, se ofrece apoyo visual sobre estos resultados de la diferencia entre los dos grupos «Previos Sanos» > «Controles» con el Conectograma de la Figura 7.3 que muestra un diagrama de correlación entre las diferentes regiones que mostraron diferencias significativas, también en la Matriz de Correlaciones de la Figura 7.4 que toma como entrada para cada fila y columna las mismas regiones que hemos mencionando y finalmente una proyección de las Regiones de Interés en la Figura 7.5 sobre un cerebro de cristal visto desde tres posiciones distintas.

Las implicaciones de estos resultados tienen que ver con las funciones asociadas a las regiones involucradas, esto se abordará en el Capítulo Siguiente.

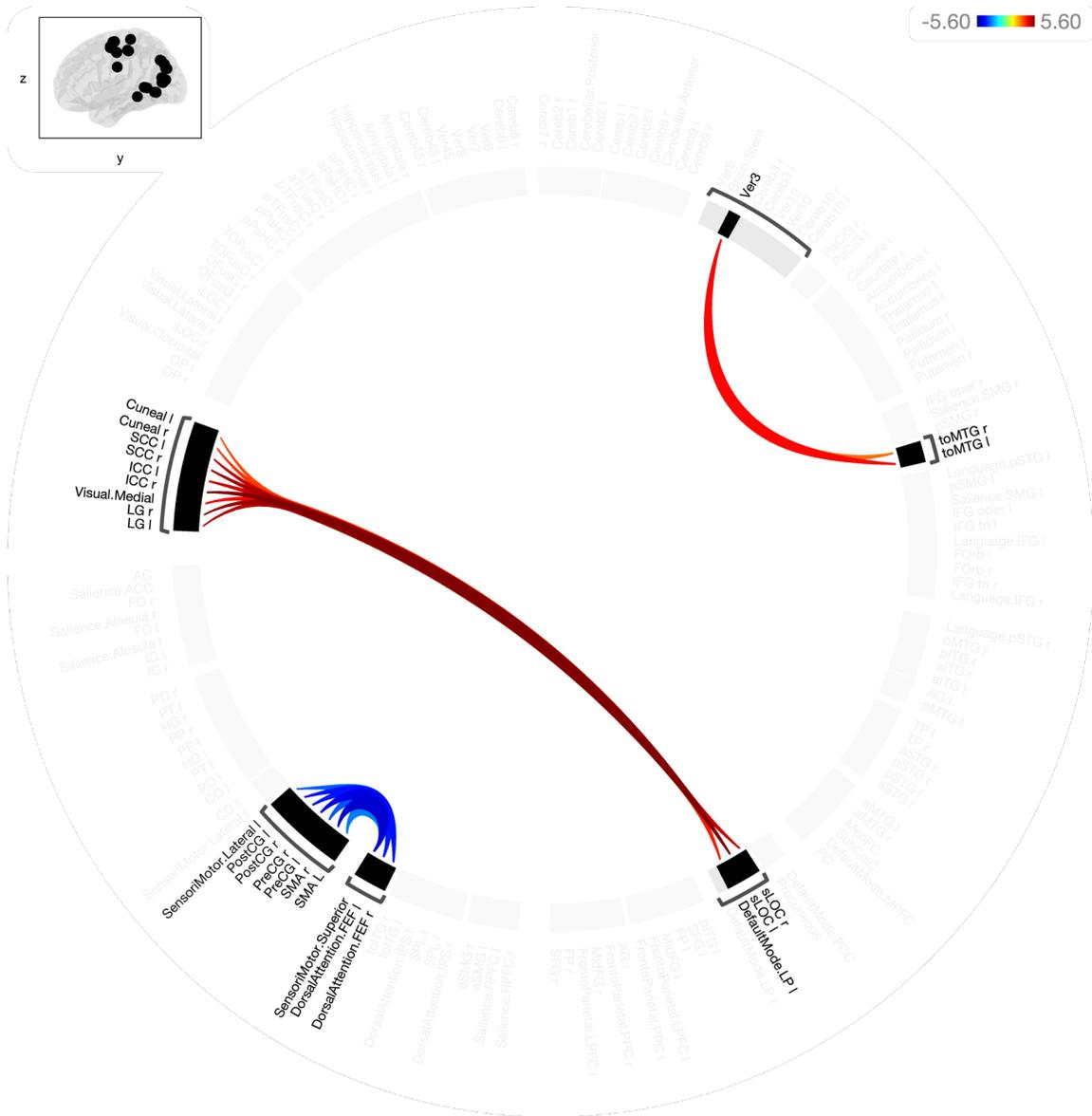


Figura 7.3: Conectograma de comparación entre grupos «Previos Sanos» > «Controles». Podemos observar pocas líneas de correlación temporal entre las regiones seleccionadas para el análisis. El código de color muestra la significancia de su correlación que está graduado según su estadístico z con umbral en $z=3.89$, y su color corresponde a la naturaleza de su correlación; colores fríos (Azules) para correlación negativa, anticorrelación o correlación asincrónica y colores cálidos(Rojos) para las correlaciones positivas o sincrónicas.

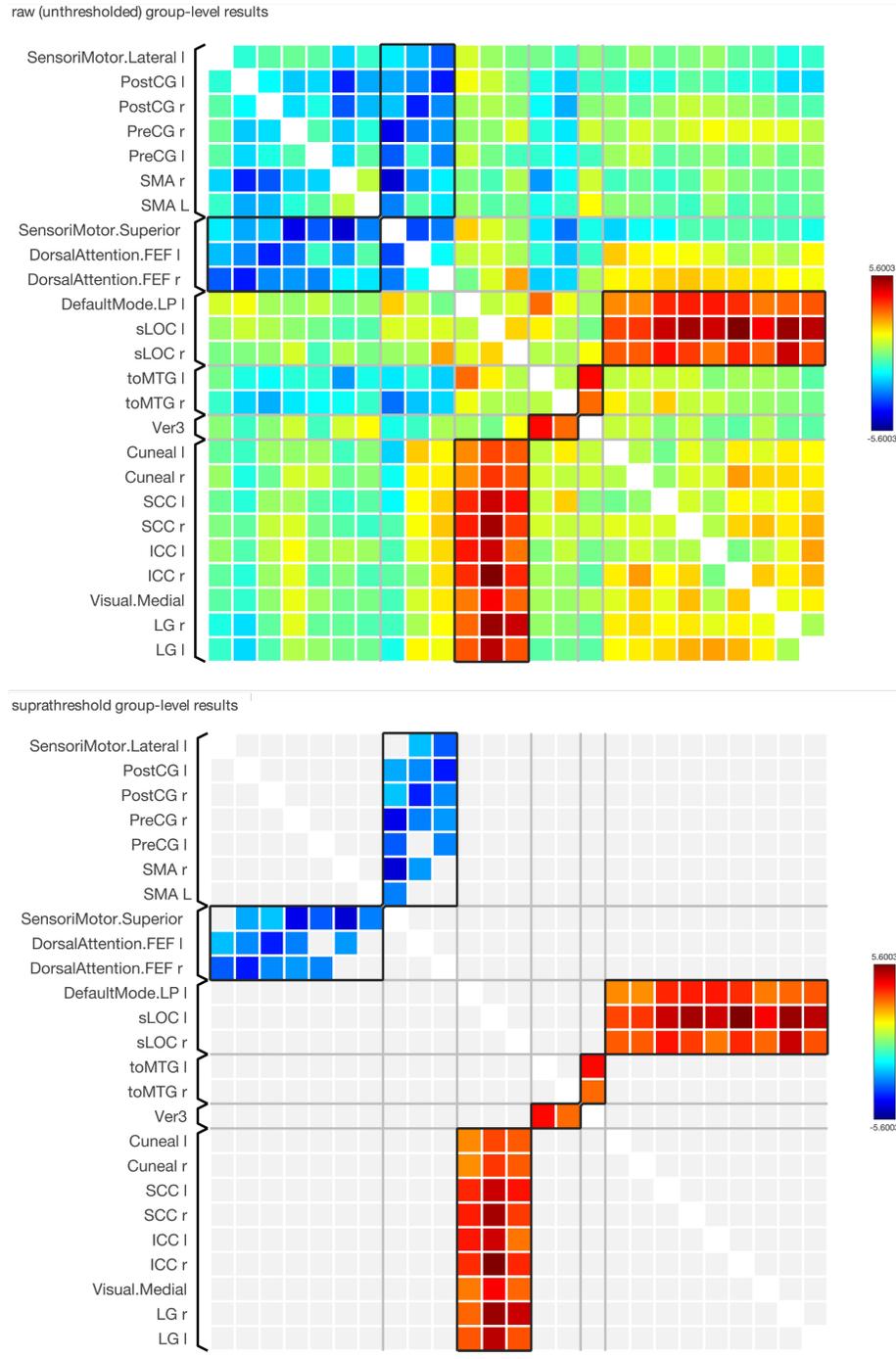


Figura 7.4: Matriz de correlaciones temporales en los ROI que mostraron significancia estadística en el análisis entre los grupos «Previos sanos» > «Controles». El código de color que muestra la significancia de su correlación está graduado según su estadístico z. La imagen superior corresponde a la matriz de correlaciones sin corte estadístico y la imagen inferior corresponde a la matriz de correlaciones con umbral en $z=3.89$. Los colores cálidos (Rojos) corresponden a Correlación positiva o sincrónica, mientras que la escala de colores fríos (Azules) corresponden a correlación negativa o asincrónica.

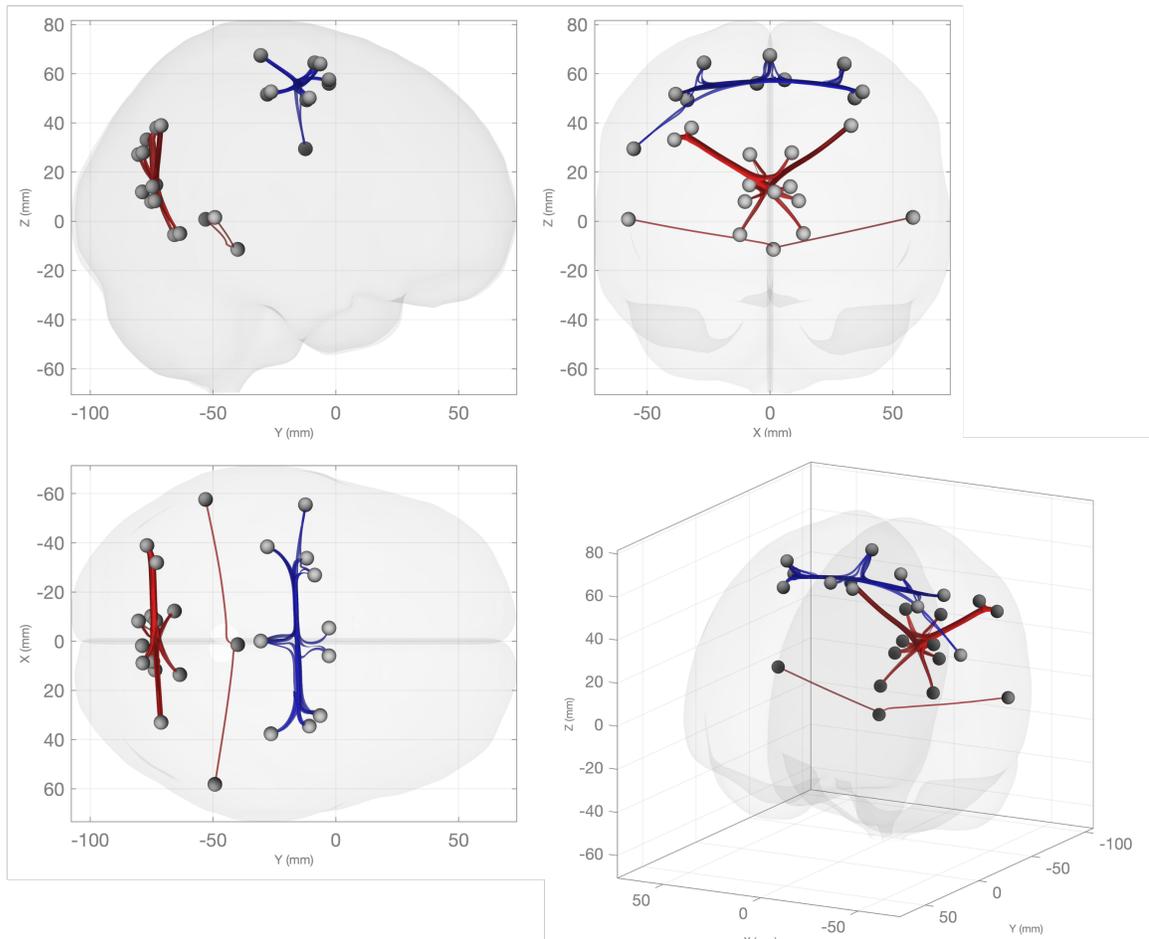


Figura 7.5: Proyección anatómica en un cerebro de cristal de los ROI que mostraron correlación estadísticamente significativa en la comparación «Previos Sanos» > «Controles». Las esferas que marcan los ROI corresponden a su centro de masa en coordenadas MNI. Las líneas que los conectan denotan el tipo de correlación que presentan. El color rojo corresponde a Correlación positiva o sincrónica, mientras que el color azul corresponde a correlación negativa o asincrónica.

Discusión

Los resultados obtenidos son muy concisos. Tenemos que los sujetos «Previosanos» sí mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los «Controles», indicando mayor correlación temporal entre grupos o clusters de regiones de interés (ROIs) que involucran a la Red de Modo Predeterminado en la región Lateral Parietal Izquierda (DefaultMode.LP l) y la Red Visual Medial (VisualMedial), así como mayor anticorrelación entre clusters que involucran a las redes Sensoriomotora Superior (SensoriMotor.Superior) y Atención Dorsal de los Campos Oculares Frontales Izquierdo y Derecho (DorsalAttention.FEF l & r) y la red Sensoriomotora Lateral Izquierda (SensoriMotor.Lateral l). De tal forma que nos permiten hacer una discusión detallada de las regiones que resultaron involucradas en las diferencias significativas al comparar estos grupos.

