



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

EFFECTOS DEL BYPASS GÁSTRICO EN LA
CONECTIVIDAD CEREBRAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN FÍSICA MÉDICA

P R E S E N T A

ABRAHAM DELGADILLO RAMÍREZ

Comité de Tutores: Dra. en C. PATRICIA VIEYRA REYES
Dr. en C. EUGENIO TORRES GARCÍA
Dr. en C. FEDERICO GABRIEL GARCÍA
SANTIBÁÑEZ SÁNCHEZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2020





ÍNDICE

RESUMEN	8
ABSTRACT	10
ABREVIATURAS	12
ÍNDICE DE TABLA ÍNDICE DE FIGURAS	18
ÍNDICE DE TABLAS	13
1 INTRODUCCIÓN	19
2 ESTADO DEL ARTE	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	24
JUSTIFICACIÓN:	24
HIPÓTESIS:	24
OBJETIVO GENERAL:	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	25
3 MARCO TEÓRICO	26
3.1 OBESIDAD MÓRBIDA	26
3.2 BYPASS GÁSTRICO	28
3.3 CONECTIVIDAD CEREBRAL	29
3.4 RESONANCIA MAGNÉTICA	30
3.4.1 ESPÍN NUCLEAR	31
3.4.2 PROPIEDADES MAGNÉTICAS DEL NÚCLEO DE HIDRÓGENO	31
3.4.3 MOVIMIENTO DE PRECESIÓN	33
3.4.5 EXCITACIÓN NUCLEAR POR RADIOFRECUENCIA (RF)	33
3.4.6 RELAJACIÓN LONGITUDINAL (T1)	33
3.4.7 RELAJACIÓN TRANSVERSAL (T2)	34
3.4.8 TIEMPO DE REPETICIÓN	34
3.4.9 RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL	35
3.5 IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL Y SEÑAL BOLD	35
3.6 ATLAS NEUROANATÓMICO DE JD POWER CON 264 REGIONES DE INTERÉS	37
3.7 DESCOMPOSICIÓN TIEMPO-FRECUENCIA DE SEÑALES POR MEDIO DE LA TRANSFORMACIÓN WAVELET	38
3.7.1 ANÁLISIS DE CORRELACIÓN WAVELET	40
3.8 MATRIZ DE CONECTIVIDAD	41
3.8.1 MATRIZ UMBRALIZADA	41
3.9 INTRODUCCIÓN A LAS REDES	42
3.9.1 NATURALEZA DE LOS NODOS EN LAS REDES CEREBRALES	42

3.9.2 NATURALEZA DE LOS ENLACES EN LAS REDES CEREBRALES.....	42
3.10 MÉTRICAS TOPOLÓGICAS DE REDES CEREBRALES.....	43
3.11 ESTADÍSTICA BASADA EN LA RED (NBS).....	46
3.12 MAXIMUM SPANNING TREE (MST).....	47
4 METODOLOGÍA	49
4.1 IMPLICACIONES ÉTICAS.....	49
4.2 PARTICIPANTES.....	50
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	50
4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PRE CIRUGÍA.....	50
4.3.2 CRITERIO DE INCLUSIÓN POS CIRUGÍA.....	50
4.3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	50
4.3.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	50
4.4 IMPLEMENTACIÓN DEL PROTOCOLO RS-FMRI.....	51
4.5 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	52
4.5.1 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES ESTRUCTURALES.....	53
4.5.2 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES FUNCIONALES	54
4.6 PRE-PROCESAMIENTO DE IMÁGENES ESTRUCTURALES.....	54
4.6.1 FSLREORIENT2STD:.....	55
4.6.2 ROBUSTFOV	55
4.6.3 FAST.....	56
4.6.4 BET 2 (BRAIN EXTRACCION TOOL).....	57
4.7 REGISTRO PARA DETERMINACIÓN DE COORDENADAS.....	58
4.7.1 TRANSFORMACIONES ESPACIALES	58
4.7.2 TRANSFORMACIONES AFINES.....	59
4.7.3 ESPACIO ESTÁNDAR.....	60
4.8 OBTENCIÓN DE LOS DATOS.....	62
4.8.1 PARCELACIÓN CEREBRAL DESDE COORDENADAS ESTABLECIDAS POR EL ATLAS NEUROANATÓMICO DE POWER.....	62
4.8.2 EXTRACCIÓN DE LA SEÑAL BOLD - EXTRACCIÓN DE LAS SERIES DE TIEMPO	63
4.8.3 DESCOMPOSICIÓN WAVELET DISCRETA	63
4.8.4 CONSTRUCCIÓN DE MATRICES DE CONECTIVIDAD A PARTIR DE LA CORRELACIÓN WAVELET.....	65
4.8.9 ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA CORRELACIÓN.....	65
4.9 CONSTRUCCIÓN Y ANÁLISIS DE RED	65
4.9.1 ANÁLISIS DE LA RED GLOBAL: MATRIZ MULTI-UMBRALIZADA POR DENSIDAD DE CONEXIÓN.....	66
4.9.2 ÁRBOL DE EXPANSIÓN MÁXIMA (MST).....	67
4.9.3 ANÁLISIS REGIONAL: ELECCIÓN DE UMBRAL DE CONEXIÓN	67
ESTADÍSTICA BASADA EN REDES (NBS).....	68



5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	69
5.1 PARTICIPANTES	69
5.2 ADQUISICIÓN DE DATOS.....	69
5.3 CONSTRUCCIÓN Y ANÁLISIS DE LA RED.....	72
5.3.1 ESTRUCTURA ELEMENTAL DE LA RED: MST	73
5.3.2ANÁLISIS DE LA RED GLOBAL	74
5.3.3 ANÁLISIS REGIONAL DE LA RED	75
5.3.4 ESTADÍSTICA BASADA EN REDES (NBS).....	83
6 CONCLUSIONES	85
7 BIBLIOGRAFÍA	86
ANEXOS.....	93
ANEXO 1: PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS.....	93
ANEXO 2. ARTICULO DE INVESTIGACIÓN	107
ANEXO 4. VALORES DE P EN MÉTRICAS GLOBALES DE LA RED.....	104



Resumen

La obesidad es un problema de salud pública de orden mundial, su tratamiento un desafío (1). El bypass gástrico es actualmente el único tratamiento disponible para la obesidad severa y mórbida que consistentemente logra y mantiene la pérdida sustancial de peso (2). Ha sido demostrado que sujetos obesos presentan alteraciones en la conectividad cerebral, sin embargo, se desconoce si el bypass gástrico es un factor que conlleve a su normalidad.

Para dar respuesta a este planteamiento, se analizó en pacientes con obesidad severa y mórbida la conectividad cerebral pre y pos cirugía bypass gástrico a través de la técnica de imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo (Rs-fMRI), para ello se recurrió a un resonador magnético GE 3.0 Teslas Discovery MR 750. La Rs-fMRI es una herramienta de gran relevancia científica que con base en la propuesta de JD Power, permitió analizar la conectividad entre 264 áreas cerebrales usando como medio de contraste cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguíneo (contraste BOLD). La recolección de datos se obtuvo mediante el pre procesamiento y procesamiento de volúmenes funcionales y anatómicos por FSL (FMRIB's Software Library). Posteriormente, el filtrado permitió eliminar el ruido fisiológico para extraer la secuencia de activación promedio de cada área cerebral correlacionándolas a través del paquete estadístico R. Haciendo uso de la correlación como medida de conectividad se obtuvieron resultados sobre las métricas a nivel global del coeficiente de agrupación, longitud de camino característico, eficiencia global, eficiencia local y modularidad. A nivel regional, se determinaron las regiones cerebrales que tuvieron diferencias significativas en la eficiencia nodal y grado. Finalmente, se hizo uso de estadística basada en redes (NBS) para identificar los grupos de conexiones que muestran un efecto significativo en la conectividad pre y pos bypass gástrico.

A seis meses de la intervención, se encontró una disminución de la conectividad en una subred que involucra 44 regiones de interés (ROIs) ($p < 0.001$), al mismo tiempo que para el caso de la modularidad, eficiencia global y fuerza se observó un incremento no significativo en las métricas de la red global; Simultáneamente se produjo una disminución del camino característico, coeficiente de agrupación y eficiencia local ($p < 0.05$). A nivel regional, zonas como la corteza frontal (encargada de desempeñar funciones de memoria), ínsula (implicada en los procesos emocionales, de autoconciencia, procesos del lenguaje, gustativos y olfativos), áreas motoras (afín con el control de las acciones voluntarias en situaciones de conflicto), precuneo (involucrado con la percepción del ambiente, memoria episódica y respuestas afectivas al dolor), cíngulo (relacionado con la depresión), putamen (encargada de la regulación del aprendizaje motor y condicionamiento operante), área temporal (encargada del procesamiento visual y memoria operante) y tálamo (región involucrada en la memoria, emociones, ciclo sueño-vigilia, funciones ejecutivas, control sensitivo motor y procesamiento de información sensitiva) se encontrarán incrementos significativos en la eficiencia nodal y grado ($p\text{-FDR} < 0.05$).

En particular, nuestros resultados indican que sujetos sometidos a cirugía de bypass gástrico están asociados con una menor conectividad funcional, una red global redistribuida y eficiente, además

de un incremento en la distribución del grado y eficiencia nodal en regiones que se sabe, están involucradas en funciones: cognitivas, memoria, procesos emocionales y de procesamiento de recompensas. Por lo tanto, interpretados en el contexto de investigaciones anteriores, estos hallazgos indican que el comportamiento de la red en sujetos obesos tiende a ser más aleatoria en comparación a seis meses de haberse sometido a bypass gástrico, tendiendo a un comportamiento de redes de alta eficiencia y un camino característico corto.



Abstract

Obesity is a world-wide public health problem, its treatment a challenge (1). Gastric bypass is currently the only treatment available for severe and morbid obesity that consistently achieves and maintains substantial weight loss (2). It has been shown that obese subjects have alterations in brain connectivity, however, it is unknown if gastric bypass is a factor that leads to normality.

To respond to this approach, we analyzed in patients with severe and morbid obesity the cerebral connectivity before and after gastric bypass surgery through the technique of functional magnetic resonance imaging at rest (Rs-fMRI), for this purpose to a magnetic resonator GE 3.0 Teslas Discovery MR 750. The Rs-fMRI is a tool of great scientific relevance that based on the proposal of JD Power, allowed to analyze the connectivity between 264 brain areas using as a contrast medium changes dependent on the level of blood oxygenation (BOLD contrast). Data collection was obtained through preprocessing and processing of functional and anatomical volumes by FSL (FMRIB's Software Library). Subsequently, the filtering allowed the elimination of physiological noise to extract the average activation sequence of each brain area by correlating them through the statistical package R. Using the correlation as a measure of connectivity, results were obtained on the global metrics of the clustering coefficient, characteristic path length, global efficiency, local efficiency and modularity. At the regional level, brain regions that had significant differences in nodal efficiency and grade were determined. Finally, network-based statistics (NBS) were used to identify the groups of connections that show a significant effect on gastric bypass and post-bypass connectivity.

Six months after the intervention, a decrease in connectivity was found in a subnet involving 44 regions of interest (ROIs) ($p < 0.001$), at the same time as in the case of modularity, global efficiency and strength, a non-significant increase in global network metrics; Simultaneously there was a decrease in the characteristic path, clustering coefficient and local efficiency ($p < 0.05$). At the regional level, areas such as the frontal cortex (responsible for performing memory functions), insula (involved in emotional processes, self-awareness, language processes, taste and olfactory), motor areas (related to the control of voluntary actions in conflict situations), precuneo (involved with the perception of the environment, episodic memory and affective responses to pain), cingulate (related to depression), putamen (responsible for the regulation of motor learning and operant conditioning), temporal area (responsible for visual processing and operant memory) and thalamus (region involved in memory, emotions, sleep-wake cycle, executive functions, motor sensory control and sensory information processing) significant increases were found in nodal efficiency and grade ($p\text{-FDR} < 0.05$).

In particular, our results indicate that subjects undergoing gastric bypass surgery are associated with reduced functional connectivity, a redistributed and efficient global network, in addition to an increase in the distribution of degree and nodal efficiency in regions known to be involved. functions: cognitive, memory, emotional processes and rewards processing. Therefore, interpreted in the context of previous research, these findings indicate that the behavior of the

network in obese subjects tends to be more random compared to six months of having undergone gastric bypass, tending to a high efficiency network behavior. and a characteristic short path.



Abreviaturas

BET: Herramienta de extracción cerebral.

BOLD: Imagen dependiente del nivel de oxigenación sanguínea.

IMC: Índice de masa corporal.

DICOM: Imagen digital para comunicación en medicina.

DTI: Imagen por tensor de difusión.

Ep/gr: Imagen eco-planar con gradiente.

FDR: Tasa de descubrimiento falso.

FMRI: Imagen funcional de resonancia magnética.

Rs-FMRI: Imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo.

FOV: Campo de visión.

Fsl: Biblioteca de herramientas de análisis para datos de imágenes cerebrales FMRI, MRI y DTI.

MRI: Imagen por resonancia magnética.

NBS: Estadística basada en redes.

NIFTI: Iniciativa de tecnología informática de neuroimagen.

Rf: Radio frecuencia.

ROIs: Regiones de interés.

Strength: Fuerza.

TR: tiempo de relajación.

Te: Tiempo de eco.



Índice de figuras

Figura 1. Descripción de la cirugía de bypass gástrico. El bypass gástrico comprende en su configuración estándar un pequeño reservorio gástrico separado del resto del estómago, anatomizando el yeyuno mediante un montaje en y de Roux con brazos de longitudes variables. Imagen modificada de https://www.indisa.cl/indisaweb/servicios-clinicos/centro-nutricion-cirugia-metabolica-cirugia-bariatrica.html	28
Figura 2. Segregación, integración y conectividad. Dos regiones se reconocen como segregadas anatómicamente si responden de forma sincronizada a un mismo estímulo. Estas respuestas funcionales parciales son integradas en una respuesta única y el concepto que permite su complementariedad es conocido como conectividad cerebral funcional. Imagen tomada y modificada de (42).....	29
Figura 3. Campo producido por una carga en movimiento. En la imagen puede observarse las líneas de campo magnético generadas por una carga moviéndose en línea recta (azul).....	31
Figura 4. Estados paralelo o anti paralelo al campo magnético B. Debido a la presencia de un campo magnético externo, tanto la orientación del espín como la energía del protón se ven alteradas. Existen dos estados posibles: estado paralelo a B, de menor energía, y estado anti paralelo a B, con una energía $H\gamma B$ veces superior.....	32
Figura 5. Estados de la hemoglobina. La desoxihemoglobina es fuertemente paramagnética debido a 4 electrones desapareados en cada centro de hierro: imagen tomada y modificada de http://mriquestions.com/bold-contrast.html	36
Figura 6. Diferencia en la respuesta hemodinámica entre regiones cerebrales. activas (derecha) e inactivas (izquierda). Las neuronas activas requieren oxígeno para soportar las necesidades de su metabolismo, provocando una afluencia de sangre oxigenada en el área. Esta afluencia cambia las propiedades magnéticas del tejido local, causando un contraste de señal que es detectado por el resonador magnético. Imagen tomada de http://brainandmarketing.blogspot.com/2015/11/que-es-fmri.html , University of Oxford.....	37
Figura 7. Atlas neuroanatómico de JD Power. Atlas anatómico del cerebro humano compuesto por 264 etiquetas identificadas unívocamente por diferentes coordenadas. Los archivos vinculados permiten utilizar las comunidades de 264 ROIs como desee. Imagen tomada y modificada de https://www.jonathanpower.net/2011-neuron-bigbrain.html (16).....	37
Figura 8. Algoritmo de codificación para filtro de media banda. Supongamos que la señal original $x[n]$, que abarca una banda de frecuencia máxima f_0 . En el primer nivel de descomposición, la señal pasa a través de los filtros de paso alto y paso bajo eliminando todas las frecuencias que están por encima de la mitad de la frecuencia más alta en la señal por lo que la salida del filtro solo abarca las frecuencias $f_0/2$. Esta señal luego pasa a través de los filtros de paso bajo y paso alto nuevamente para una mayor descomposición. La salida del segundo filtro de paso bajo abarcan una banda de frecuencia de $f_0/4$. La segunda señal filtrada constituye el segundo nivel de descomposición DWT. La salida del filtro de paso bajo se filtra nuevamente para una mayor descomposición. Este proceso continúa hasta que quedan dos muestras. Para este ejemplo específico, habría 8 niveles de descomposición, cada uno con la mitad del número de muestras del nivel anterior.....	39
Figura 9. Matriz de conectividad funcional individual de 78 regiones estimadas mediante resonancia magnética funcional (izquierda). La misma matriz de conectividad después de aplicar el umbral del 75%. Imagen tomada y modificada de (64).....	41
Figura 10. Nodo. Regiones cerebrales obtenidas a partir de una parcelación esférica basada en coordenadas de picos de activación. Las regiones muestran nodos en las coordenadas donde se presenta mayor actividad neuronal asociada al área. Imagen tomada y modificada de (67).....	42

Figura 11. Gráfico de enlaces en una red de conectividad cerebral funcional generada a partir de datos de fMRI adquiridos en un solo participante. La red ha sido restringida para mostrar el 5% de las correlaciones más fuertes. Los colores de los bordes codifican la fuerza de la correlación (el amarillo es más bajo, el rojo es más alto). De esta manera la conectividad funcional se puede mapear en todo el cerebro. Imagen tomada y modificada de (68)..43

Figura 12. Métricas comúnmente utilizadas para cuantificar la topología de las redes. (a) Nodo, es un punto de intersección, conexión o unión de varios elementos que confluyen en el mismo lugar. (b) Enlace, es la conexión existente entre dos nodos. (c) Grado de un nodo, es el número de enlaces o conexiones que tiene con el resto de la red, indicando el tamaño de interacción con otras regiones, lo que facilitara o dificultara la integración funcional, además, de ser clave para visualizar la resistencia de la red a fragmentarse. (d) Coeficiente de agrupación: describe como determinadas funciones se encuentran ubicadas en regiones cerebrales localmente concretas. Está dado por la fracción de triángulos alrededor de un nodo individual i . Eficiencia local; recíproco de la longitud de la ruta promedio entre los vecinos del nodo i , al disminuir la longitud incrementa la eficiencia local. (e) Modularidad, subconjuntos de nodos altamente interconectados, muchas redes complejas tienen una estructura de comunidad modular. Esta métrica además de describir la capacidad de especialización funcional también es capaz de describir la presencia de grupos de regiones densamente interconectados (f) Longitud de camino característico, es simplemente el número mínimo de bordes que deben atravesarse para transmitir información del nodo i al nodo j . Estima el potencial de integración funcional entre las regiones del cerebro, un camino más corto que implican un mayor potencial de integración. La magnitud inversa de esta corresponde a la eficiencia global si se considera los caminos característicos promedios de toda la red o local si se considera la longitud de camino característico más pequeño de un nodo con los demás elementos de la red.....44

Figura 13. Pasos clave del análisis estadístico basado en red (NBS). La metodología NBS se ilustra con una comparación de redes de conectividad funcional entre dos grupos medida con resonancia magnética funcional en estado de reposo. (a) Comenzamos con dos poblaciones de matrices de conectividad, izquierda y derecha. (b) Un estadístico de prueba (en este caso, una prueba t se calcula en todos y cada uno de los elementos de la matriz, lo que da como resultado una matriz de valores estadísticos (izquierda). Esta matriz es entonces umbralizada. (c) Se identifican los componentes conectados de la matriz estadística umbralizada y se calcula el tamaño de cada una (en términos del número de enlaces). (d) Las etiquetas de datos se mezclan aleatoriamente y se reasignan a las matrices de conectividad representadas en el panel a través de un test de permutación. (e) Proyección de la red en el espacio anatómico, vemos las diferencias de conectividad funcional entre grupo 1 y grupo 2. El NBS por lo tanto ofrece una herramienta para visualizar cambios en la conectividad funcional, sin embargo, no puede rechazar la hipótesis nula a nivel de los nodos individuales. Imagen tomada y modificada de (2).47

Figura 14. Redes fragmentadas y subred conectada a nodos (mts). (a) Ejemplo de subred completamente conectada. En este tipo de subred se puede rastrear una ruta entre cualquier par de nodos siguiendo los bordes del gráfico. (b) Red fragmentada después de eliminar cualquiera de los bordes. Aquí, tres aristas han sido eliminadas para producir una red que comprende cuatro componentes separados: dos consisten en cuatro nodos (azul y púrpura), uno consta de tres nodos (verde) y el cuarto comprende un solo nodo aislado (rojo). Existe una ruta entre cualquier par de nodos dentro de un componente, pero no se pueden encontrar rutas entre pares de nodos ubicados en dos componentes distintos. Imagen tomada y modificada de (64).48

Figura 15. Interfaz de la consola del resonador GE Discovery. Para modificar los parámetros de las secuencias de adquisición durante la elaboración de un protocolo de investigación, el técnico radiólogo procede a elaborar un nuevo protocolo con la opción “intercambio de protocolos” disponible en la pestaña de edición de sesiones de protocolos.....52

Figura 16. Ventana de exportación de protocolo de investigación. Una vez concluido la modificación de los parámetros en las secuencias de adquisición de imágenes se procede a exportar la secuencia para que esté disponible como una nueva opción de estudio de resonancia magnética funcional en la pestaña “cesta de protocolos.....52

Figura 17. Menú de selección de protocolo. El protocolo deseado se puede encontrar en la lista de protocolos del sitio, "otro".....	53
Figura 18. Imagen estructural. Imagen por resonancia magnética estructural de una muestra de estudio con tamaño de voxel de 1 x 1 x 1 mm3.....	53
Figura 19. Imagen por resonancia magnética funcional. Este tipo de imagen contiene la información de la activación neural para todas las regiones que componen el cerebro en cada una de las adquisiciones. Durante un tiempo aproximado de 10.6 minutos se obtienen 320 fluctuaciones de la actividad cerebral en un intervalo de tiempo conocido como serie de tiempo asociada a las ROI.....	54
Figura 20. fslreorient2std. Ejemplo de rotación de 90° (derecha) aplicada a la muestra (izquierda) cambiando los ejes (teniendo cuidado de mantener las relaciones correctas de izquierda a derecha) para que sea x = izquierda-derecha, y = anterior-posterior y z (superior-inferior).....	55
Figura 21. Aplicación de Robustfov: El panel izquierdo muestra una imagen con un FOV grande (original) y la versión recortada (derecha) después de aplicar Robustfov,. Esto ayudara a mejorar la robustez de la extracción y el registro del cerebro.....	56
Figura 22. Campo de sesgo. Ejemplo de un campo de sesgo lineal simulado (primera columna parte inferior). La segunda columna contiene la imagen en bruto. La tercera columna ilustra la salida de segmentación con errores de volumen parcial por la falta de corrección de campo de polarización (función de corrección de campo de polarización "desactivada"). La segmentación de materia gris con el algoritmo de corrección de campo de sesgo predeterminado se muestra en la cuarta columna dando como resultado la eliminación del campo de sesgo simulado (91).....	56
Figura 23. BET2. Cerebro a partir de la extracción iterativa de BET2. Primero se calcula el centro de gravedad (92), posteriormente se determina el radio aproximado del cerebro (panel superior izquierdo). Subsiguientemente se obtiene la intensidad media de todos los vóxeles dentro del "cerebro esférico" y se comprueba si pertenecen a la materia cerebral. A partir de lo anterior repite varias veces el proceso creciente en la región a manera de loop para obtener la superficie del cerebro (panel superior derecho, panel central derecho- izquierdo). Finalmente se recorta la imagen excluyendo los elementos no pertenecientes a la masa cerebral.....	57
Figura 24. Ejemplo de transformaciones de cuerpo rígido. La primera fila muestra tres cortes de la imagen del cerebro original (antes de cualquier transformación). La fila del medio muestra ejemplos después de la traslación (desplazamiento) del cerebro a lo largo de los ejes x (izquierda-derecha), y (posterior-anterior), z (inferior-superior) respectivamente. La última fila muestra ejemplos después de la rotación sobre los ejes x, y, z respectivamente. Estas tres traducciones y tres rotaciones son todas independientes y juntas, conforman los seis grados de libertad de una transformación 3D (91).....	59
Figura 25. Ejemplos de transformaciones afines. La primera fila muestra tres cortes de la imagen del cerebro original (antes de cualquier transformación). La fila del medio muestra ejemplos después de escalar el cerebro a lo largo de los ejes x (izquierda-derecha), y (posterior-anterior), z (inferior-superior) respectivamente. La última fila muestra ejemplos después de sesgo (escalamiento oblicuo) en los planos x – y, y – z, y x – z, respectivamente. Estas tres escalas y tres sesgos, junto con el 6 DOF de la transformación de cuerpo rígido (tres rotaciones y tres traducciones), conforman el 12 DOF de una transformación afín 3D (91).....	60
Figura 26. Ilustración de un corte de la plantilla MNI152. Esta plantilla es el resultado de un promedio de imágenes de RMI estructurales de 152 sujetos adultos jóvenes sanos que se han alineado con el registro para crear una plantilla que captura mejor la anatomía de esta población (91).....	61
Figura 27. Etapas del registro. Durante la primera etapa del registro se concatena la imagen funcional (panel superior izquierdo) junto a la imagen estructural (panel superior central) dando como resultado una única	

imagen fusionada (panel superior derecho). Durante la segunda etapa del registro se toma la imagen resultante de la primera etapa y se concatena junto a la plantilla MN152 de FSL resultando en una nueva imagen fusionada conocido como espacio estándar. Imagen tomada y modificada de (91)61

Figura 28. Método para establecer una ROI: una vez conocida la coordenada del espacio estándar que contiene la región de interés se crea una pequeña esfera con un radio de 5mm con el objetivo de poder transformar toda la demás información en cero solo sobreviviendo los voxel de interés de esa región.....62

Figura 29. Ejemplo de una máscara ROI asignada. Observe la esfera creada a partir de las coordenadas del atlas neuroanatómico de JD Power.63

Figura 30. Serie de tiempo: la imagen de la derecha corresponde a las fluctuaciones en la actividad cerebral asociadas a esa región tomada en intervalos de 2 segundos durante 10.6 minutos.....63

Figura 31. Ejemplo de filtrado de una señal a distintas escalas de descomposición wavelet a diferentes bandas de frecuencia. w1 (escala 1) muestra frecuencias altas que se van filtrando a través de diferentes niveles de descomposición (w2 “escala 2”; w3 “escala 3”) hasta llegar a w4 (escala 4). Imagen tomada y modificada de http://www.gipsa-lab.fr/projet/infonetcomabrain/docs/sweave_brainwaver.pdf.64

Figura 32. Falla en la alineación de las estructuras anatómicas durante el proceso de registro.70

Figura 33. Informe de registro realizado por FSL. Al concluir el registro de las imágenes estructurales y funcionales en FSL se arroja un informe detallado de cómo concluyó el registro individual a través de un informe visual.....70

Figura 34. Parcelación cerebral en 264 regiones de interés mediante el atlas neuroanatómico de JD Power.....71

Figura 35. Esquema del análisis de correlación de wavelets. Arriba, las series de tiempo fMRI registradas de cada una de las 264 regiones en cada sujeto se descomponen utilizando el análisis de descomposición wavelet, la correlación se estima en cada escala de descomposición Escala 1: representa el intervalo de frecuencia 0.125-0.25Hz; Escala 2: 0.0625-.125 Hz; Escala 3: 0.03125-0.0625 Hz; Escala 4: 0.01562-0.03125Hz y Escala 5: 0.0078-0.01562 Hz.71

Figura 36. Varianza de correlación de wavelets inter-regional. El eje de las abscisas representa la escala de correlación wavelet, mientras que el eje de las ordenadas representa el grado de correlación estimado, las curvas negras representan las estimaciones y las curvas azules representan el intervalo de confianza al 95%. Las correlaciones negativas no representan conexiones anatómicas reales según reporte de Liang X, 2012 (112).....72

Figura 37. Superposición entre el MST pre y pos bypass gástrico. Los enlaces del grupo pre cirugía están marcados en azul y pos cirugía en rojo y los enlaces en morado corresponden a la superposición de los enlaces entre ambos grupos. Se puede apreciar una gran superposición de conexión MST media lo que indica que La mayoría de las conexiones MST permanecen iguales en ambos grupos. L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.73

Figura 38. Alteraciones en las métricas de la red global vs. densidad de conexión para los grupos de pre cirugía (línea azul) y post cirugía (línea roja). Los asteriscos rojos indican diferencia de grupo significativa ($p < 0.05$ basada en el test de permutación con un número de permutaciones igual a 10,000).....74

Figura 39. Árbol de expansión máxima asociado a la matriz de correlación grupal pre y pos bypass gástrico. La matriz de conectividad grupal de los sujetos pre cirugía (parte superior izquierda) y la matriz de conectividad grupal de los sujetos pos cirugía (parte inferior izquierda) a un umbral con densidad de conexión a 20% para la cual al menos el 97.7906% de los nodos del MST estaban conectados en todos los sujetos. La figura de la derecha superior e inferior muestra el MST para la red promedio correspondiente a cada grupo.76

Figura 40. Regiones del cerebro que muestran un aumento en la distribución de grado en la red cerebral funcional en los sujetos después de seis meses de haberse sometido al procedimiento en comparación a una semana previa

a la cirugía bypass gástrico. Los colores de los nodos individuales se basan a la pertenencia de las áreas cerebrales: amarillo (área frontal), verde (región parietal), rosa (área sublobar), negro (área límbica). L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.....79

Figura 41. Regiones del cerebro que muestran disminución en la distribución de grado en la red cerebral funcional pos bypass gástrico en comparación a una semana previa a la cirugía de bypass gástrico. Los colores de los nodos individuales corresponden a las siguientes regiones: naranja (región temporal), amarillo (región temporal), verde (región occipital), azul claro (región parietal) y rojo (región sublobar). L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.80

Figura 42. Regiones del cerebro que muestran aumento en la eficiencia nodal de la red cerebral pos bypass gástrico en comparación a una semana previa a la cirugía. Los colores de los nodos individuales corresponden a las siguientes regiones: amarillo (área frontal), verde (región límbica), azul claro (región sublobar), rosa (región temporal) y rojo (región parietal). L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.81

Figura 43. Regiones del cerebro que muestran aumento en la eficiencia nodal de la red cerebral funcional pos bypass gástrico. Los colores de los vértices individuales pertenecen a las siguientes regiones: amarillo (área parietal) y azul (región temporal). L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.82

Figura 44. Resultados de la estadística basada en redes pos bypass gástrico. Hubo una sola componente conectado con una fuerza de conectividad significativamente menor $p < 0.001$ pos bypass gástrico.84



Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación internacional de adultos con sobrepeso y obesidad según el IMC propuesto por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (5).....	27
Tabla 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres de 20 años o más, de acuerdo a la institución proveedora de los servicios de salud México. Imagen tomada y modificada de (35).....	27
Tabla 3. Valor del espín nuclear S dependiente de la paridad del número másico A y del número atómico Z . Se muestra el valor que adquiere el espín nuclear dependiendo de la paridad de los protones y neutrones que contenga.....	31
Tabla 4. Definiciones matemáticas de métricas de red complejas (ver (64) para una descripción detallada de estas).....	45
Tabla 5. Enlaces de la red después de aplicar la densidad de conexión correspondiente.....	66
Tabla 6. Regiones cerebrales asociadas con sus principales funciones.....	77
Tabla 7. Regiones cerebrales con grado nodal anormal en el grupo de sujetos pos cirugía en comparación con los sujetos pre cirugía.	79
Tabla 8. Regiones cerebrales con grado anormal en el grupo de sujetos pre bypass gástrico en comparación con los sujetos pos bypass gástrico	80
Tabla 9. Regiones cerebrales con eficiencia nodal anormal en el grupo de sujetos pos bypass gástrico en comparación con los sujetos pre bypass gástrico.	81
Tabla 10. Regiones cerebrales con eficiencia nodal anormal en el todo el grupo de sujetos pre bypass gástrico en comparación con los sujetos pos bypass gástrico.....	82

Introducción

1

El cerebro es el objeto más fascinante del universo. Cada cerebro humano es diferente, el cerebro hace a cada ser humano único y define quién es.