8.1 Discusión sobre el primer bloque

Iniciando un análisis por bloques, la Tabla 8.1 detalla las funciones asociadas a las regiones en el primer bloque (Figuras 8.1 8.2) de ROIs que mostraron corre-

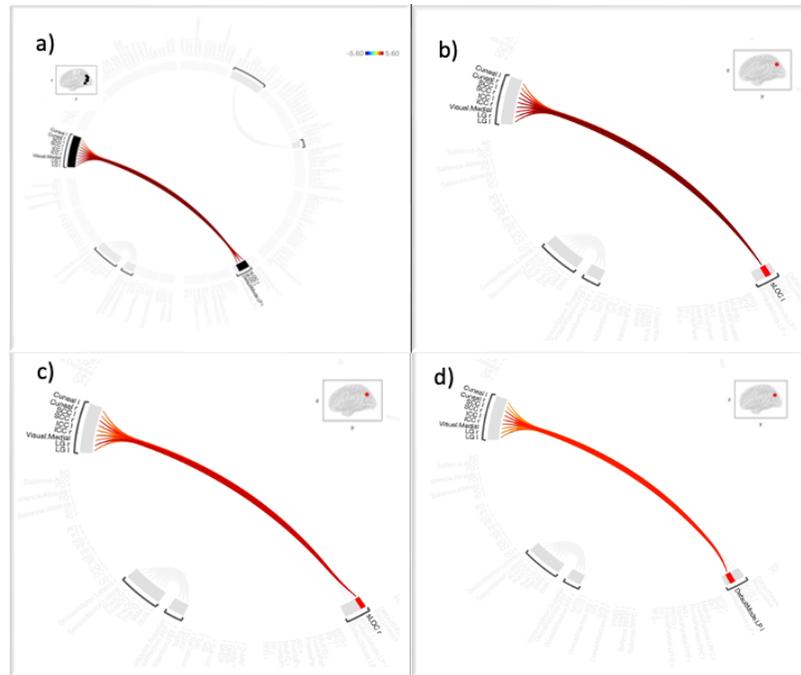


Figura 8.1: a) Conectograma de regiones con correlaciones temporales significativamente distintas del primer cluster, b) Acercamiento a las conexiones de la Corteza Occipital Lateral, división superior, Izquierda (sLOC l) y c) Derecha (sLOC r), d) Acercamiento a las conexiones creadas por la Red de Modo Predeterminado de la región Lateral Parietal (DefaultMode.LP l).

lación temporal significativamente distinta entre los grupos de estudio (Contraste PreviosSanos>Controles). Las correlaciones que observamos aquí están asociadas al procesamiento visual, reconocimiento de la forma de los objetos, distinción entre objetos en movimiento y estáticos, recopilación espacial, etc. a demás de estar bilateralizado (Figuras 8.1 b) y c)), es decir que vemos el mismo comportamiento hacia ambos hemisferios cerebrales que involucra a ambos ojos. También tenemos (Figura 8.1 d)) correlación con la Red de Modo Predeterminado de la región Lateral Parietal, la que se encarga de procesos introspectivos de recuperación de memoria episódica. Esto pudiera ser interpretado como que los niños que tuvieron un grado agudo de Covid-19 están presentando mayor coherencia temporal al activar áreas asociadas al mecanismo visual y la red de modo predeterminado característica del estado de reposo o anti-activación, es decir que su mecanismo visual está mayormente conectado funcionalmente con el proceso de descanso e introspección comparado con los chicos que no tuvieron Covid-19.

Tabla 8.1: Cluster 1: Primer cluster que mostró diferencias estadísticamente significativas. ($p - FDR = 0.015410$) Tabla que describe las asociaciones funcionales del primer grupo de ROIs con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Post-Covid-19 y el grupo Control.

Abreviación	Zona/ Red	Función Asociada
Visual Medial	Red Visual Medial	Red Neuronal asociada al procesamiento visual centrado en la región medial que se especializa en el procesamiento de información acerca de objetos estáticos y en movimiento.[38]
Cuneal	Cuneal	Participa en el procesamiento visual básico. Aquí se dan las primeras respuestas a estímulos visuales en las regiones superiores (contralaterales) del campo visual, antes extender la respuesta funcional a otras regiones de procesamiento visual. [39]
SCC	Corteza Supracalcarina	Procesamiento de estímulos visuales, recopilación espacial.[40] [41] [42]
ICC	Corteza Intracalcarina	Procesamiento de estímulos visuales, asociación a significado. [43] [44]
LG	Giro Lingual	Forma parte de la corteza visual primaria que, junto con el sulco calcarino, tiene una perfecta representación retinotópica de todo el campo visual. La parte inferior del Giro lingual es parte de la Corteza visual asociativa que ayuda a interpretar lo que se ve. [Bogousslavsky1987]
DefaultMode.LP	Red de Modo Predeterminado de la región Lateral Parietal	Está relacionada con procesos de introspección, autorreferencia y funciones cognitivas internas. También a la recuperación de la memoria episódica.[45] [Sestieri2011] [46]
sLOC	Corteza Occipital Lateral, división superior	Procesamiento visual, reconocimiento de formas [47]

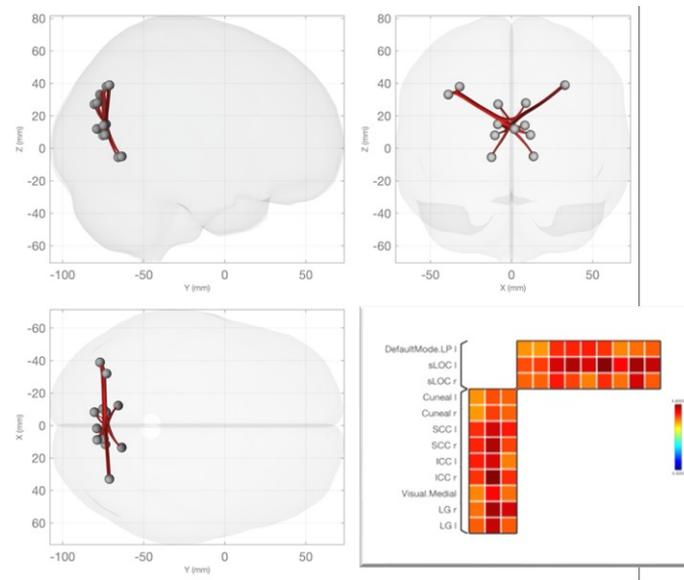


Figura 8.2: Proyección anatómica del primer bloque con representación de las posiciones del centro de masa de cada ROI en coordenadas MNI y sus respectivas líneas que representan sus correlaciones temporales, todas positivas. En la parte inferior derecha se observa la Matriz de correlaciones asociada con los nombres de cada ROI; los colores cálidos en términos del estadístico z asociado a la correlación de cada par de ROI's.

8.2 Discusión sobre el segundo bloque

Para el segundo bloque de regiones con diferencias estadísticamente significativas (Figuras 8.3 y 8.4) podemos observar activación de anticorrelación temporal en regiones asociadas a actividades motoras y sensoriales. Vemos anticorrelación temporal de la Red Sensoriomotora Superior, asociada a la integración de movimientos intencionales (Véase Tabla 8.2) con regiones encargadas de procesamiento de sensaciones en el cuerpo, así como planeación, ejecución y coordinación de movimientos; este patrón, a demás, está bilateralizado (Figura 8.3 **b**), es decir que involucra a ambos hemisferios y con ello a ambos lados del cuerpo. Las Figuras 8.3 **c**) y **d**) muestran anticorrelación entre la Red de Atención Dorsal del campo ocular frontal, encargado de la orientación voluntaria de atención visioespacial, con regiones, nuevamente asociadas al procesamiento de sensaciones, coordinación y ejecución de movimientos, nuevamente con respuesta bilateralizada. En estas mismas imágenes apreciamos la anticorrelación de esta red (DorsalAttention.FEF l&r)

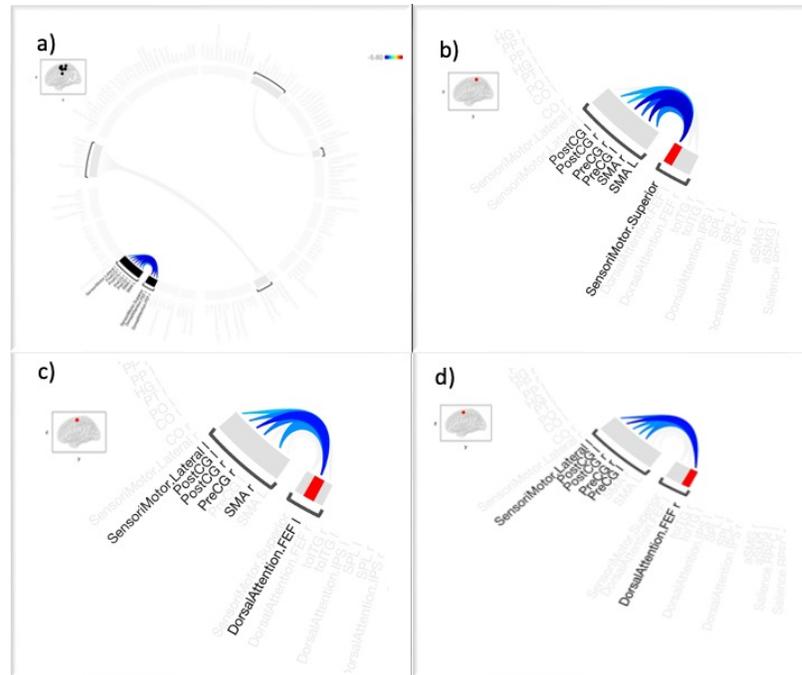


Figura 8.3: a) Conectoma de regiones con correlaciones temporales significativamente distintas del segundo cluster, b) Acercamiento a las conexiones de la Red Sensoriomotora superior (SensoriMotor.Superior), c) Acercamiento a las conexiones de la Red de Atención Dorsal, Campo Ocular Frontal, Izquierda (DorsalAttention.FEF l), y d) Derecha (DorsalAttention.FEF r).

con la red Sensoriomotora lateral izquierda que se encarga de la planeación de movimientos complejos, lateralizada hacia el hemisferio izquierdo que involucra lo que ocurre del lado derecho del cuerpo.

8.3 Discusión sobre el tercer bloque

El tercer bloque de Regiones con diferencias estadísticamente significativas (Figuras 8.5 y 8.6) involucra a la región de la Vermis (Vermis 3) por donde atraviesan los estímulos sensoriomotores que llegan de la espina dorsal y al Giro Temporal Medial de la parte temporo-occipital que se encarga de funciones cognitivas de alto nivel visual como reconocimiento facial, lenguaje corporal, lenguaje y cálculo de distancias (Tabla 8.3). De acuerdo al patrón correlacional que se está presentando, esto podría indicar que probablemente los sujetos post-Covid-19 tienen mayor

Tabla 8.2: Cluster 2: Segundo cluster de diferencias estadísticamente significativas. ($p - FDR = 0.033528$) Tabla que describe las asociaciones funcionales del segundo grupo de ROIs con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Post-Covid-19 y el grupo Control.

Abreviación	Zona/ Red	Función Asociada
SensoriMotor. Lateral	Red Sensoriomotora lateral	Red Neuronal asociada a la planeación de movimientos complejos. [48]
Sensorimotor. Superior	Red Sensoriomotora superior	Procesamiento de información sensorial y motora de alto nivel. Integración de movimientos intencionales [49]
DorsalAttention. FEF	Red de atención dorsal, Campo Ocular Frontal	Orientación voluntaria de atención visoespacial y la focalización cognitiva [50] [51] [52].
PostCG	Giro Postcentral	Corteza somatosensorial primaria, recepción y procesamiento de sensaciones del cuerpo. Discriminación de tacto, presión, vibración. Monitoreo de la temperatura corporal, dolor, comezón y picazón.[48]
PreCG	Giro Precentral	Controla la regulación, ejecución y coordinación de los movimientos en el lado opuesto del cuerpo. [48]
SMA	Área motora suplementaria	Planeación y coordinación de movimientos complejos, como la coordinación de movimientos a dos manos. [48]

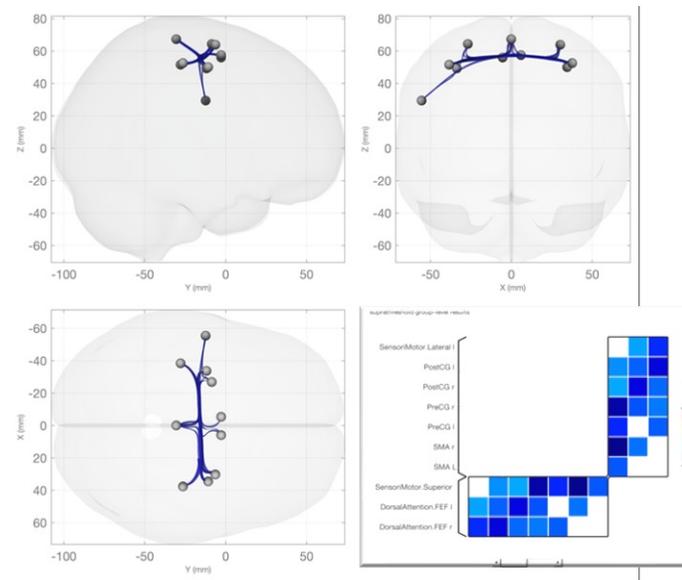


Figura 8.4: Proyección anatómica del segundo bloque con representación del centro de masa de los ROI's involucrados en coordenadas MNI con las líneas que representan su correlación temporal en azul al ser todas correlaciones asincrónicas, o negativas. En la esquina inferior derecha se aprecia la Matriz de correlaciones correspondiente a este bloque representando en escala de azules la correlación de cada par de ROI's en términos de su estadístico z.

coherencia temporal al activar funciones asociadas al mecanismo procesamiento visual de alto nivel y del mecanismo sensoriomotor autónomo.

Recordemos que las respuestas temporalmente correlacionadas son aquellas que presentan el mismo patrón de respuesta hemodinámica al mismo tiempo, mientras que las respuestas temporalmente anticorrelacionadas son aquellas que tienen el mismo patrón de respuesta hemodinámica, pero a destiempo, es decir, una seguida de la otra. Dado que este análisis fue sólo correlacional, y no de causalidad no es posible en el caso de las respuestas anticorrelacionadas determinar el orden en el que la respuesta hemodinámica de presentó en los distintos ROIs. Sin embargo, es natural pensar de las correlaciones observadas en el bloque 2, que la integración, así como la planeación de los movimientos precede a su ejecución y que la recepción de sensaciones precede a su interpretación.

En cualquier caso los resultados aquí presentados pudieran estar indicando que los sujetos pediátricos que presentaron un cuadro agudo de Covid-19 provocado

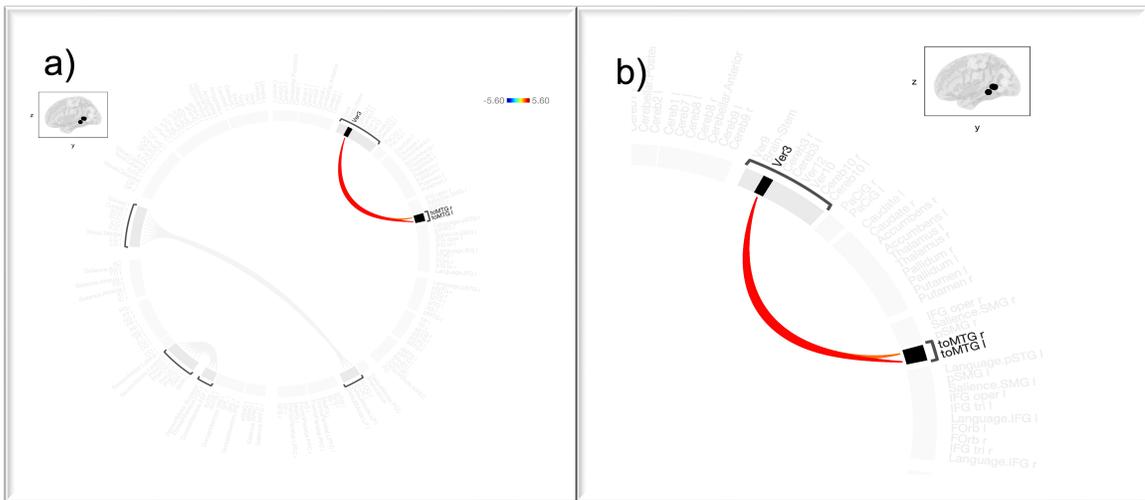


Figura 8.5: a) Conectograma de regiones con correlaciones temporales significativamente distintas del tercer cluster, b) Acercamiento a las conexión entre la tercer región de la Vermis (Vermis 3) y la región temporo-occipital del Giro Temporal Medial (de los hemisferios izquierdo y derecho) (to-MTG l & r)

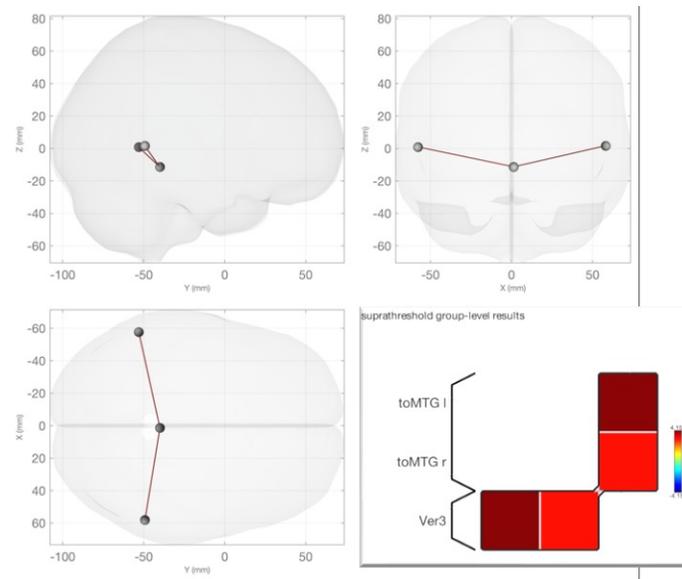


Figura 8.6: Proyección anatómica del tercer bloque indicando el centro de masa de cada ROI involucrado en coordenadas MNI con las líneas que representan su correlación temporal, es este caso en rojo al se correlaciones positivas o sincrónicas. En la esquina inferior derecha se aprecia la Matriz de correlaciones correspondiente a este bloque representando en escala de rojos la significancia de la correlación entre los ROI's de acuerdo a su estadístico z.

Tabla 8.3: Tabla que describe las asociaciones funcionales del tercer grupo de ROIs con diferencias significativas entre el grupo «Post-Covid-19» y el grupo «control».

Cluster 3: Tercer Cluster de diferencias estadísticamente significativas. ($p - FDR = 0.033528$)

Abreviación	Zona/ Red	Función Asociada
Ver3	Vermis 3	Mecanismo sensoriomotor autónomo, incluida la coordinación motora, el equilibrio, la temporalización, el aprendizaje motor y posiblemente incluso en aspectos emocionales y cognitivos. [48]
to-MTG	Giro Temporal Medial, parte temporo-occipital	Funciones cognitivas de alto nivel, procesamiento visual como el reconocimiento facial de caras conocidas, lenguaje, lenguaje corporal, calculo de distancias. [48]

por Sars-Cov-2 tienen un mayor consumo energético al desarrollar tareas asociadas a mecanismos de procesamiento visual, sensoriomotor y de lenguaje comparados con los sujetos que no sufrieron esta patología.

A nivel de sintomatología pudiéramos estar pensando que a estos sujetos les cuesta un poco más desarrollar tareas asociadas a estos mecanismos. Sin embargo, no se han desarrollado pruebas enfocadas en la búsqueda de estos síntomas en estos sujetos, por lo que no contamos con una confirmación empírica.

Finalmente, cabe mencionar que en discusiones con médicos neurólogos a cerca de estos resultados, hay una expectativa de fugacidad de estos síntomas en estos sujetos, ya que los sujetos pediátricos tienen una capacidad de recuperación más alta que los adultos, por lo que, de presentarse sintomatología asociada a estas diferencias funcionales, esta no deberían durar mucho tiempo y probablemente no sería muy marcada, haciéndola difícil de caracterizar al ser fácilmente confundible con sintomatología asociada a trastornos del desarrollo como el TDA/TDH donde también se observa que los sujetos les cuesta mas trabajo desarrollar tareas de

atención, coordinación, entre otros. [53]

Conclusión

Los resultados obtenidos indican que la técnica empleada (rs-fMRI) arroja resultados coherentes a las observaciones hechas en otras poblaciones de estudio (población adulta), por lo que sugiere que es adecuada para el tipo de problema que se abordó en el que se sospechaba de impactos a nivel de funcionalidad cerebral. Recordando que se debe seleccionar a la población de estudio con criterios razonables.

Por otro lado, las diferencias funcionales encontradas entre los grupos «PreviosSanos» y «Controles», se observó que hay una gran participación de regiones asociadas a procesos visuales(Cluster 1), motores(Cluster 2) y, en menor medida, a procesos de alto nivel visual cognitivo como el reconocimiento facial, lenguaje y calculo de profundidades en el reconocimiento del entorno (Cluster 3). Esto sugiere que existen ciertas modificaciones en la facilidad con la que los sujetos pueden desarrollar tareas asociadas a estas áreas tras la infección, lo que podría estar en concordancia con reportes de COVID Largo. Sin embargo, se desconoce de forma empírica las implicaciones médicas de estos resultados, por lo que se insta a realizar pruebas presenciales pertinentes en busca de indicios sintomatológicos en los

sujetos.

En cuanto a cuál es el impacto del Covid-19, como enfermedad, a nivel de funcionalidad cerebral en sujetos pediátricos a largo plazo, tendremos que observar la evolución de la reacción inmune tras las campañas de inmunización que se llevaron a cabo durante la segunda mitad del año 2022, factores de adaptación inmunológica y procesos de inmunización tras el contagio, así como la aparición de nuevas variantes. En este sentido, muchos escenarios son posibles, por un lado, puede ser que algún rango de afectaciones neuronales se vuelva más claro en el futuro o en el otro extremo, podría llegar a desaparecer tal afectación.

Finalmente, durante el proceso de surgimiento del nuevo virus y la impredecible respuesta inmune que se podía presentar, estudios como éste sirven como registro de qué nos pasó como humanidad durante éste proceso, y, a partir de aquí, hacer un seguimiento de cómo vamos avanzando con el fin de aprender a desarrollar estrategias para recuperar el desarrollo fluido de las actividades humanas en lo que se bautizó como «nueva normalidad».

Perspectivas

Como en toda investigación, al excavar un poco en la búsqueda de respuestas y encontrarlas, siempre se encuentran cofres con nuevas interrogantes.

La primera pregunta obvia que se puede plantear es si ¿existen síntomas bien marcados que dejen ver cuáles son las secuelas Post-Covid-19 en sujetos pediátricos?. Para responder ésta pregunta se deben diseñar algunas pruebas diagnósticas empíricas que estén bien reguladas para cumplir con estándares éticos y deben ser adecuadas para producir resultados confiables, por lo menos en la población que se estudió, pero idealmente en una población de estudio más amplia. También el seguimiento de las alteraciones funcionales y sus implicaciones a lo largo de las diferentes variantes del virus permitirá ver si existe un rango de afectaciones bien definidas o si este virus no tendrá impacto alguno la actividad neuronal.

La segunda pregunta podría ser ¿se está reforzando la idea de COVID Largo en sujetos Pediátricos?. Las pruebas funcionales presentadas sugieren que sí podría hablarse de COVID Largo en estos sujetos, pero se necesita hacer una búsqueda sintomatológica, para conocer si el impacto de estas alteraciones funcionales, a nivel clínico, es significativo o no.

Por otro lado, se propone que los sujetos pediátricos Post-Covid-19 se recuperarán rápidamente. Para comprobar esta propuesta, habrá de realizarse una llamada de seguimiento a los sujetos que formaron parte del grupo final de esta primera prueba funcional. Este proceso se encuentra en curso.

Existen también otras formas de abordar el problema que nos planteamos. En particular, también se hizo un análisis comparativo por región y red específica (definiendo respuestas hemodinámicas limitando las regiones) entre ambas poblaciones. Se encontraron diferencias empleando las semillas de 12 redes neuronales y 54 regiones de atlas. Entre ellas predominaron las redes de procesamiento visual y sensoriomotor como ya se esperaba, pero, además se encontraron numerosas diferencias en redes de lenguaje, en concordancia con la conclusión devenida de la discusión del tercer cluster de los resultados mostrados. De cualquier forma, esos nuevos resultados no se incluyeron en la presente tesis pues éstos no han sido discutidos con los médicos que apoyaron esta investigación, así que quedan pendientes para un futuro desarrollo.

Finalmente, la información que se obtuvo en esta investigación es relevante para considerar desarrollar planes de seguimiento y tratamiento en pacientes pediátricos Post-Covid-19, por lo que se está buscando la publicación de un artículo en el que se den a conocer estos resultados (Ver Apéndice C). Aunque aún no se ha conseguido la publicación de dicho artículo, sí se han hecho esfuerzos de difusión en Congresos y Seminarios con colegas de las áreas afines. Durante el año 2022 se participó en 5 congresos (1 nacional y 4 internacionales, con la publicación de una memoria en extenso, también se dieron charlas en 2 seminarios (1 nacional y otro internacional) (Ver Apéndices B).

Bibliografía

- [1] Organización Mundial de la Salud. *Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19*. Ene. de 2021. URL: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.
- [2] Eve Garrigues y col. *Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19*. Dic. de 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
- [3] Ali A. Asadi-Pooya y col. «Long COVID syndrome-associated brain fog». En: *Journal of Medical Virology* 94 (3 mar. de 2022), págs. 979-984. ISSN: 10969071. DOI: 10.1002/jmv.27404.
- [4] J S Damoiseaux y col. *Consistent resting-state networks across healthy subjects*. 2006. URL: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0601417103.
- [5] E M. Purcell, H C. Torrey y R V. Pound. «Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid». En: *Phys. Rev.* 69 (nov. de 1945), págs. 37-8. DOI: 10.1103/PhysRev.69.37.
- [6] F. Bloch, W. W. Hansen y Martin Packard. «Nuclear Induction». En: *Phys. Rev.* 69 (3-4 feb. de 1946), págs. 127-127. DOI: 10.1103/PhysRev.69.127. URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.69.127>.
- [7] R. Robinett y R.W. Robinett. *Quantum Mechanics: Classical Results, Modern Systems, and Visualized Examples*. OUP Oxford, 2006. ISBN: 9780198530978. URL: <https://books.google.com.mx/books?id=iX8SDAAAQBAJ>.