-Stanley B. Prusiner

(Premio Nobel de Medicina, 1997).

Año tras año, la obesidad se incrementa en el mundo a pasos agigantados (3). Desde el 2012, la Organización Mundial para la Salud (4) considera a la obesidad como pandemia, pues las cifras son cada vez más alarmantes en todos los grupos de edad. La literatura sobre obesidad y su impacto en el sistema nervioso central se ha enfocado principalmente en respuesta al consumo de alimento y su relación con anomalías en el procesamiento de estímulos gratificantes: por ejemplo, pacientes obesos que han perdido peso corporal presentan mayor actividad en regiones del cerebro que controlan el deseo de comer y el autocontrol (hipotálamo, corteza cingulada e hipocampo) (5-7). Sin embargo, regiones que procesan recompensa (amígdala), motivación (ganglios basales) y gusto (lóbulo temporal) no reaccionaron con tanta fuerza.

Desafortunadamente, estudios sobre el efecto de los tratamientos anti obesidad como el bypass gástrico “técnica quirúrgica que consiste en modificar anatómicamente el sistema digestivo dejando un pequeño estómago de 15 a 30 ml conectado directamente al intestino delgado” (8) en su mayoría se basan en los efectos metabólicos-intestinales que favorecen la pérdida de peso dejando a un lado el análisis del impacto a nivel central.

Una herramienta útil para destacar los elementos neuronales asociados con el funcionamiento cerebral es conocida como Imagen por Resonancia Magnética funcional (fMRI) y consiste en la habilidad para medir los pequeños cambios en el flujo sanguíneo que ocurren durante la actividad del cerebro (contraste BOLD) a través de imágenes de resonancia magnética. Es sabido que la energía consumida por la actividad neuronal generada durante la realización de tareas es del orden del 5% de toda la energía empleada por el cerebro (9), por lo que estas fluctuaciones energéticas y su fácil medición hicieron posible que la mayor parte de nuestros conocimientos de neuroimagen provengan del estudio del cerebro cuando eran efectuadas determinadas tareas (10, 11). Debido a este convencionalismo se consideraba a las demás señales de fondo no relacionadas con el funcionamiento del cerebro si no ruido aleatorio de muy bajas frecuencias, por lo cual era excluida y desaprovechada. Actualmente se ha comprobado que estas activaciones no son aleatorias, si no que están bien estructuradas y organizadas y actualmente se les denomina actividad intrínseca o espontánea y está presente en todo cerebro, además, de que puede estudiarse durante el estado de reposo, o sea, sin imponer ninguna tarea específica más allá de la

quietud durante los minutos que tarda la adquisición (9).

En este contexto diversas investigaciones se han enfocado en el análisis del efecto de la obesidad en la conectividad cerebral funcional (12-14). Sin embargo, no se había realizado un estudio completo de la conectividad intrínseca en pacientes que han sido sometidos a bypass gástrico, por lo que este trabajo ofrece un análisis exhaustivo de la conectividad funcional mediante la resonancia magnética en estado de reposo.

Se obtuvieron datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo (Rs-fMRI) de 25 mujeres que fueron seguidas longitudinalmente durante un período de seis meses, escaneados por dos ocasiones: una semana previa a ser sometidas al procedimiento de bypass gástrico y seis meses posteriores a la cirugía. Para participar en este estudio, las mujeres debían presentar un índice de masa corporal (IMC) entre 35 y 39 además de que fuera la primera vez que serían sometidas a bypass gástrico. Los datos de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (Rs-fMRI) se obtuvieron de un equipo GE 3.0 Tesla Discovery MR750 con una antena cerebral de 32 canales para alta relación señal-ruido. Los datos brutos de Rs-fMRI se pre procesaron utilizando una combinación de paquetes de análisis incluidos en FSL. Para facilitar la exploración de la red cerebral y la obtención de las series de tiempo volumétricas funcionales correspondientes a cada una de las regiones de interés (ROIs) en el espacio estándar, se realizó la parcelación regional de acuerdo con atlas neuroanatómico de JD Power (15). Este atlas divide cada hemisferio y el cerebelo en 264 ROIs, suministrando sus correspondientes coordenadas de activación pico promedio y pueden obtenerse usando la librería FSLmaths (16). Se hizo uso de la correlación como medida de conectividad (17). Para analizar esta correlación entre las señales de activación media de dos regiones cerebrales diferentes basándonos en la metodología de correlación wavelet (18). Para el análisis de las métricas de red, se generó un gráfico a partir de cada matriz de conectividad, para ello, cada fila y columna de la matriz representó la conectividad por pares entre nodos. Con la finalidad de evitar diferencias sistemáticas en el número absoluto de enlaces de la red, se hizo el uso del umbral por densidad de conexión para eliminar cualquier conexión débil (19).

Los resultados nos muestran una tendencia al aumento en varios aspectos de la organización de la red cerebral en el grupo pos bypass gástrico en comparación al grupo pre bypass gástrico. A nivel global, la eficiencia, modularidad y fuerza exhiben este comportamiento. Así mismo, las pacientes pos bypass gástrico mostraron una longitud de camino característico y coeficiente de agrupación disminuido llegando incluso a ser estadísticamente significativo para el caso de la longitud de camino característico. A nivel regional, varias ROIs se determinaron consistentemente como nodos con variaciones en la distribución del grado, con un patrón diferente en el grupo pos bypass gástrico. Analizando los resultados de las métricas a nivel global se puede inferir, que las redes cerebrales de los sujetos pos bypass gástrico reflejan menor capacidad de conectividad con regiones cerebrales vecinas, al mismo tiempo que presentan mayor facilidad para transferir información en toda la red, optimizando la manera en que se puede integrarse. De igual manera tras haberse sometido a bypass gástrico, las redes cerebrales

exhiben mejor propensión del cerebro a segregarse relativamente en comunidades independientes lo que se traduce en la mejora de la capacidad del cerebro para procesar funciones especializadas dentro de subredes funcionales interconectadas. A nivel regional la redistribución de grado en determinadas áreas indica que las pacientes sometidas a bypass gástrico sufrieron un cambio profundo en la redistribución de las conexiones, reflejando una nueva configuración con el objetivo de satisfacer topológicamente la mediación en una gran parte del tráfico de señales del cerebro. Esta transición parece apoyar que después de seis meses de haberse sometido a bypass gástrico, existe una consolidación de la conectividad dando a entrever que un déficit del grado pudiera haber tenido un impacto particularmente perjudicial al limitar su papel en la promoción de la dinámica de integración de estas áreas.

Se observaron cambios en el grado y eficiencia nodal en áreas como: precuneo derecho (involucrado con la percepción del ambiente, recuperación de memoria episódica y respuestas afectivas al dolor), área motora suplementaria (encargada de desempeñar un papel fundamental en el control de las acciones voluntarias en situaciones de conflicto), área frontal superior derecha e izquierda (encargada de desempeñar funciones de memoria de trabajo y cognitivas superiores), cíngulo medio (relacionado con la emoción, especialmente la apatía y la depresión), área frontal media izquierda (encargada de funciones superiores de atención y aprendizaje), área frontal inferior orbital izquierda (encargada de regular la planificación conductual asociada a sensibilidad a recompensa y castigo), putamen (encargada de la regulación del aprendizaje motor, la planificación y condicionamiento operante), área temporal inferior derecha (encargada del procesamiento visual de los objetos), área temporal media izquierda (encargada de la memoria declarativa), ínsula (región implicada en los procesos emocionales, autoconciencia, procesos del lenguaje, gustativos y olfativos) y región fusiforme (encargada del procesamiento de la información del color, reconocimiento de cara y cuerpo, reconocimiento de palabras, reconocimiento de números e identificación de categorías). Lo que reafirma una reestructuración de las redes de los sujetos pos operatorios y mejora en la capacidad de transmisión y comunicación en estas áreas. En conclusión, nuestros resultados suman una evidencia completa y profunda sobre como la información de la topología de red se puede aprovechar para mejorar el modelado de la conectividad funcional.



Estado del arte

La única forma de tener buenas ideas es teniendo muchas ideas.

Linus Pauling

(Nobel de Química, 1954).

Estudios previos de neuroimagen han demostrado una relación estricta entre la conectividad cerebral regional y trastornos anormales de peso y alimentación (20, 21). En sujetos normo peso, el hambre se asocia con un aumento de la conectividad en hipotálamo (encargado de las funciones vegetativas y la regulación térmica, sexualidad, hambre y sed), tálamo (centro de conexión entre estructuras del sistema límbico) y subículo del hipocampo (involucrado con fenómenos de la memoria). Mientras que la percepción a no tener necesidad inmediata de ingesta de alimentos se asocia con un aumento del flujo en corteza pre frontal (13). García-García y colegas (22) demostraron que la activación anormal del putamen (núcleo basal) en pacientes obesos puede contribuir a comer en exceso. Diversos estudios señalan que en estos pacientes existe atrofia (disminución del tamaño de un órgano o tejido) de materia gris en lóbulos frontales (involucrados en el procesamiento de recompensa), y lóbulos temporales (establecimiento de memoria a largo plazo) (23, 24). Lo que se puede vincular con alteraciones en la función ejecutiva (funciones mentales) (25, 26).

Cuando una persona llega a padecer obesidad y en el peor de los casos obesidad mórbida, afecta su calidad de vida y salud, por tanto, es recomendable considerar distintas opciones hasta encontrar una solución definitiva a este problema. La cirugía de bypass gástrico es actualmente el único tratamiento disponible para la obesidad mórbida que consistentemente logra y mantiene una pérdida sustancial de peso (27) planteando con ello una importante pregunta, ¿qué sucede con la conectividad cerebral un sujeto es sometido a cirugía de bypass gástrico?

Respecto al efecto del bypass gástrico y su impacto en la conectividad cerebral, se ha encontrado que sujetos normo peso en comparación con sujetos sometidos a bypass gástrico 9 meses antes no presentaron diferencias en la actividad cerebral durante el estado de reposo (28). Así mismo, otra investigación estudia la conectividad pre cirugía vs un mes vs un año de seguimiento. En esta investigación se encontró mayor conectividad en sujetos obesos en áreas como el precuneo, área motora suplementaria izquierda, circunvolución temporal media posterior derecha, amígdala derecha, el vermis, circunvolución fusiforme occipital izquierda y en la circunvolución fusiforme temporal posterior izquierda (13, 28, 29). Si bien, los estudios demuestran que el bypass gástrico

reverte la actividad cerebral alterada, los investigadores no describen la red global ni las alteraciones de las métricas a nivel regional por lo que aún se dispone de una literatura limitada e incompleta y por tanto controvertida. Es por ello que el propósito de la presente investigación fue examinar las métricas de red en pacientes sometidos a bypass gástrico a través de un estudio global y regional además de un análisis de estadística basada en redes (NBS) haciendo uso de la imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo (Rs-fMRI) para así describir medidas que detectan diversos aspectos de la funcionalidad, segregación e integración del cerebro.



Pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto del bypass gástrico en la conectividad cerebral funcional?

Justificación:

La obesidad es una acumulación anormal de grasa corporal que puede producir enfermedades que son nocivas para el organismo. Hoy por hoy, a nivel mundial al menos 1900 millones de adultos, así como 340 millones de niños y adolescentes padecen obesidad convirtiéndose en una verdadera epidemia.

Actualmente, el bypass gástrico es el mejor tratamiento para la obesidad con evidencia que demuestra reducción de la mortalidad y mejoría en la expectativa y calidad de vida de los pacientes. Si bien, los pocos estudios publicados demuestran que el bypass gástrico altera la actividad neuronal, aún no se ha caracterizado la conectividad cerebral global y local a través de métricas de red. Para analizar lo anterior, se realizó un estudio global y regional de 264 regiones cerebrales pre y pos bypass gástrico, además de un análisis estadístico basado en redes (NBS) utilizando imágenes por resonancia magnética funcional en estado de reposo (Rs-fMRI). Con ello, se describen medidas que detectan diversos aspectos de la funcionalidad, integración y segregación de manera que permita describir la compleja dinámica de la conectividad del cerebro.

Hipótesis:

- El bypass gástrico incrementa la conectividad cerebral global.
- El bypass gástrico produce una redistribución de la conectividad cerebral regional.

Objetivo general:

Determinar el impacto del bypass gástrico sobre la conectividad cerebral funcional.



Objetivos específicos:

- Adquirir datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo.
- Elaborar las matrices de conectividad.
- Construir la red.
- Analizar las métricas de red global.
- Analizar las métricas de red regional.
- Determinar los efectos del bypass gástrico sobre las métricas de red global.
- Determinar los efectos del bypass gástrico sobre las métricas de red regional.
- Definir con base en métricas de red global la conectividad funcional.
- Definir con base en métricas de red regional la conectividad funcional.

Marco teórico

3

Es de importancia para quien desee alcanzar una certeza en su investigación, el saber dudar a tiempo.

-Aristóteles

(filósofo, polímata y científico).

3.1 Obesidad mórbida

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, la obesidad y sobrepeso son enfermedades crónicas caracterizadas por el almacenamiento excesivo de tejido adiposo. Dichas patologías se acompañan de alteraciones metabólicas que predisponen a la presentación de trastornos que dañan el estado de salud y tiene como origen una cadena causal compleja, de etiología multifactorial, donde interactúan factores genéticos, sociales y ambientales, incluyendo estilos de vida, así como determinantes sociales y económicos (30, 31).

Para conocer el grado de obesidad o sobrepeso que posee una persona existe un parámetro conocido como índice de masa corporal (IMC) que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros (32):

$$\text{IMC} = \frac{\text{kg}}{(\text{altura})^2} \quad 1$$

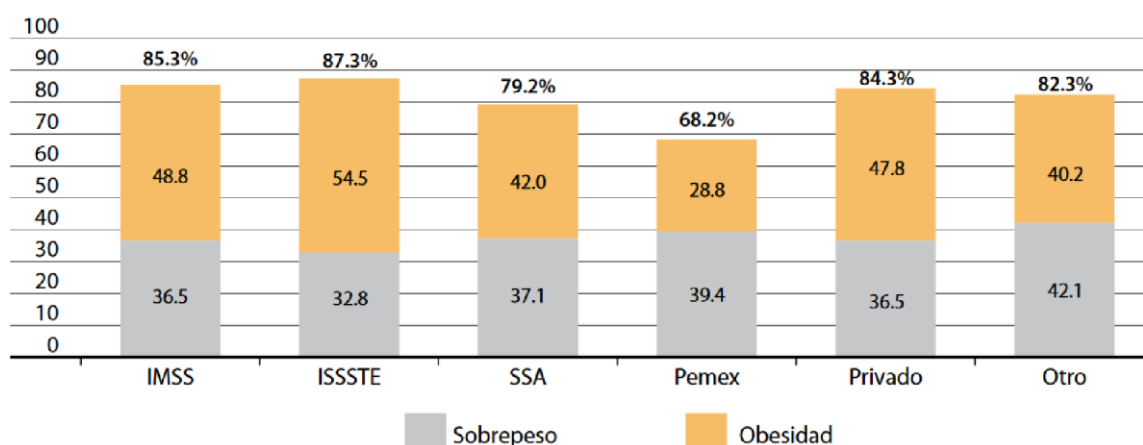
En la práctica se da preferencia a estos indicadores ya que representan estrategias de detección clínica, que permiten una adecuada clasificación de la severidad de la enfermedad y del riesgo asociada a ésta, para establecer así medidas de prevención o de manejo tanto de la obesidad como de sus enfermedades asociadas. En la **Tabla 1** puede observarse la clasificación de la obesidad acorde al IMC obtenido. Nótese que la obesidad mórbida también conocida como obesidad clínicamente severa es la subcategoría conceptuada grave y queda categorizada con un IMC mayor a 40 (33).

A nivel nacional, la obesidad se ha convertido en un grave problema de salud pública. La información acumulada actualmente permite aseverar que cada año mueren como mínimo, 2.8 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Analizando los datos de la **Tabla 2** de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (34), en 2016 el 81% de la población adulta en México padecía sobrepeso u obesidad, donde ocho de cada 10 adultos, cuatro de cada 10 jóvenes y uno de cada tres niños presenta esta condición (34).