-
- [8] C. Cohen-Tannoudji y col. *Quantum Mechanics*. A Wiley interscience publication v. 2. Wiley, 1977. ISBN: 9780471164357. URL: <https://books.google.com.mx/books?id=CnkfAQAAAMAJ>.
- [9] E.M. Haacke y col. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley, 1999. ISBN: 9780471351283. URL: <https://books.google.com.mx/books?id=Bn0vQgAACAAJ>.
- [10] Richard Bitar y col. «MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask». En: *RadioGraphics* 26.2 (2006), págs. 513-537. ISSN: 0271-5333. DOI: 10.1148/rg.262055063. URL: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.262055063>.
- [11] P Jezzard y S Clare. «Principles of nuclear magnetic resonance and MRI». En: *Functional MRI: An introduction to methods* (2001), págs. 67-93. ISSN: 10531807. DOI: 10.1002/jmri.10284.
- [12] E L Hahn. *Spinechoes*. 1950.
- [13] A. N. Garroway, P. K. Grannell y P. Mansfield. «Image formation in NMR by a selective irradiative process». En: *Journal of Physics C: Solid State Physics* 7.24 (1974). ISSN: 00223719. DOI: 10.1088/0022-3719/7/24/006.
- [14] NobelPrize.org. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003*. Jun. de 2023. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2003/summary/>.
- [15] P. Mansfield y A. A. Maudsley. «Medical imaging by NMR». En: *British Journal of Radiology* 50.591 (1977), págs. 188-194. ISSN: 00071285. DOI: 10.1259/0007-1285-50-591-188.
- [16] ELSTER LLC 2023 AD Elster. *X- and Y-Gradients: How do you make x- and y-direction gradients?* 2023. URL: <https://mriquestions.com/x--and-y--gradients.html>.
- [17] Kristen Coyne. *MRI: A Guided Tour*. 2023. URL: <https://nationalmaglab.org/magnet-academy/read-science-stories/science-simplified/mri-a-guided-tour/>.
-

- [18] Joy Hirsch. *BOLD fMRI*. 2010, págs. 513-543. DOI: 10.1007/978-1-4419-1329-6. arXiv: arXiv:1011.1669v3. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1329-6>.
- [19] S Ogawa y col. «Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields.» En: *Magnetic Resonance in Medicine* 14.1 (1990), págs. 68-78. ISSN: 0740-3194. DOI: 10.1002/mrm.1910140108. URL: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=2161986&retmode=ref&cmd=prlinks%5C%5Cnpapers3://publication/doi/10.1002/mrm.1910140108>.
- [20] S Ogawa y col. «Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.» En: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87.24 (1990), págs. 9868-72. ISSN: 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.87.24.9868. arXiv: NIHMS150003. URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=55275&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [21] Bharat Biswal y col. «Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI». En: *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (4 oct. de 1995), págs. 537-541. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>.
- [22] J. Bijsterbosch y C. Beckmann. *An Introduction to Resting State FMRI Functional Connectivity*. Oxford neuroimaging primers. Oxford University Press, 2017. ISBN: 9780198808220. URL: <https://books.google.com.mx/books?id=JDwkDwAAQBAJ>.
- [23] Claudia Carvalho-Schneider y col. «Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset». En: *Clinical Microbiology and Infection* 27 (2 feb. de 2021), págs. 258-263. ISSN: 14690691. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.

- [24] Fernanda Crunfli y col. «Morphological, cellular and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients». En: (2020). DOI: 10.1101/2020.10.09.20207464. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464>.
- [25] Gwenaëlle Douaud y col. «Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank.» En: *medRxiv : the preprint server for health sciences* (jun. de 2021). DOI: 10.1101/2021.06.11.21258690. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34189535><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8240690>.
- [26] Geidy E Serrano y col. «Mapping of SARS-CoV-2 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease.» En: *medRxiv : the preprint server for health sciences* (feb. de 2021). DOI: 10.1101/2021.02.15.21251511. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33619496><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7899461>.
- [27] Danilo Buonsenso y col. «Preliminary evidence on long COVID in children». En: *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 110 (7 jul. de 2021), págs. 2208-2211. ISSN: 16512227. DOI: 10.1111/apa.15870.
- [28] Michelle Roth-Cline y col. «Ethical considerations in conducting pediatric research». En: *Handbook of Experimental Pharmacology* 205 (2011), págs. 219-244. ISSN: 01712004. DOI: 10.1007/978-3-642-20195-0_11.
- [29] Sophie Uyoga y col. «Sickle cell anaemia and severe Plasmodium falciparum malaria: a secondary analysis of the Transfusion and Treatment of African Children Trial (TRACT)». En: *The Lancet Child and Adolescent Health* 6 (9 sep. de 2022), págs. 606-613. ISSN: 23524642. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00153-5.
- [30] Carl A Pierce, Kevan C Herold y Betsy C Herold. «Why is COVID-19 generally milder in children?» En: *Science* 377 (6611 sep. de 2022), pág. 1145. DOI: DOI: 10.1126/science.ade1675. URL: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.ade1675>.

- [31] Carl A Pierce y col. *Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients*. 2020, pág. 5487. URL: <https://www.science.org>.
- [32] José Carlos Oliva López. *Vacuna contra el coronavirus para niños de 5 a 11 años en Ciudad de México: sedes, fechas y registro*. Jun. de 2022. URL: https://elpais-com.cdn.ampproject.org/v/s/elpais.com/mexico/2022-06-28/vacuna-contra-el-coronavirus-para-ninos-de-5-a-11-anos-en-ciudad-de-mexico-sedes-fechas-y-registro.html?amp_gsa=1&_js_v=a9&outputType=amp&usqp=mq331AQIUAKwASCAAgM%3D#amp_tf=De%20%251%24s&aoh=16876328677016&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&share=https%3A%2F%2Felpais.com%2Fmexico%2F2022-06-28%2Fvacuna-contra-el-coronavirus-para-ninos-de-5-a-11-anos-en-ciudad-de-mexico-sedes-fechas-y-registro.html.
- [33] Salud: Secretaría de salud. *Calendario de Vacunación*. 2022. URL: <https://vacunacovid.gob.mx/calendario-vacunacion/>.
- [34] Markus Barth y col. «Simultaneous multislice (SMS) imaging techniques». En: *Magnetic Resonance in Medicine* 75 (1 ene. de 2016), págs. 63-81. ISSN: 15222594. DOI: 10.1002/mrm.25897.
- [35] S. Whitfield-Gabrieli y A. Nieto-Castanon. *Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks*. *Brain Connectivity*. 2012. DOI: 10.1089/brain.2012.0073.
- [36] W.D. Penny y col. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Elsevier Science, 2011. ISBN: 9780080466507. URL: https://books.google.com.mx/books?id=G%5C_qdEsD1kp0C.
- [37] MATLAB. *version 9.11.0.1751886 (R2021b)*. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2021.
- [38] Jonathan J. Nassi y Edward M. Callaway. «Parallel processing strategies of the primate visual system». En: *Nature Reviews Neuroscience* 10 (5 mayo de 2009), págs. 360-372. ISSN: 1471003X. DOI: 10.1038/nrn2619.

- [39] Simo Vanni y col. *Coinciding early activation of the human primary visual cortex and anteromedial cuneus*. 2000. URL: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.041600898.
- [40] Benjamin J. Osborne, Grant T. Liu y Nancy J. Newman. «Cranial Nerve II and Afferent Visual Pathways». En: *Textbook of Clinical Neurology: Third Edition* (ene. de 2007), págs. 113-132. DOI: 10.1016/B978-141603618-0.10008-6.
- [41] R.S. Swenson y A.T. Gullledge. «The Cerebral Cortex». En: *Conn's Translational Neuroscience* (ene. de 2017), págs. 263-288. DOI: 10.1016/B978-0-12-802381-5.00021-X. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012802381500021X>.
- [42] David F. Cechetto y Jane C. Topolovec. «Cerebral Cortex». En: *Encyclopedia of the Human Brain* (ene. de 2002), págs. 663-679. DOI: 10.1016/B0-12-227210-2/00087-X.
- [43] Yuko Nakamura y col. «The Association Between Amygdala Subfield-Related Functional Connectivity and Stigma Reduction 12 Months After Social Contacts: A Functional Neuroimaging Study in a Subgroup of a Randomized Controlled Trial». En: *Frontiers in Human Neuroscience* 14 (ago. de 2020). ISSN: 16625161. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00356.
- [44] Robert F. Dougherty y col. «Visual field representations and locations of visual areas v1/2/3 in human visual cortex». En: *Journal of Vision* 3 (10 oct. de 2003), págs. 586-598. ISSN: 15347362. DOI: 10.1167/3.10.1.
- [45] Hansen LK Nielsen FA Balslev D. «Mining the posterior cingulate: Segregation between memory and pain components». En: *NeuroImage* 27 (2005), págs. 520-532. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15946864>.
- [46] Saetia Supat y col. «Comparison of resting-state functional and effective connectivity between default mode network and memory encoding related areas». En: *Journal of Neuroscience and Neurological Disorders* 4 (1 abr. de 2020), págs. 029-037. DOI: 10.29328/journal.jnnd.1001031.

- [47] Kalanit Grill-Spector, Zoe Kourtzi y Nancy Kanwisher. *The lateral occipital complex and its role in object recognition*. 2001, págs. 1409-1422. URL: www.elsevier.com.
- [48] Nivedita Agarwal y John D Port. *Neuroimaging: Anatomy Meets Function*. Ed. por Nivedita Agarwal y John D. Port. Springer, 2018. ISBN: 978-3-319-57426-4. DOI: 10.1007/978-3-319-57427-1.
- [49] Przemysław Podgórski y col. «Resting-State Functional Connectivity of the Ageing Female Brain—Differences Between Young and Elderly Female Adults on Multislice Short TR rs-fMRI». En: *Frontiers in Neurology* 12 (jul. de 2021). ISSN: 16642295. DOI: 10.3389/fneur.2021.645974.
- [50] F. Xavier Castellanos y Yuta Aoki. «Intrinsic Functional Connectivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Science in Development». En: *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 1 (3 mayo de 2016), págs. 253-261. ISSN: 24519022. DOI: 10.1016/j.bpsc.2016.03.004.
- [51] J. Michelle Kincade y col. «An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention». En: *Journal of Neuroscience* 25 (18 mayo de 2005), págs. 4593-4604. ISSN: 02706474. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0236-05.2005.
- [52] Maurizio Corbetta y Gordon L. Shulman. «Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain». En: *Nature Reviews Neuroscience* 3 (3 2002), págs. 201-215. ISSN: 14710048. DOI: 10.1038/nrn755.
- [53] Christine Won. «The Risks of Even Mild COVID-19: 1 in 4 Showing Cognitive Deficits After Mild Case, Brazilian Study Finds». En: *BrainFacts/SfN* (ene. de 2023). URL: https://www.brainfacts.org/diseases-and-disorders/covid-19/2023/the-risks-of-even-mild-covid19-1-in-4-showing-cognitive-deficits-011723?fbclid=IwAR1FVvYIdiGLTAFRaSAeeWHbWv_CORY3LXIMLQa-tD-P_fdJoiMIsoTSGA1A.

A

Breviario de ROIs en CONN

En las siguientes tablas se recopilan las regiones de atlas y redes de trabajo funcional que están definidas en el programa CONN. En él se recupera el nombre clave o abreviación que emplea el programa para cada región/red y su nombre extendido.

Ésta lista se recopiló para hacer más ágil la búsqueda de información sobre las funciones asociadas a las regiones de interés (ROIs) involucradas en los resultados obtenidos.

Lista de regiones de Atlas que emplea CONN.

Abreviación	Nombre extendido
FP r	Frontal Pole Right
FP l	Frontal Pole Left
IC r	Insular Cortex Right
IC l	Insular Cortex Left
SFG r	Superior Frontal Gyrus Right
SFG l	Superior Frontal Gyrus Left
MidFG r	Middle Frontal Gyrus Right
MidFG l	Middle Frontal Gyrus Left
IFG tri r	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis Right
IFG tri l	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis Left
IFG oper r	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis Right
IFG oper l	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis Left
PreCG r	Precentral Gyrus Right

PreCG l	Precentral Gyrus Left
TP r	Temporal Pole Right
TP l	Temporal Pole Left
aSTG r	Superior Temporal Gyrus, anterior division Right
aSTG l	Superior Temporal Gyrus, anterior division Left
pSTG r	Superior Temporal Gyrus, posterior division Right
pSTG l	Superior Temporal Gyrus, posterior division Left
aMTG r	Middle Temporal Gyrus, anterior division Right
aMTG l	Middle Temporal Gyrus, anterior division Left
pMTG r	Middle Temporal Gyrus, posterior division Right
pMTG l	Middle Temporal Gyrus, posterior division Left
toMTG r	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part Right
toMTG l	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part Left
aITG r	Inferior Temporal Gyrus, anterior division Right
aITG l	Inferior Temporal Gyrus, anterior division Left
pITG r	Inferior Temporal Gyrus, posterior division Right
pITG l	Inferior Temporal Gyrus, posterior division Left
toITG r	Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part Right
toITG l	Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part Left
PostCG r	Postcentral Gyrus Right
PostCG l	Postcentral Gyrus Left
SPL r	Superior Parietal Lobule Right
SPL l	Superior Parietal Lobule Left
aSMG r	Supramarginal Gyrus, anterior division Right
aSMG l	Supramarginal Gyrus, anterior division Left
pSMG r	Supramarginal Gyrus, posterior division Right
pSMG l	Supramarginal Gyrus, posterior division Left
AG r	Angular Gyrus Right
AG l	Angular Gyrus Left
sLOC r	Lateral Occipital Cortex, superior division Right
sLOC l	Lateral Occipital Cortex, superior division Left
iLOC r	Lateral Occipital Cortex, inferior division Right
iLOC l	Lateral Occipital Cortex, inferior division Left
ICC r	Intracalcarine Cortex Right
ICC l	Intracalcarine Cortex Left
MedFC	Frontal Medial Cortex
SMA r	Juxtapositional Lobule Cortex -formerly Supplementary Motor Cortex- Right
SMA l	Juxtapositional Lobule Cortex -formerly Supplementary Motor Cortex- Left
SubCalC	Subcallosal Cortex
PaCiG r	Paracingulate Gyrus Right
PaCiG l	Paracingulate Gyrus Left
AC	Cingulate Gyrus, anterior division
PC	Cingulate Gyrus, posterior division
Precuneous	Precuneous Cortex
Cuneal r	Cuneal Cortex Right
Cuneal l	Cuneal Cortex Left
FOrb r	Frontal Orbital Cortex Right
FOrb l	Frontal Orbital Cortex Left
aPaHC r	Parahippocampal Gyrus, anterior division Right
aPaHC l	Parahippocampal Gyrus, anterior division Left
pPaHC r	Parahippocampal Gyrus, posterior division Right
pPaHC l	Parahippocampal Gyrus, posterior division Left
LG r	Lingual Gyrus Right