Tabla 1. Clasificación internacional de adultos con sobrepeso y obesidad según el IMC propuesto por el comité de expertos de la organización mundial de la salud (4).

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgo asociado a la salud
Normo peso	18.5 – 24.9	Promedio
Sobrepeso	25 - 29.9	Aumentado
Obesidad grado 1 o moderada	30-34.9	Aumento moderado
Obesidad grado 2 o severa	35 - 39.9	Aumento severo
Obesidad grado 3	≥ 40	Aumento muy severo

Tabla 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres de 20 años o más, de acuerdo a la institución proveedora de los servicios de salud en México. Imagen tomada y modificada de (34).



En este contexto, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en el 2012 el 3% de la población en México padecía obesidad mórbida, es decir, 3.6 millones de personas mostraban un IMC mayor a 40. Los datos más recientes, describen que en el 2016, la obesidad mórbida aumentó a 4.2 millones lo que representa un aumento de 16.6% de mexicanos respecto con el 2012.

Con el objeto de dar solución a este problema, se han desarrollado diversos tratamientos: dietas de muy bajo contenido calórico, uso del adyuvante con sibutramina que rápidamente aumenta la sensación de saciedad u orlistat que actúa impidiendo la absorción de grasas en el intestino (35). Sin embargo, su elevado coste emocional o monetario y la imposibilidad de mantener el normo peso indefinidamente limitan su efectividad. Al mismo tiempo, existen tratamientos más invasivos como la colocación de un balón intragástrico o la cirugía de bypass gástrico (27), sin embargo, se sabe que para el primer caso el organismo reconoce el balón como estímulo falso y la pérdida de peso cesa (36). No obstante, la cirugía de bypass gástrico ha demostrado ser un

método que a largo plazo puede generar una respuesta efectiva en la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida (27).

3.2 Bypass gástrico

El **bypass gástrico** es la técnica que consiste en reducir el estómago y hacer que los alimentos vayan directamente desde este estómago reducido hacia el final del intestino «bypasseando» la mayor parte de este (Figura 1). Durante los primeros seis meses de haberse sometido al procedimiento produce la mayor pérdida de peso la cual será permanente, siempre y cuando el paciente mantenga los nuevos hábitos dietéticos (27).

Esta intervención se plantea en pacientes con un IMC mayor a 35 y menor a 54. Es una técnica malabsortiva donde se reduce la capacidad del estómago para albergar alimentos, pasando de los 1000 centímetros cúbicos habituales del estómago de una persona obesa a unos 50 centímetros cúbicos tras la intervención, además, el intestino se puntea para que no se absorban gran parte de los alimentos que se ingieren. Por la malabsorción que produce, es la técnica que más éxito tiene en la pérdida de peso llegando a una reducción entre el 70 y 80 % del peso total (27).

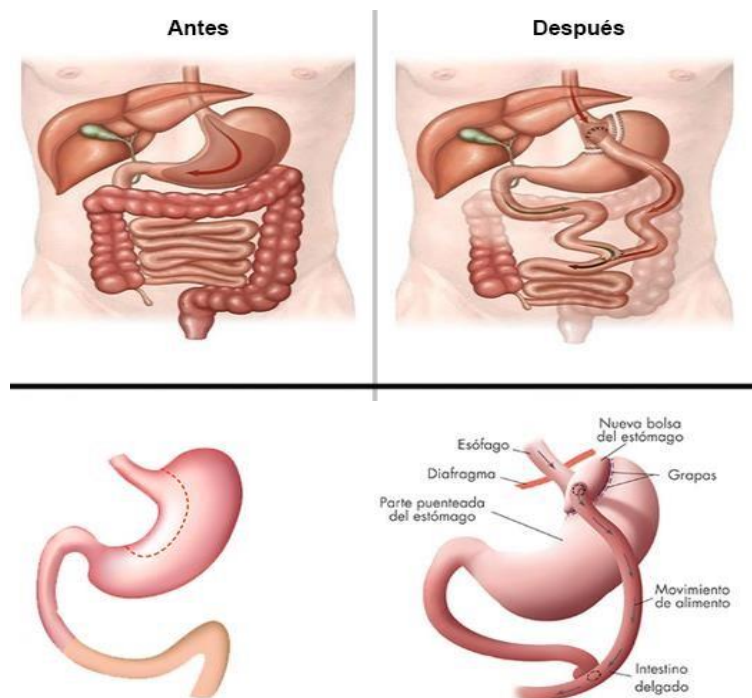


Figura 1. Descripción de la cirugía de bypass gástrico. El bypass gástrico comprende en su configuración estándar un pequeño reservorio gástrico separado del resto del estómago, anatomizando el yeyuno mediante un montaje en y de Roux con brazos de longitudes variables. Imagen modificada de: <https://www.indisa.cl/indisaweb/servicios-clinicos/centro-nutricion-cirugia-metabolica-cirugia-bariatrica.html>

3.3 Conectividad cerebral

A principios del siglo XX, Ramón y Cajal demostró que el sistema nervioso (cerebro, espina dorsal y ganglios periféricos) estaba formado por neuronas, un tipo de células altamente especializadas en la recepción de estímulos y conducción del impulso nervioso, por tanto, excitables eléctricamente por potenciales de acción (impulso eléctrico que recorre la neurona, constituyendo su manera de transmitir información) y logró describirlas por primera vez en forma aislada según la función que desempeñan en el sistema nervioso. Planteo que las neuronas actuaban como entidades discretas o individuales, intercomunicadas a través de contactos funcionales llamados sinapsis. Esta idea es ahora reconocida como uno de los elementos centrales de la neurociencia moderna (37).

El cerebro es un sistema biológico cuyo funcionamiento queda definido intrínsecamente por la gran cantidad de interconexiones de neuronas, cada una de las más de cien billones que conforman el cerebro humano tiene una media de siete mil conexiones sinápticas hacia otras, es decir, 0.15 cuatrillones o un trillón de sinapsis por centímetro cúbico de corteza cerebral (38). Su funcionamiento se describe con base a dos principios neurofisiológicos fundamentales: la **segregación** y la **integración funcionales** (39).

La segregación funcional es el primero de los principios neurofisiológicos que rigen el comportamiento del cerebro humano que describe que una función no queda localizada en una región de la corteza cerebral específica, sino que es un área de la corteza cerebral la que se va especializando evolutivamente, con el transcurso del tiempo y a través del aprendizaje en ciertos aspectos del procesamiento (40). Partiendo de esta premisa, una respuesta funcional concreta puede involucrar a una o más regiones especializadas distribuidas por todo el cerebro. El mecanismo que media entre las respuestas funcionales para generar una respuesta única es la integración funcional que como su propio nombre indica suma o integra las respuestas funcionales parciales de las regiones segregadas en una sola (Figura 2).

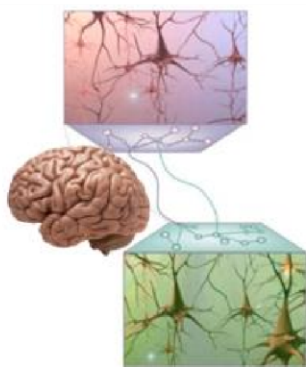


Figura 2. Segregación, integración y conectividad. Dos regiones se reconocen como segregadas anatómicamente si responden de forma sincronizada a un mismo estímulo. Estas respuestas funcionales parciales son integradas en una respuesta única y el concepto que permite su complementariedad es conocido como conectividad cerebral funcional. Imagen tomada y modificada de (41).

Por lo anterior, el concepto clave que permite la complementariedad de la segregación y la integración funcional es la **conectividad cerebral funcional** (42) definiéndola como el estudio de la dependencia estadística entre dos o más regiones del cerebro en representación de la actividad neuronal tras ciertos eventos neurofisiológicos.

Específicamente este trabajo de investigación, el medio de estudio de la arquitectura funcional del cerebro son las imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo y, por tanto, la señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea o BOLD (fluctuaciones en la actividad neuronal en una región cerebral medida en un intervalo de tiempo).

3.4 Resonancia magnética

El cuerpo humano está fundamentalmente compuesto de agua y grasa. A nivel atómico el 63% del total son de hidrógeno, 26% de oxígeno y 9.4% de carbono (43). Para poder entender la formación del contraste en una imagen de resonancia, hay que empezar hablando del núcleo atómico y de su comportamiento en un campo magnético. Los átomos en su estado fundamental son eléctricamente neutros, ya que poseen el mismo número de protones que de electrones. Esto es, cuando un cuerpo está cargado significa que tiene un exceso de electrones (carga negativa) o de protones (carga positiva). Los cuerpos cargados siempre ejercen entre sí una fuerza eléctrica por el hecho mismo de poseer carga eléctrica. Cuando se encuentran en una situación de movimiento relativo, además de la fuerza eléctrica, aparece otra fuerza llamada “magnética”. La fuerza eléctrica y magnética que ejercen entre sí los cuerpos cargados en movimiento relativo, se denomina “fuerza o interacción electromagnética” (44).

Los campos eléctrico y magnético representados con las letras \vec{E} y \vec{B} respectivamente, son las magnitudes que dan la intensidad de la fuerza eléctrica y magnética en cada punto del espacio. Las unidades del campo eléctrico y del campo magnético son, respectivamente, Newton/Culomb y Tesla. Para calcular la fuerza \vec{F} que experimentaría una carga situada en dicho punto tenemos (45):

$$\vec{F}=q(\vec{E}+\vec{v}\times\vec{B})$$

2

Donde, q es la carga de la partícula, y \vec{v} es su velocidad. Se puede considerar que el dipolo magnético o momento dipolar magnético, representado por el vector μ , lo es para el campo magnético cuyas unidades son Julios/Tesla. El dipolo magnético es una magnitud vectorial siempre perpendicular a la dirección del movimiento de las cargas que lo generan, por ejemplo, una carga realizando una trayectoria cerrada (Figura 3) da lugar a un momento dipolar magnético μ (45).

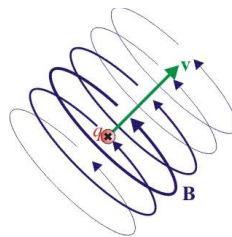


Figura 3. Campo producido por una carga en movimiento. En la imagen se pueden observar las líneas de campo magnético generadas por una carga moviéndose en línea recta (azul).

3.4.1 Espín nuclear

Aunque el espín es una propiedad que sólo puede explicarse con las leyes de la mecánica cuántica, para facilitar su comprensión es habitual visualizar la partícula con espín como una pequeña esfera rotando sobre sí misma. Con este esquema estarían tanto el espín S como el momento magnético μ a lo largo del eje de giro, los cuales son magnitudes proporcionales (46).

Los protones dentro del núcleo tienden a aparear sus espines, es decir, a anular su espín total, ya que ésta es una situación que resulta energéticamente favorable. Por lo que los núcleos que van a ser activos desde el punto de vista magnético son aquellos cuyo espín resultante es distinto de cero, es decir, los que presentan un número impar de protones y/o electrones a fin de que existan espines desapareados. En la **Tabla 3** se muestra el valor que adquiere el espín nuclear dependiendo de la paridad de los protones y neutrones que contenga (46).

Tabla 3. Valor del espín nuclear S dependiente de la paridad del número másico A y del número atómico Z .

Valor del espín nuclear (S) dependiente de la paridad del número másico (A) y del número atómico (Z)	
A impar	S múltiplo impar de $\frac{1}{2}$
A par, Z impar	S múltiplo de 1
A par, Z par	S nulo

3.4.2 Propiedades magnéticas del núcleo de hidrógeno

El núcleo de hidrógeno formado por un único protón es una elección natural para utilizar las técnicas de resonancia magnética. Tiene espín $S = \frac{1}{2}$ además de que es el elemento más abundante en los organismos vivos ya que forma parte de las moléculas de agua. El espín nuclear del átomo de hidrógeno se mueve constantemente girando sobre sí mismo. Por tanto, se trata de una carga eléctrica en movimiento, es decir, un elemento que crea un campo magnético a su alrededor o, dicho de otra manera, un pequeño imán. Si crea un campo magnético entonces tiene, evidentemente, un vector asociado, denominado «momento magnético», representado por μ . Asimismo el espín, dadas sus características de movimiento mecánico, tiene un número cuántico de espín (S), que se relaciona directamente con lo anterior a través de la siguiente ecuación (47):

$$\mu = \gamma S$$

3

Siendo γ la constante giromagnética nuclear que depende de la carga y de la masa del núcleo y es característica de cada núcleo atómico. Mientras este pequeño imán, inmerso en el seno de un tejido biológico no se ve sometido a ninguna fuerza externa, muestra una disposición totalmente aleatoria en el espacio al igual que el resto de los núcleos de hidrógeno, dirección que además resulta diferente en cada momento y que globalmente provoca una anulación mutua, de forma que el cuerpo material se encuentra en equilibrio electromagnético con una carga magnética igual a cero. Pero si un potente campo magnético externo actúa sobre el protón, el pequeño imán, al igual que una aguja imantada se ordena con el campo magnético, se alinea inmediatamente con las líneas de fuerza del campo magnético externo, de forma que su vector de espín dejará de señalar una dirección aleatoria y lo hará en sentido paralelo al campo magnético externo, para el cual existen dos posiciones en mecánica cuántica denominadas «estados» paralelo o anti paralelo al campo magnético B (Figura 4) (47). Al producirse este alineamiento la energía del protón se modifica, siendo ahora:

$$E = E_0 \pm 1/2 h\gamma B$$

4

Donde E_0 es la energía en ausencia de campo magnético y h es la constante de Planck. El signo positivo corresponde al estado en el que μ y B son anti paralelos y el negativo al estado en el que son paralelos. Así, tal y como muestra la Figura 4, se dice que la energía se desdobra en dos niveles, siendo la diferencia de energía entre ambos, determinado como:

$$\Delta E = h\gamma B.$$

5

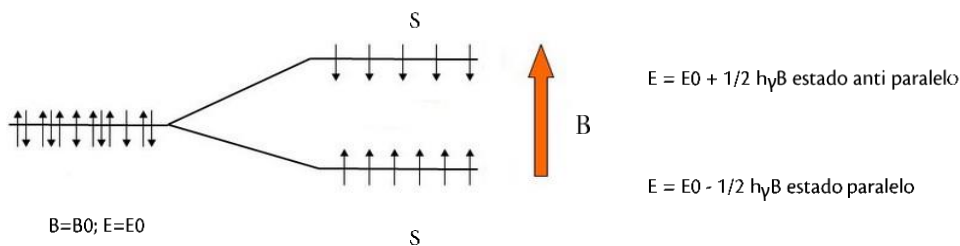


Figura 4. Estados paralelo o anti paralelo al campo magnético B. Debido a la presencia de un campo magnético externo, tanto la orientación del espín como la energía del protón se ven alteradas. Existen dos estados posibles, estado paralelo a B, de menor energía y estado anti paralelo a B, con una energía $h\gamma B$ veces superior.

Un protón que se encuentre en el estado de energía más bajo (paralelo) puede sufrir una transición y pasar al estado de energía más alto (anti paralelo) absorbiendo un fotón cuya energía

($E = h\nu$) sea precisamente la diferencia de energía entre los dos estados, es decir, cuando su frecuencia sea:

$$\nu = \gamma B$$

6

La frecuencia a la cual se produce la transición entre los dos niveles de energía se denomina «frecuencia de Larmor». Esta frecuencia de resonancia depende tanto de la razón giromagnética como del campo magnético estático aplicado. En el caso de las técnicas de imagen por RM es del orden de 50 MHz, es decir, se encuentra en el rango de las radiofrecuencias (RF) (47).

3.4.3 Movimiento de precesión

La precesión es un movimiento que podríamos comparar con la traslación que realiza la tierra alrededor de sol. En el caso de los átomos, se produce debido a la interacción entre spin y un campo magnético externo. En realidad, la posición del vector magnético del espín no quedará exactamente paralela a las líneas del campo magnético, sino que efectuará un movimiento de giro alrededor de la dirección del campo magnético, de tipo cónico, con su punta y vértice en el protón, igual que una peonza girando (48).