Apéndice A. Breviario de ROIs en CONN

LG l	Lingual Gyrus Left
aTFusC r	Temporal Fusiform Cortex, anterior division Right
aTFusC l	Temporal Fusiform Cortex, anterior division Left
pTFusC r	Temporal Fusiform Cortex, posterior division Right
pTFusC l	Temporal Fusiform Cortex, posterior division Left
TOFusC r	Temporal Occipital Fusiform Cortex Right
TOFusC l	Temporal Occipital Fusiform Cortex Left
OFusG r	Occipital Fusiform Gyrus Right
OFusG l	Occipital Fusiform Gyrus Left
FO r	Frontal Operculum Cortex Right
FO l	Frontal Operculum Cortex Left
CO r	Central Opercular Cortex Right
CO l	Central Opercular Cortex Left
PO r	Parietal Operculum Cortex Right
PO l	Parietal Operculum Cortex Left
PP r	Planum Polare Right
PP l	Planum Polare Left
HG r	Heschl's Gyrus Right
HG l	Heschl's Gyrus Left
PT r	Planum Temporale Right
PT l	Planum Temporale Left
SCC r	Supracalcarine Cortex Right
SCC l	Supracalcarine Cortex Left
OP r	Occipital Pole Right
OP l	Occipital Pole Left
Thalamus r	Thalamus Right
Thalamus l	Thalamus Left
Caudate r	Caudate Right
Caudate l	Caudate Left
Putamen r	Putamen Right
Putamen l	Putamen Left
Pallidum r	Pallidum Right
Pallidum l	Pallidum Left
Hippocampus r	Hippocampus Right
Hippocampus l	Hippocampus Left
Amygdala r	Amygdala Right
Amygdala l	Amygdala Left
Accumbens r	Accumbens Right
Accumbens l	Accumbens Left
Brain-Stem	Brain-Stem
Cereb1 l	Cerebelum Crus1 Left
Cereb1 r	Cerebelum Crus1 Right
Cereb2 l	Cerebelum Crus2 Left
Cereb2 r	Cerebelum Crus2 Right
Cereb3 l	Cerebelum 3 Left
Cereb3 r	Cerebelum 3 Right
Cereb45 l	Cerebelum 4 5 Left
Cereb45 r	Cerebelum 4 5 Right
Cereb6 l	Cerebelum 6 Left
Cereb6 r	Cerebelum 6 Right
Cereb7 l	Cerebelum 7b Left
Cereb7 r	Cerebelum 7b Right
Cereb8 l	Cerebelum 8 Left
Cereb8 r	Cerebelum 8 Right
Cereb9 l	Cerebelum 9 Left

Cereb9 r	Cerebelum 9 Right
Cereb10 l	Cerebelum 10 Left
Cereb10 r	Cerebelum 10 Right
Ver12	Vermis 1, 2
Ver3	Vermis 3
Ver45	Vermis 4, 5
Ver6	Vermis 6
Ver7	Vermis 7
Ver8	Vermis 8
Ver9	Vermis 9
Ver10	Vermis 10

Lista de redes neuronales que emplea el Software CONN.

Abreviación	Nombre extendido (Red. ROIs)	Centro de Masa en Coordenadas MNI
DefaultMode.MPFC	Default Mode. Medial Prefrontal Cortex	(1,55,-3)
DefaultMode.LP (L)	Default Mode. Lateral Parietal (Right)	(-39,-77,33)
DefaultMode.LP (R)	Default Mode. Lateral Parietal (Left)	(47,-67,29)
DefaultMode.PCC	Default Mode. Posterior Cingulate Cortex	(1,-61,38)
SensoriMotor.Lateral (L)	Sensorimotor. Lateral (Left)	(-55,-12,29)
SensoriMotor.Lateral (R)	Sensorimotor. Lateral (Right)	(56,-10,29)
SensoriMotor.Superior	Sensorimotor. Superior	(0,-31,67)
Visual.Medial	Visual. Medial	(2,-79,12)
Visual.Occipital	Visual. Occipital	(0,-93,-4)
Visual.Lateral (L)	Visual. Lateral (Left)	(-37,-79,10)
Visual.Lateral (R)	Visual. Lateral (Right)	(38,-72,13)
Saliency.ACC	Saliency. Anterior Cingulate Cortex	(0,22,35)
Saliency.AInsula (L)	Saliency. Anterior Insula (Left)	(-44,13,1)
Saliency.AInsula (R)	Saliency: Anterior Insula (Right)	(47,14,0)
Saliency.RPFC (L)	Saliency. Rostral Prefrontal Cortex (Left)	(-32,45,27)
Saliency.RPFC (R)	Saliency. Rostral Prefrontal Cortex (Right)	(32,46,27)
Saliency.SMG (L)	Saliency. Supremarginal Gyrus (Left)	(-60,-39,31)
Saliency.SMG (R)	Saliency. Supremarginal Gyrus (Right)	(62,-35,32)
DorsalAttention.FEF (L)	Dorsal Attention. Frontal Eye Fields (Left)	(-27,-9,64)
DorsalAttention.FEF (R)	Dorsal Attention. Frontal Eye Fields (Right)	(30,-6,64)
DorsalAttention.IPS (L)	Dorsal Attention. Intraparietal Sulcus (Left)	(-39,-43,52)
DorsalAttention.IPS (R)	Dorsal Attention. Intraparietal Sulcus (Right)	(39,-42,54)
FrontoParietal.LPFC (L)	FrontoParietal. Lateral Prefrontal Cortex (Left)	(-43,33,28)
FrontoParietal.LPFC (R)	FrontoParietal. Lateral Prefrontal Cortex (Right)	(41,38,30)
FrontoParietal.PPC (L)	FrontoParietal. Posterior Parietal Cortex (Left)	(-46,-58,49)
FrontoParietal.PPC (R)	FrontoParietal. Posterior Parietal Cortex (Right)	(52,-52,45)
Language.IFG (L)	Language. Inferior Frontal Gyrus (Left)	(-51,26,2)
Language.IFG (R)	Language. Inferior Frontal Gyrus (Right)	(54,28,1)
Language.pSTG (L)	Language. Posterior Superior Temporal Gyrus (Left)	(-57,-47,15)
Language.pSTG (R)	Language. Posterior Superior Temporal Gyrus (Right)	(59,-42,13)
Cerebellar.Anterior	Cerebellar. Anterior	(0,-63,-30)
Cerebellar.Posterior	Cerebellar. Posterior	(0,-79,-32)

B

Participación en Congresos y Seminarios

Derivado del desarrollo de esta tesis se participó en 1 congreso nacional, 4 congresos internacionales. Se impartió un seminario internacional y 2 seminarios nacionales.

A demás, se participó en una conferencia de prensa sobre COVID-19 y Neuroinflamación en la Reunión Anual de la Sociedad para las Neurociencias (SfN 2022). Ésta oportunidad se ofreció menos de 50 trabajos de los más de 12,000 que se enviaron para dicho evento.

También, se reconoció el resumen presentado para la reunión anual de la Sociedad Radiológica de Norte América del 2022 (RSNA 2022), como uno de los mejores resúmenes de los más de 10,000 que se revisaron.

Congresos:

- 9-11 de Junio del 2022: XII Congreso Nacional y II Internacional de Tecnología Aplicada a Ciencias de la Salud (CONITACS 2022). «Estudio en zona toMTG mediante rs-fMRI en sujetos pediátricos Post-Covid».

- 19-23 de Septiembre del 2022: XXII International Symposium on Solid State Dosimetry (ISSSD 2022). «Análisis del estado Basal de nodos en la red Funcional sensoriomotora mediante rs-fMRI en sujetos pediátricos post-COV19».
- 2-7 de Octubre del 2022: LXV Congreso Nacional de Física (LXV-CNF 2022). «Activación de la red de Modo Predeterminado en sujetos pediátricos post Covid19 detectado por resonancia magnética Funcional».
- 12-16 de Noviembre del 2022: Society for Neuroscience Annual Meeting (SfN 2022). «Functional implication of the Sensorimotor Network in post-Cov19 children, a rs-fMRI study».
- 12 de Noviembre al 1 de Diciembre del 2022: Radiological Society of North America Annual Meeting (RSNA 2022). «Neurological Consequences of COVID-19 in Children».

Seminarios:

- 5 de Abril 2022: Seminario de Posgrado del Departamento de física, UAM-I «Análisis de Conectividad Funcional en Pacientes Pediátricos Post-Covid19».
- 7 de Abril 2022: University of Florida Medical Physics Graduate Program's Seminar in Medical Physics Spring 2022 course. «Functional MRI connectivity in post COVID-19 children»
- 23 de Marzo 2023: 1er Simposio de Neurología y Neurociencias. «Análisis Resting State (fMRI) en Pacientes Pediátricos post-Covid-19 agudo».



El Comité Organizador del XII Congreso Nacional y II Internacional
de Tecnología Aplicada a Ciencias de la Salud
otorga la presente

CONSTANCIA

a:

Yunuen Rojas Lemus, Daniel Eduardo Álvarez Amado, Eduardo Barragán Pérez,
Pilar Dies Suárez, Benito De Celis Alonso, Juan Carlos García Beristain,
Carlos Mauricio Jaramillo, Sergio Rene Bonilla Pellegrini,
Merlyng Cristina Romero Flores, Silvia Hidalgo-Tobón

por su valiosa participación con la presentación del cartel intitulado
“ESTUDIO EN ZONA TOMTG MEDIANTE RS-FMRI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS POST-COVID”
Puebla, Puebla 09, 10 y 11 de junio de 2022

Dra. Laura Contreras Mioni
Presidente del Comité Organizador Local
UPAEP

Dr. Eduardo Tepichin Rodríguez
Presidente del Comité Organizador Nacional,
INAOE



The Mexican Society of Irradiation and Dosimetry



CERTIFIES THAT

*Y. Rojas Lemus, S. Hidalgo-Tobón, D. E. Alvarez-Amado,
E. Barragan Perez, P. Dies-Suarez, B. de Celis Alonso,
J. C. García Beristain, C. Mauricio Jaramillo,
S. R. Bonilla Pellegrini & M. C. Romero-Flores*



Presented the paper *Análisis del estado basal de nodos en la red funcional Sensorimotora mediante rs-fMRI en pacientes pediátricos post-COVID19* during the XXII International Symposium on Solid State Dosimetry (ISSSD 2022) realized in Mexico City from September 19 - 23, 2022.



Dr. Pedro Ramón González Martínez
SM/D President





Agradece la participación de:

Yunuen Birzayit Rojas Lemus

Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa (BECA)

en el:

CONGRESO NACIONAL DE FÍSICA

ZACATECAS, ZAC. / 2 AL 7 DE OCTUBRE 2022

Ana María Cetto

Dra. Ana María Cetto Kramis
PRESIDENTA



*Neuroscience 2022
November 12-16, 2022*

Please let this serve to certify that

Yunuen Rojas-Lemus

has attended Neuroscience 2022 online.

The Society for Neuroscience (SfN) is a nonprofit membership organization of basic scientists and physicians who study the brain and nervous system. The Society's primary goal is to promote the exchange of information among researchers. For this purpose, SfN holds a prestigious annual meeting, attended by scientists and researchers from around the globe. It is considered the most important annual forum for the neuroscience research community, offering attendees the opportunity to learn about the latest advances in brain research.

Sincerely,



Kyle Hayden, CMP
Director, Meeting Programs and Attendee Services
Society for Neuroscience

Certificate of Attendance

This is to certify that the individual indicated below registered for and participated in the Radiological Society of North America's 108th Scientific Assembly and Annual Meeting, November 27–December 1, 2022.

This activity has been approved for *AMA PRA Category 1 Credit™*.

Yunuen Rojas, BS

[Name of Attendee]

Mark G. Watson
RSNA Executive Director



Certificado de reconocimiento otorgado a

FÍS. YUNUEN BIRZAYIT ROJAS LEMUS

por su participación como ponente el trimestre 22-I en el Seminario de Posgrado del Departamento de **Física**


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa



FÍS. ALDAIR VILLASANA BARRERA

FÍS. VERENISSE NAJERA DELGADO

COORDINADORES DEL SEMINARIO DE POSGRADO



DR. ROMÁN LINARES ROMERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE FÍSICA



DR. JOSÉ INÉS JIMÉNEZ AQUINO

COORDINADOR DEL POSGRADO EN FÍSICA

AV. SAN RAFAEL ATLIXCO 186, IZTAPALAPA, CDMX

5/ABRIL/2022



Artículo

Con los resultados obtenidos en esta investigación, se redactó un artículo en colaboración con investigadores del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). A la fecha de entrega de esta tesis, dicho artículo se encuentra en revisión para publicación. De cualquier manera, se anexa una copia del texto enviado a revisión.

Se agradece infinitamente la colaboración de todos lo involucrados, a saber, Benito de Celis (BUAP), Daniel E. Álvarez (HIMFG), Eduardo Barragán (HIMFG), Pilar Dies (HIMFG), Juan C. García (HIMFG), Carlos Mauricio (HIMFG), Sergio R. Bonilla (HIMFG) y Merlyng C. Romero (HIMFG). A todos ellos ¡Muchas gracias!.

1 **Functional MRI connectivity in post severe Covid-19 children.**

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

Yunuen Rojas Lemus¹, Silvia Hidalgo-Tobón^{1,2}, Daniel Eduardo Alvarez-Amado³, Pilar Dies-Suarez², Benito de Celis Alonso⁴, Juan Carlos García Beristain³, Carlos Mauricio Jaramillo⁵, Sergio Rene Bonilla Pellegrini⁵, Merlyng Cristina Romero-Flores³, Eduardo Barragan Perez³

Authors Adscription

¹ Physics Department, Universidad Autonoma Metropolitana-Iztapalapa, Mexico City, Mexico

² Imaging Department, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico.

³ Department of Pediatric Neurology, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico.

⁴ Faculty of Physical and Mathematical Sciences, BUAP, Puebla, Mexico.

⁵ COVID Department, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico.

Corresponding author: Silvia Hidalgo-Tobon PhD, MSc

shid@xanum.uam.mx

Key Results

These results show that COVID-19 survivor children are likely to demonstrate a higher correlation among the Default Mode network and the Visual Medial network, and a higher anticorrelation among the Dorsal Attention network and Sensorimotor Networks. Although there are not yet any empirical studies regarding the long term effect of the infection in survivor children, there are reasons to believe that some sort of “COVID brain fog” may exist (Asadi-Pooya et al., 2022), and specific follow-up must be considered.