3.4.5 Excitación nuclear por radiofrecuencia (RF)

Tenemos un campo magnético externo potente, un protón sometido al mismo, alineado y precesando a una frecuencia constante, y una fuente de RF para enviarle energía a través de un emisor denominado «antena». Cuando se emite un pulso de RF exactamente igual al de la frecuencia de precesión del protón, éste entra en resonancia, es decir, absorbe energía de la señal de RF recibida lo que provoca que la magnetización se aparte de su alineación respecto al eje z a un ángulo, proporcional al pulso recibido y exactamente ajustable. Este movimiento de separación de la alineación que el protón efectúa se denomina «movimiento de nutación» y el ángulo es el «ángulo de inclinación del vector de magnetización» (ángulo de nutación o flip angle) (49).

3.4.6 Relajación longitudinal (T1)

El proceso de relajación precisa la existencia de estructuras materiales alrededor del núcleo excitado a los que pueda transferir el exceso de energía que le ha conferido el pulso de RF. Globalmente, las estructuras circundantes al núcleo excitado reciben el nombre de «medio» y tienen una composición muy variable que hace que la relajación nuclear se produzca de forma diferente (50). El medio influye de dos formas en el comportamiento de los núcleos excitados del vóxel (unidad cúbica que compone un objeto tridimensional). Por un lado, existe la necesidad de transmitir la energía sobrante de los núcleos excitados, lo que se verá dificultado, en mayor o

menor grado, según la composición molecular del medio que les rodea (esto significa que el medio dará mayor o menor facilidad a la liberación energética); y por otro lado, está la influencia del medio, básicamente de los núcleos adyacentes que, mediante su propio campo magnético nuclear, interfieren sobre la fase de la señal de los núcleos excitados.

En el momento en el que cesa el pulso de RF comienza la fase de relajación a fin de eliminar la energía sobrante por parte de los núcleos que han girado 90° . Progresivamente, a medida que los núcleos pueden ceder su energía sobrante al medio circundante, los protones orientados en sentido anti paralelo vuelven a la posición paralela. Cuanto más uniforme sea el medio circundante, más coherente y uniforme será la liberación energética. Dicha liberación dependerá en gran parte de la movilidad de las moléculas circundantes. Si el medio es agua, la relajación es coherente y muy lenta porque las moléculas, debido a su movilidad, aceptan con dificultad el intercambio energético. De ello se puede deducir que el agua tiene un tiempo de relajación longitudinal largo (T_1 largo) y viceversa, si el medio es uniforme pero poco móvil, por ejemplo, las macromoléculas o la grasa, el intercambio energético será menos coherente y mucho más rápido, lo que indica un tiempo de relajación longitudinal corto o un T_1 corto (50).

3.4.7 Relajación transversal (T_2)

Los núcleos atómicos del medio, rodean a los protones de hidrogeno precesando en fase, tras el pulso de RF a través de los microcampos magnéticos influyendo sobre éstos. Esto hace que tras el cese del pulso de RF se produzca una progresiva pérdida de la coherencia de precesión sobre el plano (x, y) o desfase, de tal forma que unos protones precesarán más lentamente que otros (dependiendo de la influencia de los vecinos y de la variación local del campo magnético externo) (50). Por lo tanto, cuanto más homogéneo es el campo y menor la influencia de los vecinos, más coherente será el retorno del vector de magnetización a su posición inicial. Este tiempo requerido es llamado T_2 .

3.4.8 Tiempo de repetición

Si en lugar de un solo pulso de RF se emiten varios separados entre sí en un tiempo determinado t , el ajuste de t puede llegar a conseguir que la relajación longitudinal sea diferente para distintos tejidos, ya que los tejidos con un T_1 más largo no habrán tenido ocasión de llegar a la relajación longitudinal total y al captar un nuevo pulso de RF, tendrán menor cantidad de núcleos relajados disponibles para recibir el siguiente pulso de radiofrecuencia, por lo que emitirán menor señal que la procedente de los tejidos con mayor número de protones relajados dispuestos a ser excitados de nuevo. El valor de t que separa los pulsos de RF recibe el nombre de «tiempo de repetición» o TR, cuanto menor es, menor el número de núcleos que habrán podido relajarse y menor señal, lo que siempre está relacionado con la facilidad de relajación de un tejido determinado (51).

La manera de obtener los datos en una imagen de resonancia magnética empleando un TR fijo entre los pulsos de RF se conoce como secuencia de adquisición de imagen. Las secuencias más comúnmente utilizadas para adquirir datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo se basan en ecografía plana y los parámetros de escaneo importantes que deben establecerse son; TR, tamaño del vóxel y la cobertura (52).

La adquisición mediante la secuencia ecografía planar es la más utilizada en aplicaciones de neuroimagen funcional e investigación. Es una técnica que se utiliza para obtener imágenes del cerebro de forma secuencial cada pocos segundos (TR=2000ms-4000ms) durante varios minutos. Estas imágenes son de calidad media ya que son susceptibles a artefactos, pero su tiempo de adquisición corto los hace ideales para la adquisición de fMRI. Por otro lado, el tamaño de voxel determina la resolución espacial de los datos y la cobertura espacial determina si los datos de todo el cerebro ciertas regiones se registran durante la exploración.

3.4.9 Resonancia magnética funcional

La resonancia magnética funcional es una técnica de imagen médica no invasiva pensada para evaluar la función cerebral *in vivo* mediante el análisis de las variaciones de las imágenes de resonancia magnética asociadas con la actividad neuronal del cerebro (53). La mayoría de los estudios de fMRI utilizan como marcador de la actividad cerebral el contraste basado en la señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea o **BOLD** (por sus siglas en inglés). Aunque los mecanismos biofísicos de la técnica y la complejidad de la señal es elevada, los mapas de activación o mapas estadísticos paramétricos son ampliamente aceptados y útiles ya que permite la evaluación funcional de regiones responsables de la sensorialidad, motricidad, cognición y procesos afectivos en cerebros normales y patológicos (54).

3.5 Imagen de resonancia magnética funcional y señal BOLD

Hace más de 173 años, Michael Faraday dedujo las propiedades magnéticas de la sangre seca y anotó el siguiente comentario "Intentarlo con sangre fresca" (55). Casualmente, Faraday nunca llegó a hacerlo, siendo Pauling y Coryell quienes lo intentaron más de noventa años después. Si Faraday hubiera determinado la susceptibilidad magnética¹ de sangre arterial y venosa, habría encontrado que diferían en un orden de 20 por ciento para sangre completamente oxigenada y sangre completamente desoxigenada lo cual puede explicarse analizando la hemoglobina (42).

La hemoglobina es una hemoproteína que transporta el dioxígeno, antiguamente llamado oxígeno (O_2), desde los órganos respiratorios hasta los tejidos. Cuando la hemoglobina tiene unido dioxígeno se denomina oxihemoglobina o hemoglobina oxigenada, dando el aspecto rojo

¹La susceptibilidad magnética se define como el grado de sensibilidad a la magnetización de un material influenciado por un campo magnético y se define como:

$$M = \chi_v H$$

Donde:

M es la magnetización del material (o momento magnético por unidad de volumen), medido en amperes dividido por metro; H es la intensidad de campo magnético, también dado en amperes partido por metro y χ_v es una magnitud adimensional.

o escarlata intenso característico de la sangre arterial. Cuando pierde el oxígeno, se denomina desoxihemoglobina o hemoglobina reducida y presenta el color rojo oscuro característico de la sangre venosa (56). La molécula de oxihemoglobina no presenta momentos magnéticos ya que no contiene electrones desapareados (Figura 5). Cada átomo de hierro en la oxihemoglobina está unido por enlaces covalentes a cuatro átomos de nitrógeno a porfirina, la molécula de globina y la molécula de oxígeno. Cuando se libera oxígeno para formar desoxihemoglobina, se exponen electrones no apareados en cada centro de hierro, lo que hace que la molécula se vuelva fuertemente paramagnética (55).

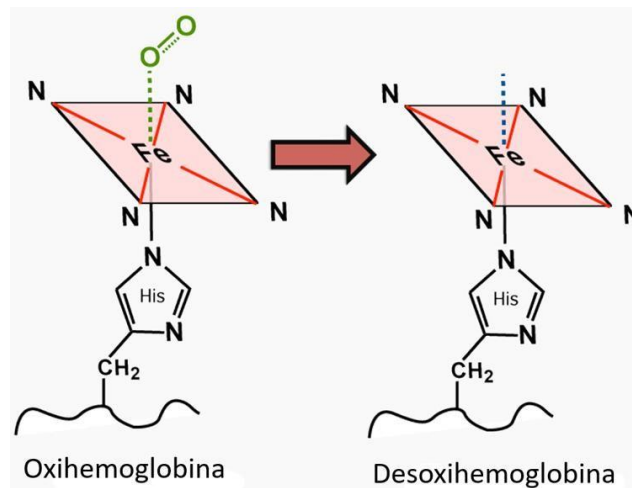


Figura 5. Estados de la hemoglobina. La desoxihemoglobina es fuertemente paramagnética debido a cuatro electrones desapareados en cada centro de hierro. Imagen tomada y modificada de <http://mriquestions.com/bold-contrast.html>.

La actividad neuronal precisa el abastecimiento de oxígeno para oxidar metabólicamente la glucosa (principal fuente de energía de las células del organismo) (57). Cuando aumenta la actividad neuronal, hay mayor demanda de oxígeno y la respuesta local es un aumento en el flujo sanguíneo a las regiones de mayor actividad. Esta diferencia en las propiedades magnéticas de la hemoglobina junto con los grados de actividad en las regiones del cerebro conduce a pequeñas diferencias en la señal de resonancia magnética (Figura 6). Estos estudios son conocidos como imágenes dependientes del nivel de oxigenación de la sangre (42) y permiten evaluar el efecto indirecto de la actividad neural de manera no invasiva (58).

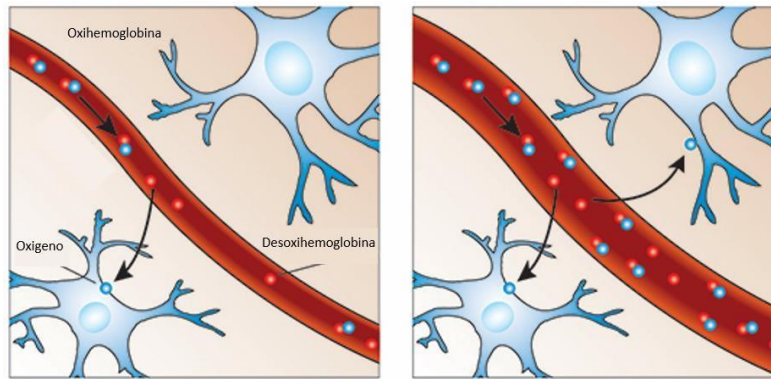


Figura 6. Diferencia en la respuesta hemodinámica entre regiones cerebrales. activas (derecha) e inactivas (izquierda). Las neuronas activas requieren oxígeno para soportar las necesidades de su metabolismo provocando una afluencia de sangre oxigenada en el área. Esta afluencia cambia las propiedades magnéticas del tejido local causando un contraste de señal que es detectado por el resonador magnético. Imagen tomada de <http://brainandmarketing.blogspot.com/2015/11/que-es-fmri.html>.

3.6 Atlas neuroanatómico de JD Power con 264 regiones de interés

El cerebro es una compleja red con organización macroscópica a nivel funcional de áreas y núcleos subcorticales, donde, el número y ubicaciones de estas entidades era en gran parte desconocida o ignorada (59). Los atlas anatómicos son herramientas indispensables para el estudio de la conectividad cerebral. En el caso del cerebro humano, el atlas neuroanatómico de JD Power (15) representa una referencia descriptiva ineludible cuando se trata del estudio de la conectividad funcional en estado de reposo. Este atlas probabilístico cubre 264 ROIs estructurales y núcleos subcorticales (Figura 7), por lo que es una poderosa herramienta para examinar cambios en la conectividad en el cerebro humano, ya que permite la cuantificación región a región de magnitudes que pueden asociarse a través de la señal BOLD entre regiones distantes del cerebro.

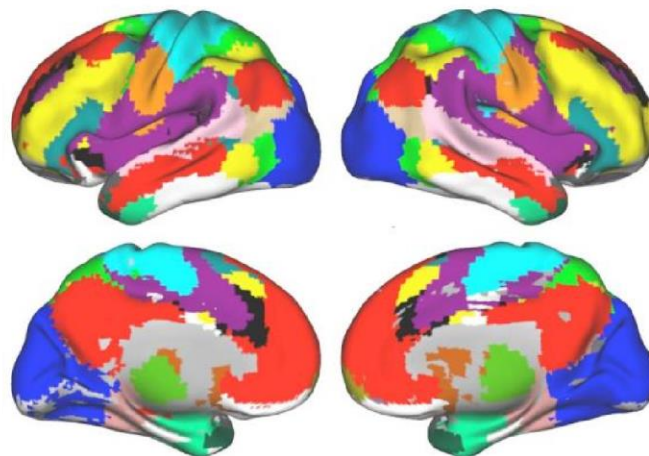


Figura 7. Atlas neuroanatómico de JD Power. Atlas anatómico del cerebro humano compuesto por 264 etiquetas identificadas unívocamente por diferentes coordenadas. Imagen tomada y modificada de (15).

3.7 Descomposición tiempo-frecuencia de señales por medio de la transformación wavelet

Las señales de activación neuronal asociadas a regiones del cerebro (series de tiempo) contienen en su mayoría ruido originado por artefactos o interferencias de la señal, que difícilmente puede ser eliminado por filtros análogos convencionales. Debido a esto, se presenta una técnica relativamente nueva para el filtrado de señales con la mínima distorsión y la máxima cantidad de ruido eliminado conocida como la transformada wavelet discreta.

La descomposición wavelet discreta es un método para filtrar señales discretas y procesos espaciales en términos de escalas (niveles de descomposición) que consta de dos etapas: el filtrado de la señal utilizando un filtro pasa bajos de descomposición, así como el sub muestreo de las sub señales de salida. Este proceso se repite varias veces a partir de la señal de salida del filtro pasa bajos (60). El procedimiento comienza al pasar esta señal (secuencia) a través de un filtro digital de paso bajo de media banda que se describe a continuación:

Supongamos que tenemos una señal que es una función de tiempo discreta (secuencia). Esta será denotada por $x[n]$, donde n es un número entero y T es un operador discreto actuando sobre las sucesiones, es decir, que toma una entrada $x[n]$ y produce una salida $y[n]$ (ecuación 7)

$$y[n] = T\{x[n]\} \quad 7$$

Por otro lado, la secuencia $x[n]$ se expresa en la ecuación ocho, donde δ es la función delta de Dirac

$$x[n] = \sum_k x[k] \delta[n - k] \quad 8$$

Aplicando el operador T en ambos lados queda:

$$T\{x[n]\} = T\left\{\sum_k x[k] \delta[n - k]\right\} \quad 9$$

$$T\{x[n]\} = \sum_k x[k] T\{\delta[n - k]\} \quad 10$$

Recordando que la salida $y[k]$ está definida por:

$$y[n] = T\{x[n]\}$$

podemos escribir:

$$y[n] = \sum_k x[k] T\{\delta[n - k]\} \quad 11$$

Reemplazando en la salida del sistema a la
 impulso² (ecuación 13) $T\{\delta[n - k]$
 }, por la definición de respuesta de

13

$$h[n - k] = T\{\delta[n - k]\}$$

Y sustituyendo, obtenemos finalmente la operación matemática de convolución de la señal (operación matemática que combina dos señales para producir una tercera señal) con la respuesta al impulso del filtro $h[n-k]$:

14

$$y[n] = \sum_k x[k] h[n - k]$$

El filtro de paso bajo de media banda, elimina todas las frecuencias que están por encima de la mitad de la frecuencia más alta en la señal. Por ejemplo, si una señal tiene un componente máximo de 1000 Hz, entonces el filtrado de paso bajo de media banda elimina todas las frecuencias por encima de 500 Hz, ejemplo (**Figura 8**).

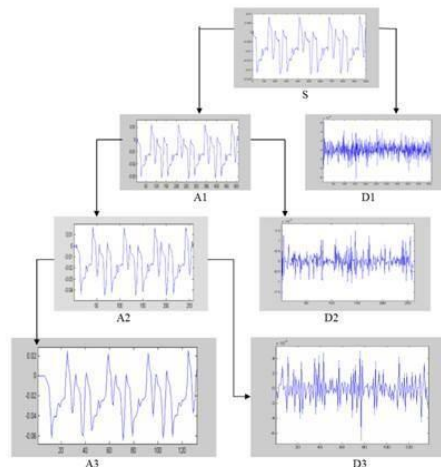


Figura 8. Algoritmo de codificación para filtro de media banda. Supongamos que la señal original $x[n]$ abarca una banda de frecuencia máxima f_0 . En el primer nivel de descomposición, la señal pasa a través del filtro paso bajo eliminando todas las frecuencias que están por encima de la mitad de la frecuencia más alta en la señal por lo que la salida del filtro solo abarca las frecuencias $f_0/2$. Esta señal luego pasa a través de los filtros de paso bajo nuevamente para una mayor descomposición. La salida del segundo filtro de paso bajo abarca una banda de frecuencia de $f_0/4$. La segunda señal filtrada constituye el segundo nivel de descomposición DWT. La salida del filtro de paso bajo se filtra nuevamente para una mayor descomposición. Este proceso continúa hasta que quedan dos muestras. Para este ejemplo específico, habría 8 niveles de descomposición, cada uno con la mitad del número de muestras del nivel anterior.

² Una respuesta de impulso se puede definir como la respuesta en el dominio del tiempo (tiempo vs. amplitud) del sistema que estamos analizando bajo un estímulo sonoro de corta duración. Esto quiere decir que nos va a mostrar qué sucede en el sistema a analizar durante el paso del tiempo.

3.7 Análisis de correlación wavelet

Investigar la correlación entre series temporales es de gran interés en varias áreas. por ejemplo, Biswal y colegas en el año 1995 analizaron la estructura de las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD y descubrieron que existen semejanzas temporales de las señales a muy bajas frecuencia durante la realización de tareas (10). Desde entonces la correlación entre señales cerebrales se convirtió en una herramienta poderosa para la investigación en neurociencia donde se pretenda analizar la conectividad funcional. Una forma común en la que se puede analizar la relación entre dos señales (series de tiempo) es usar la correlación. Anteriormente abordamos el uso de la descomposición de wavelet discreta como herramienta para optimizar la serie de tiempo. Ahora abordaremos el uso de la correlación como medida de conectividad temporal. Para determinar la magnitud de la asociación entre dos series de tiempo, la noción de covarianza y varianza wavelet tiene que ser utilizada.

Sea $x[n]$ y $y[n]$ series de tiempo. La covarianza wavelet de $\{x[n],y[n]\}$ para el nivel de descomposición λ_j es definida por:

$$\gamma_{xy}(\lambda_j) = Cov \{W_{j,n(x)}, W_{j,n(y)}\} \quad 15$$

donde $W_{j,n}$ y $W_{j,n}$ son los coeficientes de $x[n]$ y $y[n]$ en el nivel de descomposición en la escala λ_j , respectivamente (61). Este operador indica el grado de variación conjunta de dos secuencias respecto a sus medias.

Por otro lado, la variabilidad de una secuencia respecto a su media queda denotada por su varianza:

$$v_x \quad (y) \quad 16$$

$$v_x(\lambda_j) = \frac{Var(W_{j,n}^{(x)})}{2\lambda_j} \quad 16$$

Aunque la covarianza es similar a la correlación entre dos variables, esta difiere, ya que los valores de covarianza no están estandarizados, la solución a esto es 'normalizar' la covarianza. Por lo que se define como estimador de la correlación wavelet (ρ_{xy}) entre la serie de tiempo $x[n]$ y la serie $y[n]$ (62) a un nivel de descomposición j de la siguiente manera:

$$\rho_{xy}(\lambda_j) = \frac{\gamma_{xy}(\lambda_j)}{v_x(\lambda_j) v_y(\lambda_j)} \quad 17$$

Cabe resaltar que el nivel de correlación, varia de -1 a 1 donde, 0 será una correlación inexistente y 1 la máxima correlación posible.

3.8 MATRIZ DE CONECTIVIDAD

La matriz de conectividad ofrece una descripción compacta de la conectividad funcional (grado de correlación) por pares de regiones cerebrales. Para construir una matriz de conectividad, se comienza construyendo una matriz bidimensional, llamada matriz cuadrada, que comprende N filas y N columnas, donde, N es el número de ROIs asignadas con su respectiva etiqueta de nombre de la región correspondiente. Cada fila y columna representa una región cerebral única, donde a la intersección entre fila y columna se le asigna el valor de conectividad que se han estimado mediante la correlación anteriormente vista [18]. De acuerdo con esta convención, los subíndices de C se utilizan para indexar la correlación inter regional de la región i y la región j.

$$C_{ij} = \begin{bmatrix} C_{11} & \cdots & C_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{N1} & \cdots & C_{NN} \end{bmatrix}$$

18

3.8.1 Matriz umbralizada



Con el fin de eliminar los enlaces con correlación despreciable y así reducir la influencia de conectividad potencialmente falsa y hacer únicamente hincapié en las correlaciones fuertes, se hace necesario el uso previo de un threshold (umbral) en la matriz de conectividad. La estrategia del umbral consiste en eliminar elementos de la matriz de conectividad que no satisfacen cierto criterio para que así los elementos supervivientes permitan emprender el análisis de la red. El uso del umbral basado en la densidad de conexión mantiene un determinado porcentaje de los bordes conservando los más fuertes y eliminando los bordes restantes

La densidad de conexión de una red se refiere a la proporción de elementos distintos de cero en la matriz de conectividad en relación con el número total posible de conexiones que podrían formarse en la red. La densidad de la red ρ se representa matemáticamente como:

$$\rho = \frac{2m}{n(n-1)}$$

19

Donde m es el número de bordes y n es el número de vértices. Este tipo de umbral selecciona un número predefinido de las conexiones más fuertes, asegurando que ρ sea igual en todos los conjuntos de datos, esto garantiza tamaños de red iguales para ambos grupos (**Figura 9**).

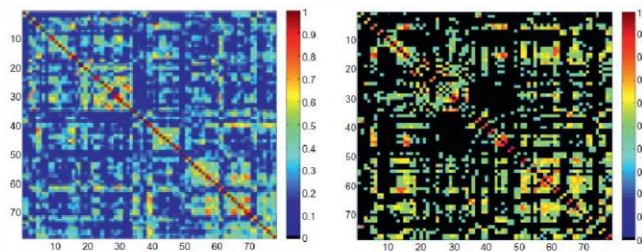


Figura 9. Matriz de conectividad funcional individual de 78 regiones estimadas mediante resonancia magnética funcional (izquierda). La misma matriz de conectividad después de aplicar el umbral del 75%. Imagen tomada y modificada de (63).

3.9 Introducción a las redes

Una **red** es un conjunto de elementos conectados entre sí que pueden comunicarse para compartir datos y recursos sin importar la localización física de los distintos elementos. Tales sistemas están por todas partes y abarcan desde sociedades, economías y ecosistemas, hasta sistemas de infraestructura, redes de procesamiento de información, interacciones moleculares e incluso ocurren dentro de organismos biológicos (64). A partir de los últimos 20 años el estudio matemático de las redes se volvió manejable y científicamente interesante con el desarrollo de la computación.

Un grafo, es la representación matemática de una red y describe la relación entre líneas (enlaces) y puntos (nodos) descritos en la (Figura 10 y 11). El poder de estos se deriva del hecho de que prácticamente todos los sistemas complejos, independientemente de si están compuestos de moléculas, neuronas o personas, pueden describirse significativamente como redes que pueden ser estudiados mediante la teoría de grafos.

La teoría de grafos es un campo interdisciplinario de ciencia de redes que se encarga de modelar redes complejas y explorar el alcance de los principios comunes de organización, función, crecimiento y evolución.

3.9.1 Naturaleza de los nodos en las redes cerebrales

Los nodos se definen comúnmente como poblaciones de neuronas y representan idealmente regiones del cerebro con patrones de coherencia funcional que no se superponen espacialmente (Figura 10) (65).

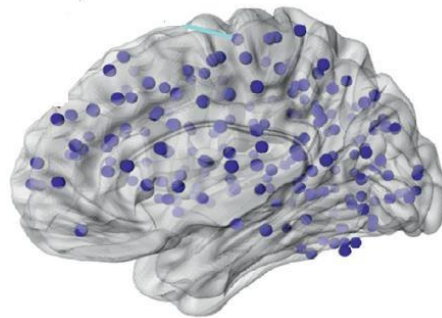


Figura 10. Nodo. Regiones cerebrales obtenidas a partir de una parcelación esférica basada en coordenadas de picos de activación. Las regiones muestran nodos en las coordenadas donde se presenta mayor actividad neuronal asociada al área. Imagen tomada y modificada de (66).

3.9.2 Naturaleza de los enlaces en las redes cerebrales

Enlace se refiere a la presencia o ausencia de conectividad funcional entre dos regiones cerebrales (Figura 11). Los tamaños de los pesos en los enlaces funcionales representan las magnitudes respectivas de interacciones correlacionales o causales entre esas regiones (17).

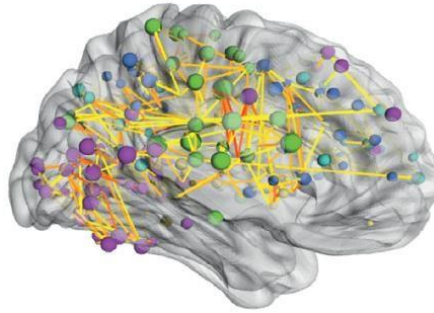


Figura 11. Gráfico de enlaces en una red de conectividad cerebral funcional generada a partir de datos de fMRI adquiridos en un solo participante. La red ha sido restringida para mostrar el 5% de las correlaciones más fuertes. Los colores de los bordes codifican la fuerza de la correlación (el amarillo es más bajo, el rojo es más alto). De esta manera la conectividad funcional se puede mapear en todo el cerebro. Imagen tomada y modificada de (67).

3.10 Métricas topológicas de redes cerebrales

Una métrica es un valor que se asigna a una red en particular y por medio de ella identifica determinada propiedad de la misma. Pueden clasificarse en dos tipos: métricas topológicas de redes cerebrales globales y métricas regionales:

a) **Métricas topológicas de redes cerebrales globales** (describen el comportamiento general de la red cerebral funcional):

- **Coefficiente de agrupación:** Número de conexiones triangulares (bordes) alrededor del nodo. Describe como se encuentra el grado de especialización local promedio es decir Describe cuán bien conectado está el vecindario de los nodos en promedio (nivel de especialización funcional). Si el vecindario está completamente conectado, el coeficiente de agrupación es 1 y un valor cercano a 0 significa que casi no hay conexiones en el vecindario (68).
- **Longitud de camino característico:** número promedio de enlaces a lo largo de las rutas más cortas para todos los pares posibles de nodos de red. La longitud de ruta promedio corta facilita la transferencia rápida de información y reduce los costos energéticos (potencial de integración) (69).
- **Eficiencia global,** se refiere al recíproco de la media de las longitudes de camino totales e indica la calidad de intercambio de información en la red (70).
- **Modularidad:** Es una medida de la estructura de la red y mide la capacidad de la red para agruparse en subgrupos densamente conectados llamados comunidades. Esta métrica describe la capacidad de segregación funcional y la presencia de grupos densamente interconectados (63). Las redes con alta modularidad tienen conexiones densas entre los nodos dentro de los módulos, pero conexiones dispersas entre nodos en diferentes módulos.

- Eficiencia local: corresponde a la inversa de la ruta más corta promedio que conecta a todas las regiones circundantes de un nodo y se encarga de cuantificar la capacidad de una red para transmitir información a nivel local (70).

- Fuerza: Refiere a la suma promedio de los pesos de los enlaces conectados los nodos. Describe el grado de supervivencia de la red a cambios.

b) **Métricas regionales** (Describen el comportamiento de la red a nivel de nodos):

- Eficiencia nodal corresponde a la suma normalizada del recíproco de las longitudes de camino característico más corto desde un nodo dado a todos los demás nodos de la red y su papel es el de caracterizar la calidad de intercambio de información (comunicación) de ese nodo con sus regiones circundantes (70).
- Grado: describe interacciones existentes con otras regiones, esta métrica permite describir como se facilitara o dificultara la integración funcional, además de ser clave para identificar la resistencia de la red a fragmentarse (71).

La **Figura 12** ilustra algunos conceptos básicos subyacentes a estas métricas, mientras que la **Tabla 4** contiene sus definiciones matemáticas.



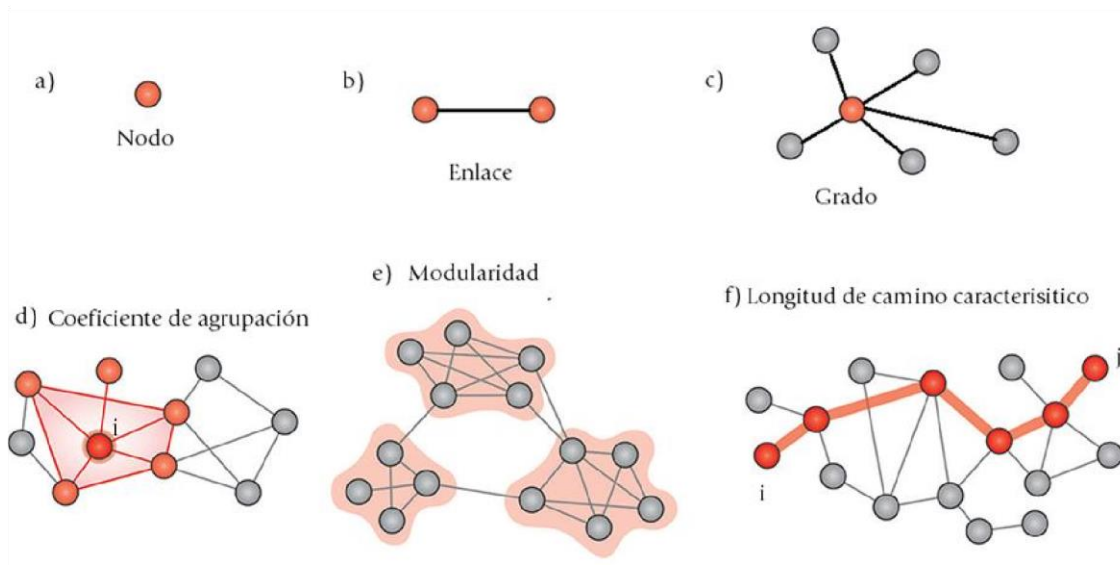


Figura 12. Métricas comúnmente utilizadas para cuantificar la topología de las redes. (a) Nodo, es un punto de intersección, conexión o unión de varios elementos que confluyen en el mismo lugar. (b) Enlace, es la conexión existente entre dos nodos. (c) Grado de un nodo, es el número de enlaces o conexiones que tiene con el resto de la red, indicando el tamaño de interacción con otras regiones, lo que facilitara o dificultara la integración funcional, además, de ser clave para visualizar la resistencia de la red a fragmentarse. (d) Coeficiente de agrupación: describe como determinadas funciones se encuentran ubicadas en regiones cerebrales localmente concretas. Está dado por la fracción de triángulos alrededor de un nodo individual i . Eficiencia local; recíproco de la longitud de la ruta promedio entre los vecinos del nodo i , al disminuir la longitud incrementa la eficiencia local. (e) Modularidad, subconjuntos de nodos altamente interconectados, muchas redes complejas tienen una estructura de comunidad modular. Esta métrica además de describir la capacidad de especialización funcional también es capaz de describir la presencia de grupos de regiones densamente interconectados (f) Longitud de camino característico, es simplemente el número mínimo de bordes que deben atravesarse para transmitir información del nodo i al nodo j . Estima el potencial de integración funcional entre las regiones del cerebro, un camino más corto que implican un mayor potencial de integración. La magnitud inversa de esta corresponde a la eficiencia global si se considera los caminos característicos promedios de toda la red o local si se considera la longitud de camino característico más pequeño de un nodo con los demás elementos de la red.