31 **Abstract.**

32 The long term effects of COVID19 in adults have been widely reported, but little
33 information has been reported regarding pediatric patients. Aiming to address the lack of data
34 in this area, the study presented here compared children who suffered severe SARS-CoV-2
35 (DELTA) with healthy controls using resting state fMRI images. To this end 14 pediatric
36 patients with a mean age of 11.1 (IQR: 10-12) years were used. All children were survivors
37 of severe COVID-19, who were healthy before testing positive by T-PCR. Imaging was
38 carried out an average of 7.5 (IQR: 4-15) months after the onset of symptoms to look for
39 possible aftereffects of the virus. RS-fMRI data was compared to those of a control group of
40 31 clinically healthy volunteers. Significant differences were found in the functional analysis
41 of the patients when contrasted to controls that indicated: higher correlation between the
42 DefaultMode.LP 1 the Visual.Medial networks, as well as higher anticorrelation between
43 SensoriMotor.Lateral l, SensoriMotor.Superior and DorsalAttention networks as well as
44 the.FEF (l & r) regions. These results seem to support the existence of the commonly known
45 "COVID brain fog", as a neuropsychiatric post-illness effect of the SARS-CoV-2 syndrome
46 in pediatric patients.

47

48 **KeyWords:** SARS-CoV-2, Pediatric, Resting states, Brain, MRI, COVID brain fog.

49

50

51

52

53

54 **Introduction**

55 Current evidence suggests that young children are at higher risk of SARS-CoV-2
56 (COV19) infection than initially predicted, (Bhuiyan, MU, 2020) with the first pediatric case
57 described in Shenzhen on January 20, 2020. (Chan et al., 2020). During infection, the COV19
58 virus enters host cells by binding the spike protein (S protein) expressed on the viral
59 envelope, with the membrane-bound angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the virus
60 receptor present on lung cells. This binding leads to endocytosis of the SARS-CoV-2
61 complex and ACE2, resulting in viral entry into the cell (Pousa, PA, 2021).

62 As the COV19 pandemic progresses, there are increasing reports of neurological
63 manifestations of the illness; these manifestations can be considered as direct effects of the
64 virus on the nervous system, immune-mediated para-infectious or post-infectious disease,
65 and neurological complications of the systemic effects of COV19 (Ellul, MA, 2020)

66 Studies in adult patients have shown cognitive and neuropsychological deficits
67 (Crunfli et al., 2022), which have been named “COVID Brain Fog” associated with COV19
68 syndrome (Asadi-Pooya et al., 2022). This “fog” includes among its symptoms: difficulty
69 concentrating, drowsiness and forgetfulness, along with other symptoms such as tiredness
70 and in some cases intensification of depression symptoms (Crunfli et al., 2022) (Garrigues et
71 al., 2020) (Carvalho-Schneider et al., 2021).

72 Analysis of brain tissue in adult patients who died due to the virus has found a low
73 presence of virus genetic material within neurons, indicating that the virus does not directly
74 affect these types of cells (Serrano et al., 2021). However, traces of the virus's genetic
75 material have been found more frequently, albeit still in a limited way, in astrocytes.
76 Astrocytes are the support cells in the Central Nervous System (CNS), that give structure to

77 the brain and are responsible to a large extent for the correct functioning of the neurons as
78 they oversee certain metabolic and immunological processes. This could indicate that the
79 symptoms reported by adult patients have in fact a correlation with the direct effect of the
80 virus on these cells.

81 Morphological studies carried out on the brains of adult patients who presented with
82 moderate symptoms of the infection found reductions in the thickness of the cerebral cortex
83 in certain regions which can be correlated with neuropsychiatric symptoms observed in some
84 tests such as fatigue, drowsiness, and abnormal function in cognitive memory (Crunfli et al.,
85 2022).

86 Some brain imaging studies carried out in pre- and post-COV19 patients accessed
87 from the UK Biobank database, show significant morphological differences in the cerebral
88 cortex, especially in the regions associated with dysfunctions at the olfactory and gustatory
89 level. In addition, clear alterations were found in the para-hippocampal gyrus, which has an
90 integral role in the relative timing of the occurrence of events (Sastresina et al., 2011)
91 (Douaud, et al., 2021).

92 Previous studies have been carried out mainly in adult patients. Currently, there is
93 little information available about COV19 post-illness effects in children. Cognitive
94 deficiencies or neuropsychiatric changes that occur in post-COV19 patients could have a
95 serious impact on the comprehensive cognitive development of younger patients. Therefore,
96 it is of interest to look for changes at the functional level in pediatric patients who had been
97 hospitalized due to this disease.

98 To observe long-term post-COV19 effects in these patients we used functional
99 Magnetic Resonance Imaging (fMRI) in its resting state modality (RS-fMRI), a non-invasive
100 technique that has been able to pinpoint neural networks consistently, (Damoiseaux et al.,

101 2006). This permits the observation of the basal functioning of the brain, as well as the
102 temporal correlation of the response, employing image contrast dependent on the level of
103 oxygenation in the blood (BOLD) between regions of interest (ROI) in the brain (Raichle,
104 M. E., & Snyder, A. Z., 2007) (Bijsterbosch, 2017). With this information we can make
105 functional comparisons between populations aiming to determine if there are biomarkers that
106 distinguish one group from another.

107

108 **Materials & Methods**

109 **Ethical**

110 This study was approved by the Ethical Committee of the ‘Hospital Infantil de
111 Mexico Federico Gomez’ (HIMFG), under the project titled ‘Pediatric Human Connectome
112 by Magnetic Resonance Imaging’ (IBH code: HIM-2019-039). This study was performed in
113 accordance with international practice, including procedures from the Helsinki Declaration.
114 All volunteers and their legal guardians in this study attended an initial information session.
115 Once considered suitable and after agreeing to participate, they signed informed consent
116 forms. Volunteers could abandon the protocol at any time at their choice, without giving a
117 reason. Data from this study has been deposited in a repository and will be available under
118 petition to the authors.

119

120 **Participants**

121 This study used fMRI on a cohort of 14 subjects diagnosed with post-COV19
122 syndrome, and a control cohort of 31 healthy children who had not become ill with COV19.

123

124 The inclusion criteria for the patients in the COV19 cohort were:

- 125 • Patients from the HIMFG, who had had the disease between November and
126 December 2021 (possibly indicating infection by the predominant Delta variant
127 in Mexico at that time).
- 128 • COVID infection confirmed by T-PCR for COV19 in nasal and pharyngeal
129 samples.
- 130 • They had presented symptoms that required hospitalization, and hospitalization
131 was due to issues related to respiratory deficiency.
- 132 • At least 3 months had passed since the recovery from the infection and patients
133 did not present apparent symptoms of persistent COVID.

134 The inclusion criteria for the control cohort were:

- 135 • Patients recruited from HIMFG.
- 136 • Child patients thought to be COV19-free and had an antibody test to check if they
137 had cleared the disease in the 6 months prior to the study.
- 138 • None of them had been vaccinated against COV19 before or during the
139 experimentation.

140 For both cohorts:

- 141 • Subjects did not have claustrophobia or MRI incompatible implants. Patients with
142 dental crowns were not eligible for the study.
- 143 • Some exclusion criteria included comorbidities, such as: autism, obsessive
144 compulsive disorder and oppositional defiant syndromes. Also, previous
145 pathologies such as neoplasms and other brain injuries

146

147

148 **Experimental Protocol.**

149 Once consents were signed, patients attended the hospital in a single session in the
150 morning. They underwent a magnetic resonance imaging scan where the following studies
151 were performed: Set-up of imaging, anatomical imaging and RS-fMRI study. This procedure
152 took approximately 30 minutes, including preparing the patient outside the scanner. After the
153 images were taken, the volunteer's participation in the study was terminated. None of the
154 patients showed any structural abnormalities in the magnetic resonance studies, so the
155 recruited volunteers were all kept in the study. All patients cooperated and kept motion at
156 minimum so that the study was able to be carried out without sedation.

157

158 **MRI Acquisition**

159 All fMRI studies were performed on a 3T Siemens Skyra 70 cm diameter bore whole
160 body MRI scanner (Siemens, Erlangen, Germany). A 32-channel head coil was used with
161 stabilizing cushions to reduce head movement during scans. SMS technology (Simultaneous
162 multi-slice) was used to accelerate image acquisition. (Barth, et al. 2015).

163 Parameters of the cerebral anatomical measurements were: 44 2D slices acquired with
164 a T₁ Flash 2D sequence, with TR of 285 ms, TE of 2.49 ms, FOV of 250*250 mm, slice
165 thickness of 3.5 mm with an image matrix of 320*320, producing an *in-plane* resolution of
166 0.78*0.78 mm per pixel. The entire volume of the brain was covered in a rostro-caudal
167 fashion including the cerebellum. The acquisition time for this study was 1 minute 29
168 seconds.

169 Parameters for the RS-fMRI measurements were: 240 brain volumes constructed
170 with 44 2D slices acquired with a BOLD EPI 2D sequence, With TR of 1500 ms, TE of 30

171 ms, FOV of 250*250 mm, slice thickness of 3.5 mm with a matrix per image of 94*94
172 producing an *in-plane* pixel resolution of 2.66*2.66 mm. Acquisitions of the entire volume
173 of the brain were rostro-caudal, including the cerebellum. The field of view of this sequence
174 exactly matched that of the anatomical images (albeit at a lower resolution). The acquisition
175 time for this study was 6 minutes 12 seconds.

176

177 **Image Analysis**

178 Resting state image processing was performed using the functional image processing
179 tool CONN functional connectivity toolbox (Version 20.b, CONN toolbox (conn-
180 toolbox.org), Boston, USA) (Whitfield-Gabrieli & A.Nieto -Castanon, 2012) which uses
181 subroutines of the Statistical Parametric Mapping software (Version SPM 12, SPM -
182 Statistical Parametric Mapping (ucl.ac.uk, London, United Kingdom)) (WD Penny et al.,
183 2011). Both applications were programmed and executed in the computational language
184 MATLAB (version 2021b, The MathWorks Inc, Massachusetts, USA).

185 A so-called “standard” or “classic” preprocessing by CONN of the resting state
186 images was performed. The first 16 volumes of the resting state sequence were first removed
187 to allow the signal intensity to reach its saturation levels and be as stable as possible during
188 analysis. The steps followed later were: Realign & Unwrap to correct problems that arose
189 during image acquisition due to the movement of the patient in the scanner. A maximum
190 subject movement threshold of 0.78 mm and a maximum in angular directions of 0.5 degrees
191 were accepted. The movement values during the rest states would be used as covariates latter
192 in the study. Then a translation of the center of these images was performed to make it
193 coincide with the center of a standard map constructed in MNI coordinates. The time
194 correction (Slice-Time correction) followed, where a temporary adjustment was made to the

195 intensity of the different slices of each volume according to the order in which the slice was
196 acquired (from image's metadata). The analysis was followed with an Outlier Detection
197 (ART correction) to eliminate volumes that had been displaced by a large amount during the
198 analysis. This was followed by the Structural Segmentation step to perform segmentation and
199 normalization on the anatomical images where three masks were created: Gray Matter, White
200 Matter and Cerebrospinal Fluid. Then, the Segmentation and Normalization step now on the
201 resting state images to segment the brain tissues of the functional images. In addition to the
202 creation of similar masks as in the structural segmentation, all the gray matter was divided
203 into the different regions of the AAL atlas and also into the different regions belonging to a
204 series of classic resting networks. After these steps, data was centered (that included the
205 masks and segmented tissues of both data groups), to the center of the template brain in MNI
206 coordinates. Once both the anatomical information and that of resting states were obtained,
207 segmented, and normalized to the MNI space and centered to a same origin, the tissues under
208 the cerebrospinal fluid and white matter masks were eliminated, since they are of no interest
209 to this analysis. Finally, a Smoothing Kernel FWHM (Function Width at Half Maximum) of
210 8 mm was applied to reduce the statistical error in the analysis and meet the requirements of
211 parametric statistics.

212 Analysis of the BOLD signals from the various regions were obtained as follows. The
213 BOLD signal was averaged for each region of the AAL atlas and for each region of each
214 resting-state network. Reduction of noise (denoising) of these signals with the following
215 corrections (confounds) followed: Effect of rest, effect of pre, effect of post. The signals were
216 then filtered keeping the parts of the signal with frequency variations within 0.001 and 0.1
217 Hz. A correction was made where the general linear trends of the signal were eliminated
218 (linear detrend correction) and another one in which noise peaks in the data were eliminated

219 (despiking). For the signals of the two subsets of patients studied, COV19 vs. Control
220 patients, a single rest condition was chosen. From this point on, an ROI-to-ROI signal
221 analysis was performed looking for temporal correlations between the BOLD signal time
222 series of each ROI with that of all other brain regions. The correlations in the comparison
223 COV19 vs. Control required a statistical significance threshold of $p < 0.05$ corrected for
224 multiple comparisons ($Z = 3.89$). For graphical representation of the results, connectivity in
225 hot colors (red scale), indicates that they presented greater correlation for the COV19 cohort
226 than for the Control cohort. Similarly, cold tones (blue scale) represented higher anti-
227 correlations for the COV19 cohort vs. the control. The thickness and intensity of these
228 correlations were graphic representations of the results and were quantified in values of the
229 T statistic.

230 Finally, the different CONN graphical applications were used to present images of
231 the results of this study. This software can provide the correlation matrices between different
232 regions of interest, spider diagrams with representations of the different regions on a circle
233 and with colored lines indicating the types of correlations between ROIs, or projections on
234 transparent template brains (hourglass brain) where you can see the connections between
235 regions.

236

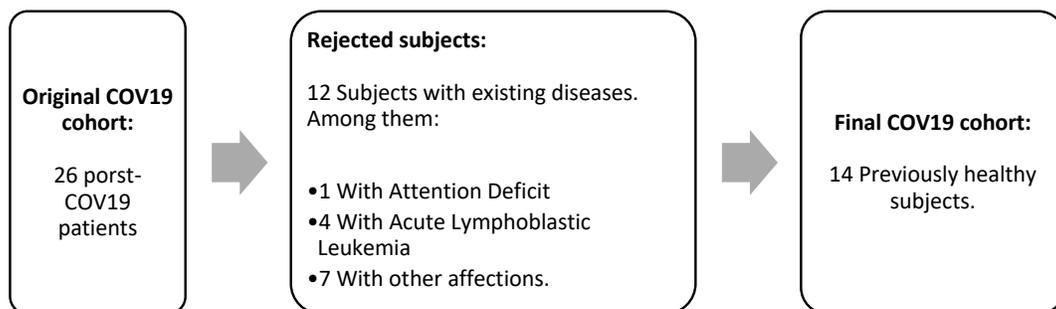
237 **Results**

238 **Participants:**

239 The original 26-subject sample of children who met criteria for inclusion had to be
240 cut down due to previous comorbidities. Although originally only those afflictions related to
241 neurological, psychiatric, or psychological conditions were a reason for exclusion, further

242 discussion led to further exclusions to minimise any possible confounding factors due to any
243 other illnesses (Figure 1).

244 The average age of the subjects in the post-covid group was 11.1 (IQR: 10-12) years
245 while the control group had an average age of $10.6 \pm$ (IQR 9-11) years. Descriptive data of
246 the final 14-subject cohort named ‘COVID cohort’ and the 31-subjects control cohort are
247 summarized in Table 1.



248

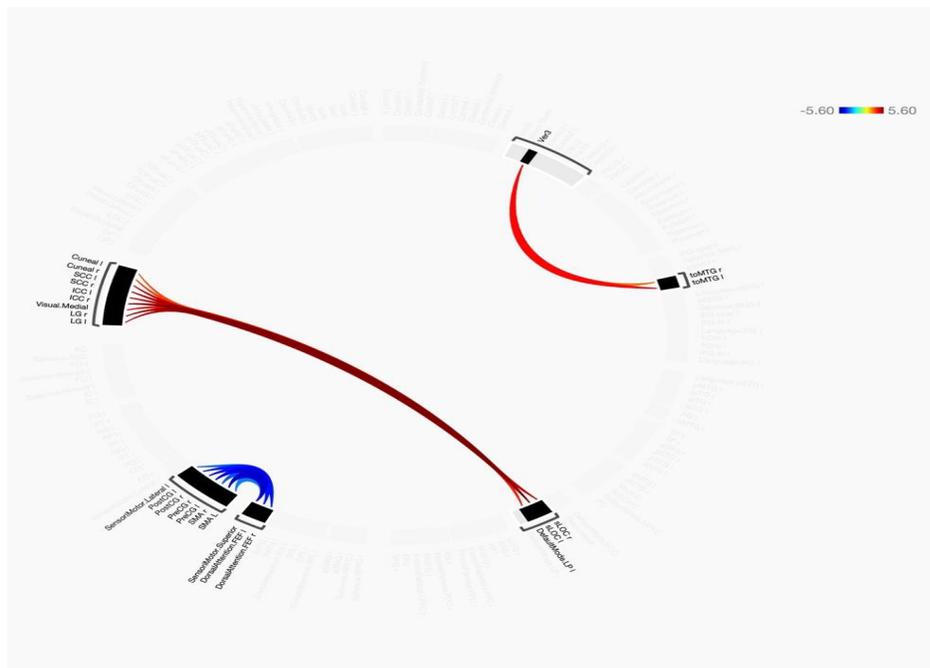
249 **Figure 1. Flux diagram.** This diagram shows the selection process of the COVID cohort.
250

251 TABLE 1

252 Main Results

253 The results of the analysis showed statistically significant temporal correlations when
254 comparing the two groups of COVID patients and controls (Figures 2-4). The same results
255 are presented in different ways. Figure 2 presents the brain connectome differences between
256 the COVID vs. Control cohorts for different ROIs and RS-fMRI networks in a spider web
257 graph. Warm colors (red scale) correspond to the regions of interest (ROI) in which COVID

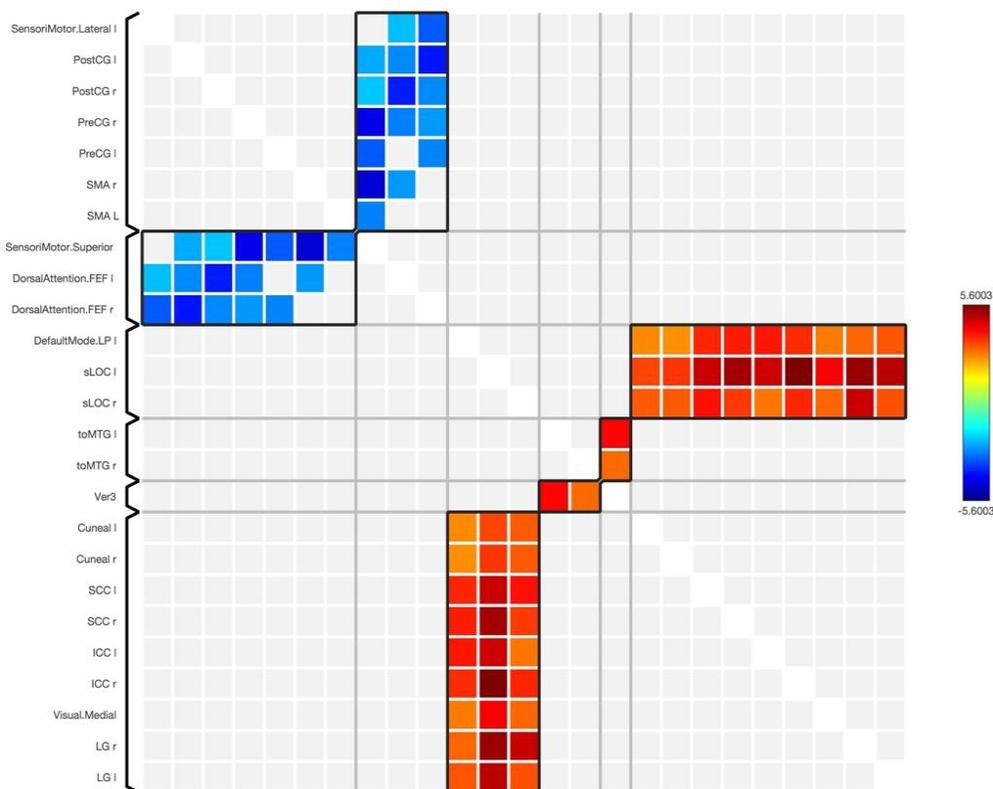
258 showed more intense temporal correlations with respect to the Controls. Cold colors (blue
 259 scale), correspond to the regions where the temporal anticorrelations in the COVID19 were
 260 higher compared to that shown by the Controls. Width of the connecting lines show strength
 261 of correlation. The scale on upper right corner shows the maximum at $Z=5.6$ and the
 262 minimum $Z=3.89$. In Figure 3 we present the same values but using a Correlation matrix.
 263 Figure 4 presents the same results on an hourglass brain, thereby allowing these connections
 264 to be appreciated in a more anatomical fashion demonstrating the inter-hemispheric
 265 symmetry.



279 **Figure 2. Connectome for COVID19 vs. Control pediatric patients.** This image shows the
 280 differences in connectivity displayed by the two groups of patients. Warm colors (red scale)
 281 corresponded to the regions of interest (ROI) where the COVID19 showed more intense

282 temporal correlations with respect to the controls. The cold colors (blue scale) correspond
 283 to the regions where the temporal anticorrelation in the COV19 was more intense compared
 284 to that shown by the Controls.

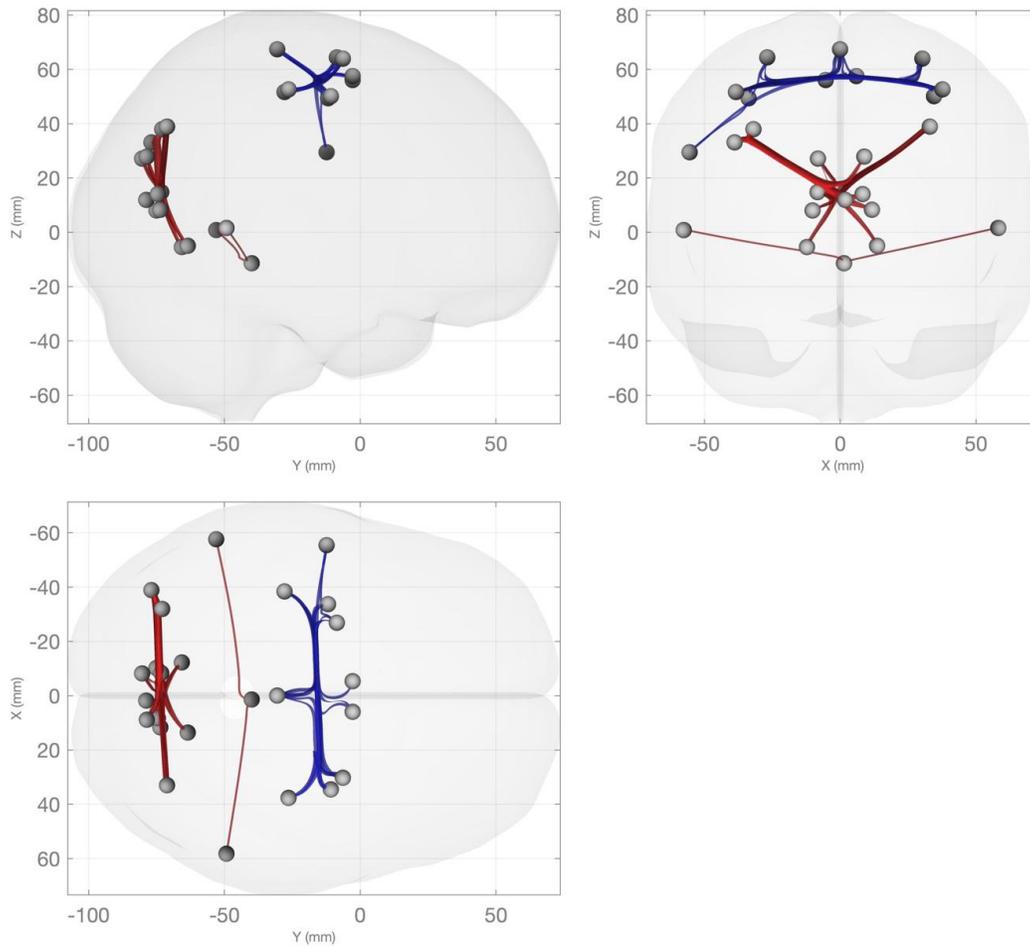
285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298



299 **Figure 3. Connectivity Matrix for COVID-19 vs. Control patients.** It contains the same
 300 information as Fig. 2 but breaks down information more clearly. The ROIs corresponding
 301 to each row are shown; columns correspond to the same ROIs as the rows in the same order
 302 from left to right.

303

304



305

306 **Figure 4 Map of connections projected on an hourglass brain for COVID19 vs. Control**

307 **pediatric patients.** It shows the anatomical positions of the ROIs in Figures 2 and 3, along

308 with the links between them. The color code is as in previous Figures.

309

310 The regions that showed differences between the functional response of the COVID-19 Patients
311 and the Controls can be divided into three clusters and their information is presented in Table
312 2. A glossary of the ROIs and Networks present in the results is provided in Table 3.

313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323

Table 2.

Table 3.

COVID-19 patients showed statistically significant differences in connectivity between
ROIs compared to the Control cohort. The COVID-19 cohort showed greater correlation in ROIs
of the left Lateral Parietal-Default Mode Network (DefaultMode.LP 1) and Lingual Gyrus-
Visual Medial Network (Visual.Medial.LG), the ROIs temporooccipital Middle Temporal
Gyrus (toMTG) left & right and Vermis 3 (Ver3), as well as higher anticorrelation between
the left & right Frontal Eye Fields-Dorsal Attention Network (DorsalAttention.FEF),
Superior Sensorimotor Network (SensoriMotor.Superior) and ROIs in the left Lateral
Sensorimotor Network (SensoriMotor.Lateral 1).

331
332
333

Discussion:

The regions identified seem to indicate that COVID-19 children's brains have a greater
tendency to rest (the brains of post-COVID patients are less reactive to changes due to a

337 decreased processing speed) and less ability to concentrate, in addition to greater visual
338 activity and less sensory activity (Spreng, et al., 2016). All the above seem to reinforce the
339 idea of the existence of the so-called “COVID brain fog” or long COVID that has been
340 reported in various adult patients who had previously been infected with the virus (Asadi-
341 Pooya et al., 2022). This work complements other studies showing the presence of alterations
342 in attention, concentration, and memory processes due to “COV19 brain fog”. The origin of
343 this has been related to two possible causes: Either the effect of the virus on specific neuronal
344 functions or the inflammatory process experienced (Shimohata, 2022). Nevertheless, in the
345 early stage of human brain development, the long term impact of COVID19 still remains
346 undetermined.

347 Although, the same multiorgan inflammatory processes that have been described in
348 adults have not been described in pediatric patients, nor has the clinical repercussions of the
349 virus (Lin, et al., 2021), from a neurological point of view, it is suspected that it may cause
350 the same alterations in the functioning of different neuronal tracts with implications for the
351 performance of executive functions.

352 Being able to identify this is very important, not only to support close surveillance in
353 these patients, but also for the follow-up studies that must be carried out and to measure the
354 future impacts that it may have on the neurological development of these patients. In this
355 follow-up, it is important to be able to document that there is clear evidence of the changes
356 that are observed within the frontal regions of these patients, implying changes in the
357 attentional and behavioral functions.