Tabla 4. Definiciones matemáticas de métricas de red complejas (ver (63) para una descripción detallada de estas).

Métrica de red	Definición para red unidireccional
Grado	<p>El grado, K_i, del nodo i es el número de bordes que conectan el nodo i con todos los demás, está calculado como:</p> $K_i = \sum_{j \neq i} A_{ij} \quad 20$ <p>Dónde: (i, j) es un enlace entre los nodos i y j, A_{ij} es el estado de conexión entre i y j; los enlaces (i, j) están asociados con los pesos de conexión a_{ij}.</p>

<p>Coefficiente de agrupamiento</p>	<p>El coeficiente de agrupación puede medirse a nivel de un nodo o a través de toda la red. A nivel de nodo, se define como las relaciones entre los pares de vecinos de cualquier nodo i pueden formar una tríada o triángulo (72). Podemos calcular el coeficiente de agrupamiento del nodo i, contando el número de pares de vecinos del nodo i que están conectados juntos como:</p> $CL(i) = \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)} \quad 21$ <p>Donde k_i es el grado del nodo i y t_i es el número de triángulos cerrados unidos a i. Para cuantificar el agrupamiento de toda la red, solo es necesario promediar los valores de agrupamiento de modo de nodo para obtener el coeficiente de agrupamiento en toda la red:</p> $CL = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)} \quad 22$
<p>Longitud de camino característico</p>	<p>La longitud del camino característico L, es la longitud promedio del camino más corto entre todos posibles pares de nodos en una red:</p> $L = \frac{1}{N} \sum_i l_i = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} l_{ij} \quad 23$ <p>Donde l_i es la longitud promedio de la ruta más corta desde el nodo i a todos los demás nodos y l_{ij} es la ruta más corta desde el nodo j al nodo i.</p>
<p>Eficiencia</p>	<p>La eficiencia nodal $E_{nodal}(i)$ del nodo i está definido como:</p>
<p>nodal</p>	$E_{nodal}(i) = \frac{1}{N-1} \sum_j \frac{1}{l_{ij}} E_{nodal} \quad 24$ <p>Donde l_{ij} es la longitud del camino más corto entre los nodos i y j y puede ser normalizada dividiendo por N -1.</p>
<p>Eficiencia global</p>	<p>La eficiencia global de una red, E_{global}, se define como el recíproco de la media armónica de sus longitudes de camino característico:</p> $E_{global} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} \frac{1}{l_{ij}} \quad 25$

	<p>Donde l_{ij} es la ruta más corta desde el nodo j al nodo i.</p>
<p>Modularidad</p>	<p>Los nodos de diversas redes se pueden agregar en subgrupos densamente conectados llamados módulos o comunidades y puede calcularse a través del algoritmo de Louvain. El método consta de cinco pasos principales: Comienza con todos los nodos en un módulo distinto, posteriormente elige un nodo al azar y determina el cambio en el índice de modularidad Q que resultaría de fusionar ese nodo con cada uno de los módulos existentes, después implementa la fusión que produce la mayor ganancia el índice de modularidad Q (73).</p> $Q(m_i, m_j) = \frac{1}{2E} \sum_{ij} (A_{ij} - e_{ij}) \delta(m_i, m_j) \quad 26$ <p>Donde E es el número de enlaces, e_{ij} es el número total de aristas entre los nodos i y j y $\delta(m_i, m_j)$ se llama función delta de Kronecker y es igual a 1 si los nodos i y j pertenecen al mismo módulo y 0 en caso contrario.</p>

3.11 Estadística basada en la red (NBS)

Una red también proporciona un marco ideal para identificar las conexiones asociadas con un efecto particular o contraste de interés. La estadística basada en la red (**NBS**) es un enfoque de análisis de la red donde cada conexión está asociada con una estadística de prueba (la correlación por pares que representa cada enlace) además del valor p correspondiente y el objetivo es identificar grupos de conexiones que muestran un efecto significativo del valor p para cada subred utilizando pruebas de permutación. En particular, la NBS se utiliza para visualizar cambios en la conectividad cerebral evocados por un efecto. La (Figura 13) proporciona una visión general de los pasos principales de la NBS.

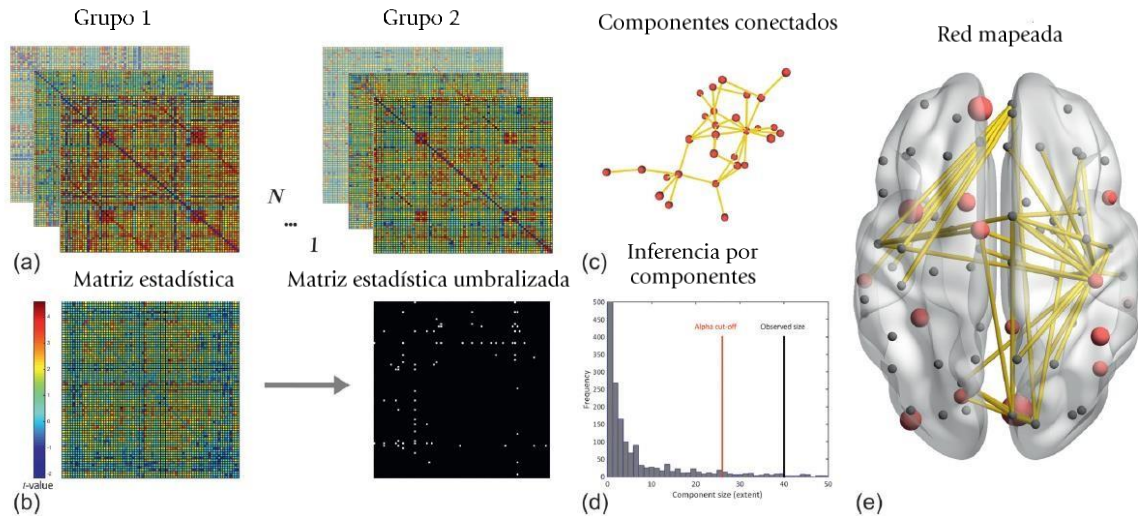


Figura 13. Pasos clave del análisis estadístico basado en red (NBS). La metodología NBS se ilustra con una comparación de redes de conectividad funcional entre dos grupos medida con resonancia magnética funcional en estado de reposo. (a) Comenzamos con dos poblaciones de matrices de conectividad, izquierda y derecha. (b) Un estadístico de prueba t (en este caso, una prueba t se calcula en todos y cada uno de los elementos de la matriz, lo que da como resultado una matriz de valores estadísticos (izquierda). Esta matriz es entonces umbralizada. (c) Se identifican los componentes conectados de la matriz estadística umbralizada y se calcula el tamaño de cada una (en términos del número de enlaces). (d) Las etiquetas de datos se mezclan aleatoriamente y se reasignan a las matrices de conectividad representadas en el panel a través de un test de permutación. (e) Proyección de la red en el espacio anatómico, vemos las diferencias de conectividad funcional entre grupo 1 y grupo 2. El NBS por lo tanto ofrece una herramienta para visualizar cambios en la conectividad funcional, sin embargo, no puede rechazar la hipótesis nula a nivel de los nodos individuales. Imagen tomada y modificada de (2).

3.12 Maximum spanning tree (MST)

Una de las preguntas básicas que se pueden hacer sobre una red, es si todos sus nodos constituyentes están interconectados de manera que forman una sola subred. El conjunto mínimo de enlaces requerido para formar una subred conectada se denomina árbol de expansión mínimo (mst) (Figura 14a). El MST indica las conexiones más fuertes que conectan con todos los nodos de la subred sin formar ciclos o bucles (74). De manera contraria, redes que contienen subconjuntos de nodos que no pueden ser vinculados por una ruta se llaman redes fragmentadas o desconectadas (Figura 14b) (63). La mayoría de las redes existentes en la naturaleza contienen un gran componente que abarca la mayoría de los nodos. Se ha demostrado que el cerebro contiene un componente conectado con el 92% de los nodos aproximadamente (75). El MST no se ve afectado por el problema de eliminación de conexiones débiles siempre que la clasificación de los pesos de borde permanezca inalterada (74, 76), este tipo de análisis hace posible crear una red de referencia empírica de las conexiones en un cerebro. Estudios recientes han demostrado que el análisis MST se puede utilizar para capturar alteraciones de la red debido al envejecimiento y la enfermedad en datos de imágenes funcionales (4, 77, 78). Cabe hacer mención que el uso del MST evita confusión metodológica gracias a la integración eficiente de las propiedades topológicas y la información de conectividad funcional, lo que garantiza la solidez de la red y el respeto de la reproducibilidad a los enfoques analíticos de teoría de grafos (74).

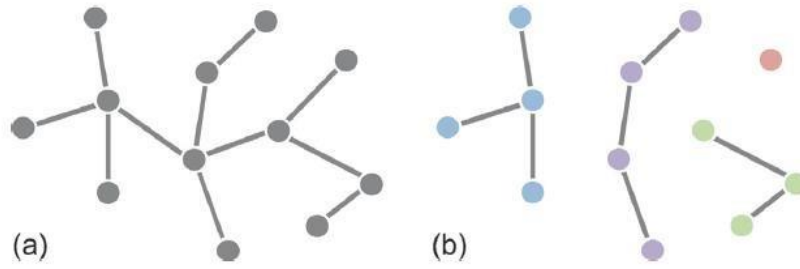


Figura 14. Redes fragmentadas y subred conectada a nodos (mts). (a) Ejemplo de subred completamente conectada. En este tipo de subred se puede rastrear una ruta entre cualquier par de nodos siguiendo los bordes del gráfico. (b) Red fragmentada después de eliminar cualquiera de los bordes. Aquí, tres aristas han sido eliminadas para producir una red que comprende cuatro componentes separados: dos consisten en cuatro nodos (azul y púrpura), uno consta de tres nodos (verde) y el cuarto comprende un solo nodo aislado (rojo). Existe una ruta entre cualquier par de nodos dentro de un componente, pero no se pueden encontrar rutas entre pares de nodos ubicados en dos componentes distintos. Imagen tomada y modificada de (63).

Metodología

4

Los objetos, herramientas que nos permiten conocer la realidad para posteriormente evaluarla.

- *Anaxágoras*

(*filósofo*).

Un buen diseño experimental es el aspecto más crítico en cualquier investigación. En la siguiente sección se plasman enfoques generales empleados en el presente estudio para el diseño e implementación de fMRI.

4.1 Implicaciones éticas

El presente proyecto cumplió con lo fundamentado en la NORMA Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, para el manejo integral de la obesidad; que fue ligeramente modificada y publicada en 2010 como NOM-008-SSA3-2010 (79) referente al tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad, en donde se estipulan los criterios para regular el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad, entre los que destacan por su interés para el presente estudio, los aspectos referidos en los siguientes numerales: 4.15. tratamiento integral; 7, del manejo médico; 7.2 del tratamiento quirúrgico; 8 del manejo nutricional y 9 del manejo psicológico. Así mismo, el proyecto se atiene a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación y la NOM -012-SSA3-2012 (80).

El estudio fue basado en principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 2013 (81). El protocolo respectivo fue aprobado por el comité de ética e investigación del hospital General Dr. Rubén Leñero con el código 2050101217. También se cumplen con los criterios para la elaboración del protocolo de investigación del IMSS (Clave 2800-003-004) descritos en el numeral 10.

En el anexo 3 se incluye la carta de consentimiento informado, en la que se incluye el título del proyecto, investigador responsable, justificación de la investigación, procedimiento que describe la participación del paciente, lista de indicaciones que el paciente debe seguir, beneficios y riesgos potenciales para el participante en caso de aceptar colaborar en el estudio; se explica el manejo confidencial de los datos, se aclara que no habrá consecuencias negativas en caso de no querer participar o dejar el estudio y se proporcionan contactos dónde el participante puede comunicarse en caso de duda. También se siguen las disposiciones estipuladas en el Reglamento de la Ley General de Salud, Título Segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Capítulo I. Disposiciones comunes.

4.2 Participantes

Veinticinco mujeres, pacientes del Hospital General Dr. Rubén Leñero, Ciudad de México, México fueron reclutadas por conveniencia en un periodo de diciembre 2017 a febrero 2019.

Las mujeres fueron seguidas longitudinalmente durante un período de seis meses. Una semana previa a ser sometidas al procedimiento de bypass gástrico y seis meses posteriores. Fueron escaneadas en un resonador magnético GE 3.0 Tesla Discovery MR750 (General Electric Waukesha, Wisconsin) en estado de reposo, es decir, sin anteponer una tarea más que la quietud mientras son adquiridas las imágenes (aproximadamente 17 minutos).

4.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

4.3.1 Criterios de inclusión pre cirugía

Se consideraron a aquellas pacientes que presentaban obesidad severa o mórbida de acuerdo al criterio de clasificación de índice de masa corporal (IMC), con $IMC \geq 35$ de acuerdo a la Organización Mundial para la Salud (4) (82).

$$IMC = \frac{Kg}{(altura)^2}$$

Edad entre 28 y 46 años, rango de edad sustentado por estudios de Goldbeck F, 2018 (83), además de que fuera la primera vez que se someterían a cirugía de bypass gástrico.

4.3.2 Criterio de inclusión pos cirugía

Pacientes sometidas a cirugía de bypass gástrico con seis meses de recuperación.

4.3.3 Criterios de exclusión

Pacientes con las siguientes comorbilidades: desorden o daño neurológico, trastorno psiquiátrico diagnosticado, consumo de psicofármacos, lesiones en la cabeza, historial de adicciones, complicaciones pos-quirúrgicas que conlleven a una segunda intervención o que detonen alguna de las comorbilidades marcadas en estos criterios de exclusión.

4.3.4 Criterios de eliminación

Pacientes que declaren no tolerar permanecer dentro del resonador o que no terminen el registro una vez iniciado.

Los datos de edad e IMC fueron analizados por t de student para datos pareados ($p < 0.05$).

4.4 Implementación del protocolo Rs-fMRI.

El protocolo consistió en dos pasos principales: preparación y adquisición.

- a) Preparación: las pacientes fueron cuestionadas para determinar su inclusión en el estudio en función de las contraindicaciones de resonancia magnética estándar. Si la participante tuviera alguna de las siguientes contraindicaciones, fue excluido inmediatamente del protocolo: Marcapasos cardíacos o desfibrilador cardioversor implantado, electrodos internos o cables (cables de estimulación), bobina o filtro Pinza (s) de aneurisma, unidad de neuroestimulador, Bioestimulador, estimulador del crecimiento óseo, VNS Bomba de fármaco implantada (para medicamentos de quimioterapia, analgésicos) bomba de fármacos externa (para insulina u otro medicamento), herrajes postquirúrgicos implantados (clavijas, varillas, tornillos, placas, alambres), articulación y/o extremidad artificial, ojo artificial y/o resorte del párpado, lesión ocular por un objeto de metal (virutas de metal, astillas de metal), implante de oído (coclear), implante de oído medio, trabajo dental removible metálico, aparatos ortopédicos, cualquier tipo de implante sostenido en su lugar por un imán, estimulador de la médula espinal, pinzas quirúrgicas, grapas o malla quirúrgica, expansor de tejidos (mama), implante de pene, DIU, diafragma, semillas de radiación (tratamiento contra el cáncer). Durante la preparación se le dio al paciente una explicación detallada del procedimiento y se le instruyó para obtener el examen de mayor calidad con la menor cantidad de movimiento inducido por el paciente.
- b) Adquisición: el primer paso es recopilar conjuntos de datos anatómicos 3D de rutina. Sobre estos datos se asignará posteriormente la información de fMRI. Para ello se le solicitó al paciente se situara en la mesa de examen móvil. Se utilizaron sujetadores y un cabezal para ayudarlo a permanecer inmóvil y mantener su posición. Posteriormente se le colocó el dispositivo que contiene las bobinas capaces de emitir y recibir ondas de radio para ser colocados adyacente al área del cuerpo que se está explorando. Durante la tarea de adquisición, se le pidió al sujeto enfocar su atención a un punto fijado en el resonador sin realizar una tarea explícita (84, 85). El examen por resonancia magnética funcional incluye varias corridas (secuencias) con un tiempo promedio de 17 minutos para completar el estudio. Una vez completado el examen se le pidió que espere mientras el radiólogo revisa las imágenes en caso de que se necesite realizar de nueva cuenta el estudio.