358 It is interesting to observe such concise results of the functional analysis, and because
359 of the clinical specifications of the cohorts, we can argue that these are caused directly by the
360 virus and that it causes in children a transient dysfunction in the proper functioning of these

361 areas. It is possible; however, due to the conditions of neuronal functioning in children, that
362 associated symptomatology is not so evident due to their faster recovery, as well as the fact
363 that most of them are still in a process of consolidation of the structures that govern said
364 symptomatology.

365 Nevertheless, it is important to observe the impact on the dorsolateral and prefrontal
366 regions, when infection by SARS-CoV-2 occurs. It should be considered that, although it
367 does not present with major symptoms in children, it nonetheless has repercussions on brain
368 function. Functionally speaking, it is important to consider that during childhood, the
369 development process of the prefrontal regions occurs in an accelerated manner. Likewise, the
370 executive processes related to the development of these areas can already lead to effects on
371 inattention, judgment, abstraction, speed processing and working memory. So, it may be that
372 the involvement of the regions found in this analysis is reflected in the occasionally subtle
373 cognitive clinical manifestations in children.

374 It is important to perform neuropsychological studies that allow us to conclude the
375 above hypothesis in an empirical manner. These hypotheses could have implications in the
376 appearance and increase of neurodevelopmental disorders later during development. We
377 encourage robust actions to prevent infections in children (which are not as subtle as some
378 claim) as well as early vaccination.

379 **Summary statement:**

380 COV19 survivor children are likely to present some functional alterations compared to
381 Control children possibly indicating the existence of “COVID brain fog” in this population.

382 **Key Results**

383 These results show that COVID-19 survivor children are likely to demonstrate a higher correlation
384 among the Default Mode network and the Visual Medial network, and a higher anticorrelation among the
385 Dorsal Attention network and Sensorimotor Networks. Although there are not yet any empirical studies
386 regarding the long term effect of the infection in survivor children, there are reasons to believe that some
387 sort of “COVID brain fog” may exist (Asadi-Pooya et al., 2022), and specific follow-up must be
388 considered.

389 **Acknowledgments**

390
391 Technologists Manuela Obregon and Porfirio Ibanez.
392

393 **References**

- 394 [1] Asadi-Pooya, A. A., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M., Rostamihosseinkhani, M., Nemati, H.,
395 Barzegar, Z., Kabiri, M., Zeraatpisheh, Z., Farjoud-Kouhanjani, M., Jafari, A., Sasannia, F., Ashrafi,
396 S., Nazeri, M., Nasiri, S., & Shahisavandi, M. (2022). Long COVID syndrome-associated brain fog.
397 *Journal of Medical Virology*, 94(3), 979–984. <https://doi.org/10.1002/jmv.27404>
- 398 [2] Barth, M., Breuer, F., Koopmans, P. J., Norris, D. G., & Poser, B. A. (2016). Simultaneous
399 multislice (SMS) imaging techniques. In *Magnetic Resonance in Medicine* (Vol. 75, Issue 1, pp. 63–
400 81). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mrm.25897>
- 401 [3] Bhuiyan, M. U., Stiboy, E., Hassan, M. Z., Chan, M., Islam, M. S., Haider, N., Jaffe, A., & Homaira,
402 N. (2021). Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic
403 review and meta-analysis. In *Vaccine* (Vol. 39, Issue 4, pp. 667–677). Elsevier Ltd.
404 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078>
- 405 [4] Bijsterbosch, J., Smith, S., & Beckmann, C. (2017). *Introduction to Resting State fMRI Functional*
406 *Connectivity Oxford Neuroimaging Primers*.
- 407 [5] Carvalho-Schneider, C., Laurent, E., Lemaigen, A., Beaufils, E., Bourbao-Tournois, C., Laribi, S.,
408 Flament, T., Ferreira-Maldent, N., Bruyère, F., Stefic, K., Gaudy-Graffin, C., Grammatico-Guillon,
409 L., & Bernard, L. (2021). Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom
410 onset. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 258–263.
411 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
- 412 [6] Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C.
413 Y., Poon, R. W. S., Tsoi, H. W., Lo, S. K. F., Chan, K. H., Poon, V. K. M., Chan, W. M., Ip, J. D.,
414 Cai, J. P., Cheng, V. C. C., Chen, H., ... Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia
415 associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a
416 family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- 417 [7] Crunfli, F., Corasolla Carregari, V., Protasio Veras, F., Henrique Vendramini, P., Gazzola Fragnani
418 Valença, A., Saraiva Leão Marcelo Antunes, A., Brandão-Teles, C., da Silva Zuccoli, G., Reis-de-
419 Oliveira, G., Silva-Costa, L. C., Monteiro Saia-Cereda, V., Joseph Smith, B., Campos Codo, A.,
420 Fabiano de Souza, G., Primon Muraro, S., Lorencini Parise, P., Toledo-Teixeira, D. A., Maia Santos
421 de Castro, Í., Marcel Silva Melo, B., ... Martins-de-Souza, D. (2022.). *Morphological, cellular and*
422 *molecular basis of brain infection in COVID-19 patients*.
423 <https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464>

- 424 [8] Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M.,
425 Beckmann, C. F., & Raichle, M. E. (2006). *Consistent resting-state networks across healthy subjects*
426 (Vol. 103, Issue 37). www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0601417103
- 427 [9] Douaud, G., Lee, S., Alfaro-Almagro, F., Arthofer, C., Wang, C., Lange, F., Andersson, J. L. R.,
428 Griffanti, L., Duff, E., Jbabdi, S., Taschler, B., Winkler, A., Nichols, T. E., Collins, R., Matthews, P.
429 M., Allen, N., Miller, K. L., & Smith, S. M. (2021). Brain imaging before and after COVID-19 in
430 UK Biobank. *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*.
431 <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690>
- 432 [10] Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S.,
433 Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J. D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., &
434 Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after
435 hospitalization for COVID-19. In *Journal of Infection* (Vol. 81, Issue 6, pp. e4–e6). W.B. Saunders
436 Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- 437 [11] Lin, J. E., Asfour, A., Sewell, T. B., Hooe, B., Pryce, P., Earley, C., Shen, M. Y., Kerner-Rossi, M.,
438 Thakur, K. T., Vargas, W. S., Silver, W. G., & Geneslaw, A. S. (2021). Neurological issues in children
439 with COVID-19. *Neuroscience Letters*, 743. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135567>
- 440 [12] MATLAB. *Version 9.11.0.1751886 (R2021b)*. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2021.
- 441 [13] Pousa, P. A., Mendonça, T. S. C., Oliveira, E. A., & Simões-e-Silva, A. C. (2021). Extrapulmonary
442 manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological
443 considerations. In *Jornal de Pediatria* (Vol. 97, Issue 2, pp. 116–139). Elsevier Editora Ltda.
444 <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.007>
- 445 [14] Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: A brief history of an
446 evolving idea. In *NeuroImage* (Vol. 37, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.041>
- 447 [15] S. Whitfield-Gabrieli y A.Nieto-Castanon. *Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and*
448 *anticorrelated brain networks. Brain Connectivity*. 2012. DOI: 10.1089/brain.2012.0073.
- 449 [16] Serrano, G. E., Walker, J. E., Arce, R., Glass, M. J., Vargas, D., Sue, L. I., Intorcchia, A. J., Nelson, C.
450 M., Oliver, J., Papa, J., Russell, A., Suszczewicz, K. E., Borja, C. I., Belden, C., Goldfarb, D.,
451 Shprecher, D., Atri, A., Adler, C. H., Shill, H. A., ... Beach, T. G. (2021). Mapping of SARS-CoV-2
452 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease. *MedRxiv: The Preprint Server for Health*
453 *Sciences*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251511>
- 454 [17] Shimohata, T. (2022). Neuro-COVID-19. In *Clinical and Experimental Neuroimmunology* (Vol. 13,
455 Issue 1, pp. 17–23). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/cen3.12676>
- 456 [18] Spreng, R. N., Stevens, W. D., Viviano, J. D., & Schacter, D. L. (2016). Attenuated anticorrelation
457 between the default and dorsal attention networks with aging: evidence from task and rest.
458 *Neurobiology of Aging*, 45, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.020>
- 459 [19] Staresina, B. P., Duncan, K. D., & Davachi, L. (2011). Perirhinal and parahippocampal cortices
460 differentially contribute to later recollection of object- and scene-related event details. *Journal of*
461 *Neuroscience*, 31(24), 8739–8747. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4978-10.2011>
- 462 [20] W.D. Penny y col. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Elsevier
463 Science, 2011. ISBN:9780080466507.

464
465
466
467
468
469
470
471
472

Table 1. Clinical and Demographic description of participants.

	COV19	Non-COV19
N	14	31
Males (%)	14 (100)	31 (100)
Age (median [IQR])	11.1 [10, 12]	10.6 [9,11]
Days hospitalized (median [IQR])	5 [2, 7]	None
Days requiring Oxygen in hospital (median [IQR])	5.5 [1, 10]	None
Mechanic Ventilation Yes (%)	3 (21)	None
Acute COV19 symptoms. Yes (%) *	4 (29)	None
Time in months when MRI was performed since start of COV19 symptomatology (median [IQR])	7.5 [4, 15]	None
*From patients who presented acute complications due to COV19 (n=4), 75% (n=3) presented multisystem inflammatory syndrome and 25% (n=1) presented acute encephalitis.		

473

474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499

500
501
502

**Table 2. Summary of the statistical results of COVID patients vs. Control group.
Extensions l&r sands for left and right.**

Cluster	p-values	Cluster Regions		Difference COVID>Controls
		ROIs in the Visual.Medial.LG l&r networks:	Associated with ROIs in the DefaultMode.LP 1 network:	
1	0.015	Cuneal l Cuneal r SCC l & r ICC l & r	sLOC l & r	Positive
		Networks:	Associated with ROIs in the SensoriMotor.Lateral l network:	
2	0.034	SensoriMotor. Superior DorsalAttention.FEF l DorsalAttention.FEF r	PostCG l & r PreCG r & l SMA r & l	Negative
		ROIs:	Associated with ROIs:	
3	0.034	toMTG l toMTG r	Ver3	Positive

503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524

525
526
527

Table 3. Glossary of the Regions of Interest (ROIs) and networks present in the results.

	Abbreviation
Networks	
Lingual Gyrus-Visual Medial Network	Visual.Medial.LG
Lateral Parietal-Default Mode Network	DefaultMode.LP
Superior Sensorimotor Network	SensoriMotor.Superior
Frontal Eye Fields-Dorsal Attention Network	DorsalAttention.FEF
Lateral Sensorimotor Network	SensoriMotor.Lateral
ROIs	
Intracalcarine Cortex	ICC
Supracalcarine Cortex	SCC
Lateral Occipital Cortex, superior division	sLOC
Postcentral Gyrus	PostCG
Precentral Gyrus	PreCG
Supplementary Motor Area	SMA
Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part	toMTG
Vermis 3	Ver 3

528

529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558

559 **Figure 1. Flux diagram.** This diagram shows the selection process of the COV19 cohort.

560

561

562

563 **Figure 2. Connectome for COV19 vs. Control pediatric patients.** This image shows the

564 differences in connectivity that the two groups of patients presented. Warm colors (red

565 scale) corresponded to the regions of interest (ROI) where the COV19 showed more intense

566 temporal correlations with respect to the controls. The cold colors (blue scale) correspond

567 to the regions where the temporal anticorrelation in the COV19 was more intense compared

568 to that shown by the Controls.

569

570 **Figure 3. Connectivity Matrix for COV19 vs. Control patients.** It contains the same

571 information as Fig. 2 but breaks down information more clearly. The ROIs corresponding

572 to each row are shown; columns correspond to the same ROIs as the rows in the same order

573

from left to right.

574 **Figure 4 Map of connections projected on an hourglass brain for COV19 vs. Control**

575 **pediatric patients.** It shows the anatomical positions of the ROIs in Figures 2 and 3, along

576 with the links between them. The color code is as in previous Figures.

577



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00130

Matrícula: 2203802824

Análisis Funcional en
Sujetos Pediátrico
Post-Covid-19

En la Ciudad de México, se presentaron a las 15:30 horas del día 21 del mes de agosto del año 2023 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON
DR. BENITO DE CELIS ALONSO
DR. OSCAR ARIAS CARRION

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

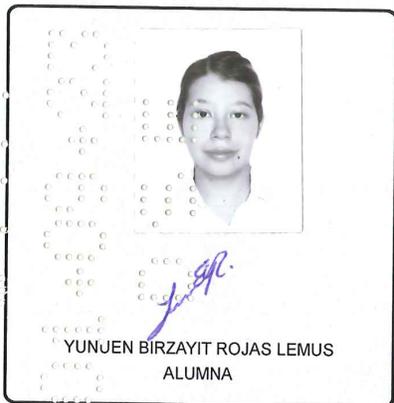
MAESTRA EN CIENCIAS (FÍSICA)

DE: YUNJEN BIRZAYIT ROJAS LEMUS

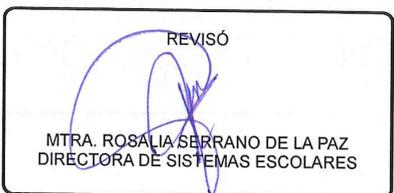
y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

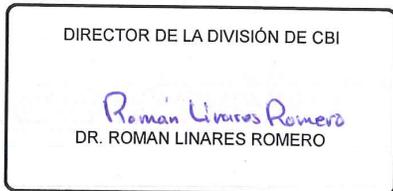
Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



YUNJEN BIRZAYIT ROJAS LEMUS
ALUMNA

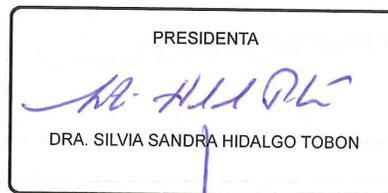


MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES



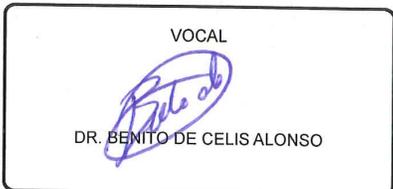
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO



PRESIDENTA

DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON



VOCAL

DR. BENITO DE CELIS ALONSO



SECRETARIO

DR. OSCAR ARIAS CARRION