4.5 Adquisición de imágenes

Una sesión de fMRI generalmente comienza con los siguientes escaneos: escaneo estructural y escaneo funcional. Para establecer los parámetros de adquisición para la obtención de cada tipo de imagen por medio de la consola del equipo, el técnico radiólogo procede a incorporar por única vez los parámetros de la secuencia de adquisición de la imagen publicados en el manual de procedimientos para protocolos del resonador seleccionando la función «Protocol Exchange» **Figura 14**, flecha azul (86), posteriormente se exporta la modalidad con el nombre «FMRI FREE FORM» de manera que esté disponible para futuros estudios en el menú recursos: «protocolos» (**Figura 15-17**).

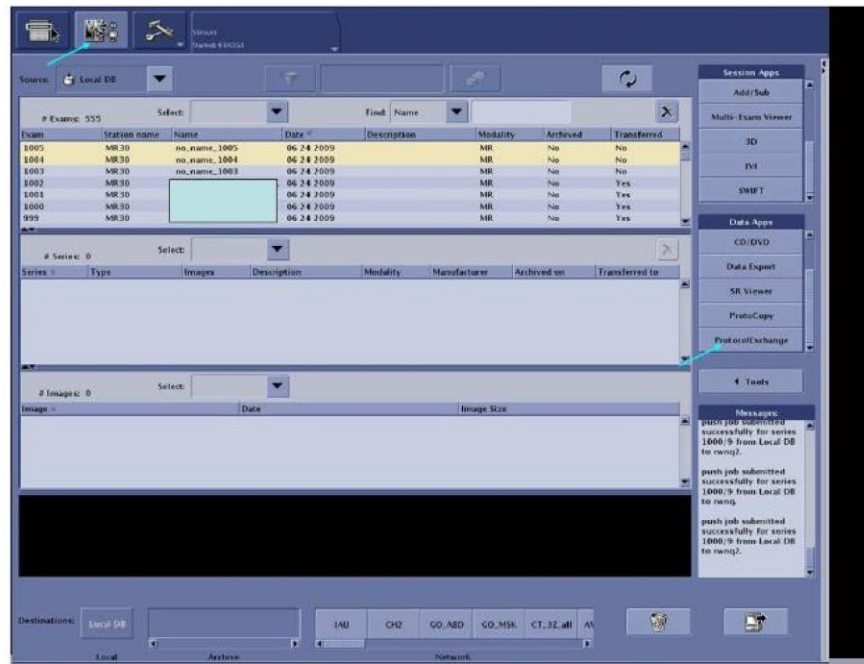


Figura 15. Interfaz de la consola del resonador GE Discovery. Para modificar los parámetros de las secuencias de adquisición durante la elaboración de un protocolo de investigación, el técnico radiólogo procede a elaborar un nuevo protocolo con la opción «intercambio de protocolos» disponible en la pestaña de edición de sesiones de protocolos.

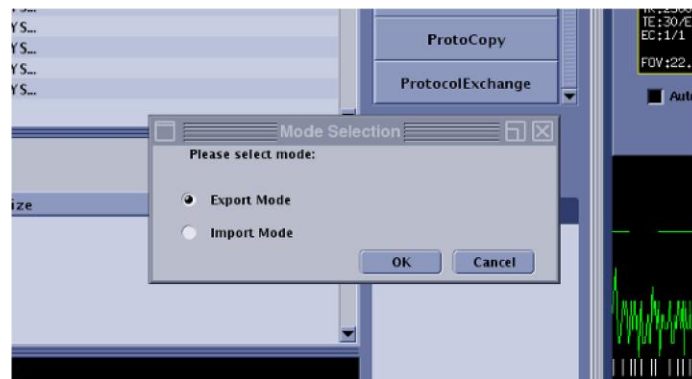


Figura 16. Ventana de exportación de protocolo de investigación. Una vez concluido la modificación de los parámetros en las secuencias de adquisición de imágenes se procede a exportar la secuencia para que esté disponible como una nueva opción de estudio de resonancia magnética funcional en la pestaña «cesta de protocolos».

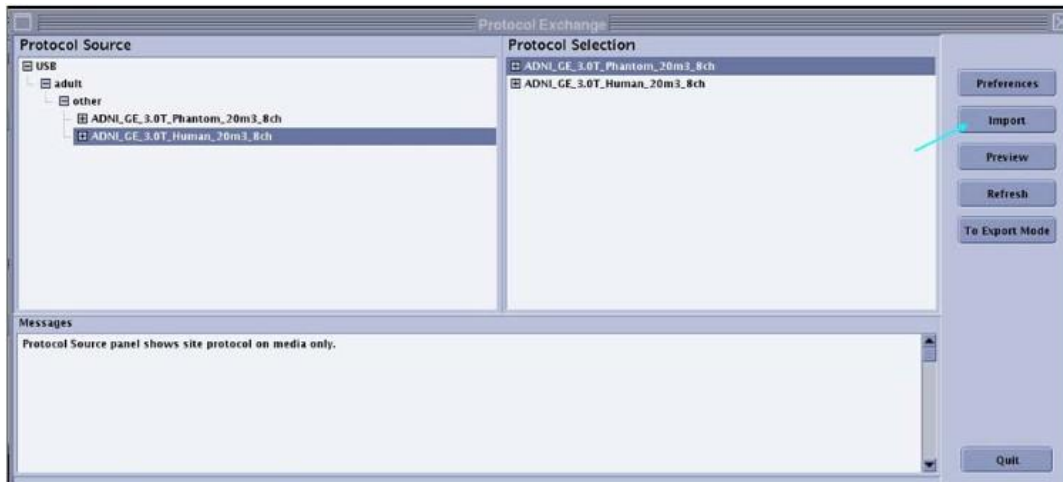


Figura 17. Menú de selección de protocolo. El protocolo deseado se puede encontrar en la lista de protocolos del sitio, «other».

Una vez de establecidos los parámetros de adquisición de imágenes a través de protocolo de investigación se procede a la adquisición de imágenes estructurales y funcionales.

4.5.1 Adquisición de imágenes estructurales

En el ámbito clínico, las imágenes estructurales de resonancia magnética se utilizan normalmente para mostrar la anatomía general del cuerpo y comúnmente tienen cortes gruesos y anisotrópicos (no poseen el mismo tamaño de largo, ancho y fondo). Para la adquisición de datos estructurales se hizo uso de la secuencia 3D ponderado en T1 con una resolución isotrópica (poseen el mismo tamaño de largo, ancho y fondo) 1 mm^3 por voxel, FOV=256 mm x 256 mm y Flip angle=11° (**Figura 18**) con tiempos de escaneo de cinco minutos para adquirir un volumen (imagen a cabeza completa) cuya función esencialmente fue la de identificar detalles de la anatomía individual del cerebro esenciales además de obtener una alineación precisa de cerebros de los diferentes sujetos, lo cual es necesario para realizar el estudio grupal.

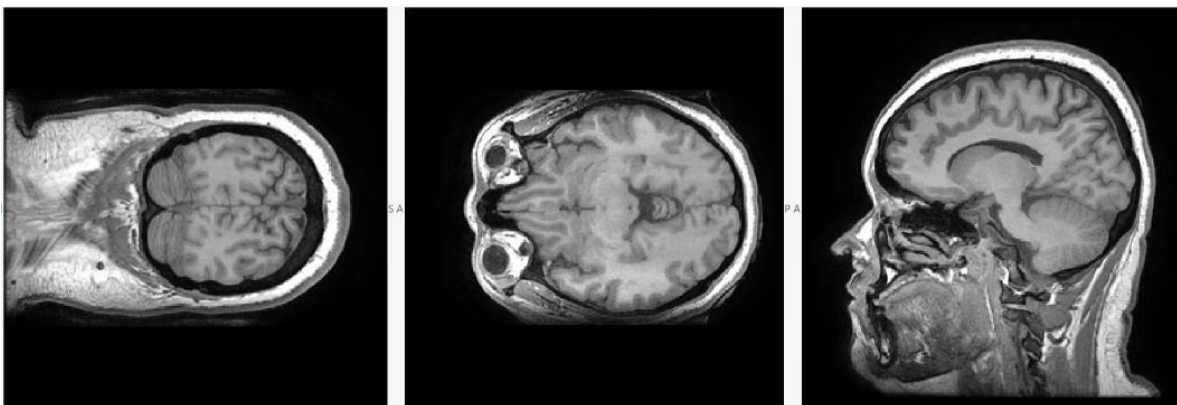


Figura 18. Imagen estructural. Imagen por resonancia magnética estructural de una muestra de estudio con tamaño de voxel

de 1 x 1 x 1 mm³.

4.5.2 Adquisición de imágenes funcionales

Para medir los efectos de la señal BOLD (cambios inducidos hemodinámicamente), se requiere usar secuencias rápidas de adquisición de imágenes, por ello, se empleó la fMRI FREE FORM ScanningSequence00180020: EP/GR (echo planing-gradient recalled). La secuencia EP/GR, con aceleraciones de imágenes en paralelo y adquisiciones simultáneas de múltiples cortes permitió que las imágenes se adquirieran cada dos segundos para una imagen del cerebro completo y 10.6 minutos para 320 volúmenes (Figura 19). El tiempo de relajación de TR= 2s, FOV= 256 mm x 256mm, abarcó completamente el cerebro con tamaño de vóxel 4 mm³, sin embargo, las imágenes obtenidas pueden ser sensibles a heterogeneidades del campo magnético, por ello se debe hacer un pre-procesamiento de imagen.

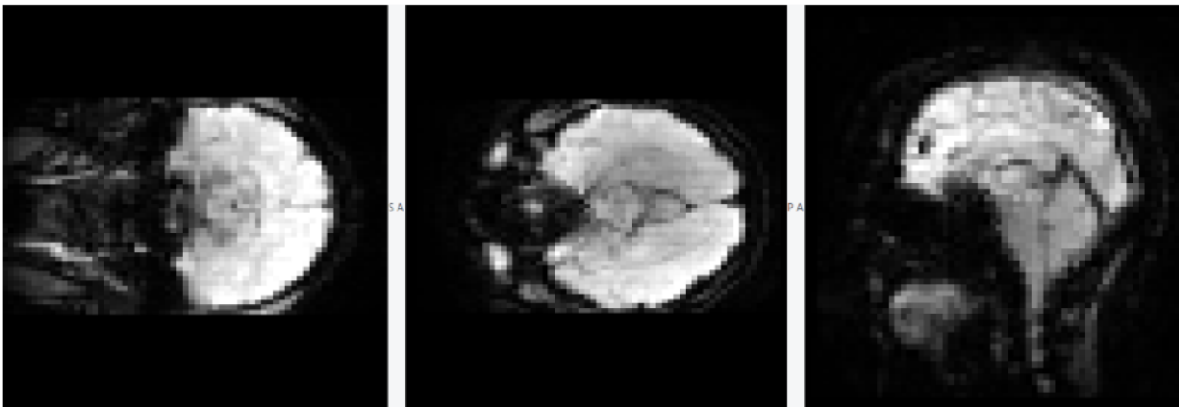


Figura 19. Imagen por resonancia magnética funcional. Este tipo de imagen contiene la información de la activación neural para todas las regiones que componen el cerebro en cada una de las adquisiciones. Durante un tiempo aproximado de 10.6 minutos se obtienen 320 fluctuaciones de la actividad cerebral en un intervalo de tiempo conocido como serie de tiempo asociada a las ROI.

4.6 Pre-procesamiento de imágenes estructurales

Al momento de adquirir las imágenes por resonancia magnética funcional, estas vienen empaquetadas bajo el estándar DICOM (Imagenología Digital y Comunicaciones en Medicina) ya que facilita la conectividad de dispositivos y sistemas médicos. Sin embargo, para facilitar la interoperación de los paquetes de software de análisis de datos funcionales de MRI, se empleó el formato NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) haciendo uso del software - DCM2NIIIX cuyo fin es convertir imágenes del formato DICOM al formato NIFTI.

Posteriormente, las imágenes en formato NIFTI se ingresaron a FSL (Biblioteca de software de FMRI, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl (87)). FSL es una biblioteca completa de herramientas de análisis para datos de imágenes cerebrales relacionadas con análisis de imágenes funcionales (fMRI), imágenes de tensor de difusión (DTI) y análisis de imágenes estructurales (MRI) (88). Los datos se corrigieron para el movimiento del sujeto y artefactos en la imagen utilizando FSL_Anat,

herramienta que proporciona una serie de scripts (archivo de ordenes) para procesar imágenes estructurales (88). Las etapas del script en orden están conformadas por: [fslreorient2std] (89), [robustfov] (89), [FAST] (89) y [BET 2] (88). El tiempo de cómputo total para cada ejecución oscila entre 80 y 90 minutos para cada sujeto de estudio.

4.6.1 Fslreorient2std

Esta herramienta incluida dentro de FSL permite reorientar cada una de las imágenes para que coincida con la disposición de una plantilla estándar. Aplica rotaciones de 90, 180 o 270 grados sobre los diferentes ejes según sea necesario (Figura 20).

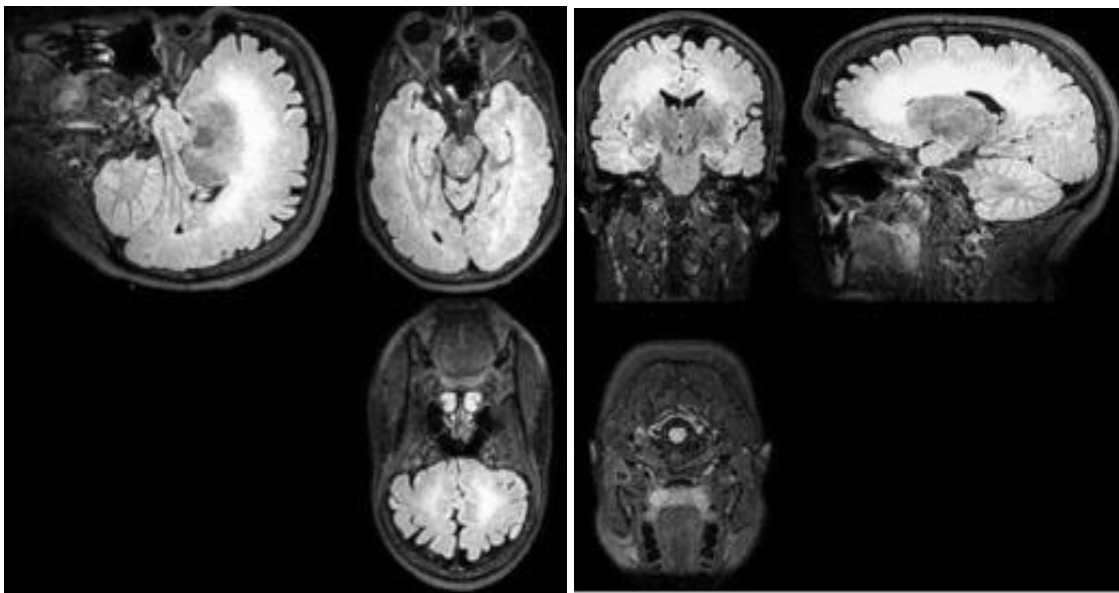


Figura 20. fslreorient2std. Ejemplo de rotación de 90° (derecha) aplicada a la muestra (izquierda) cambiando los ejes (teniendo cuidado de mantener las relaciones correctas de izquierda a derecha) para que sea x = izquierda-derecha, y = anterior-posterior y z (superior-inferior).

4.6.2 Robustfov

Robustfov esencialmente, observa los cortes axiales en la dirección superior (comenzando en el borde del volumen y moviéndose hacia el centro) y determina si un corte contiene o no imagen. Una vez que encuentra los primeros cortes consecutivos que contienen señal, lo toma como la posición de la parte superior de la cabeza y luego extrae un tamaño fijo de FOV en la dirección inferior hasta cubrir el cerebro (Figura 21).

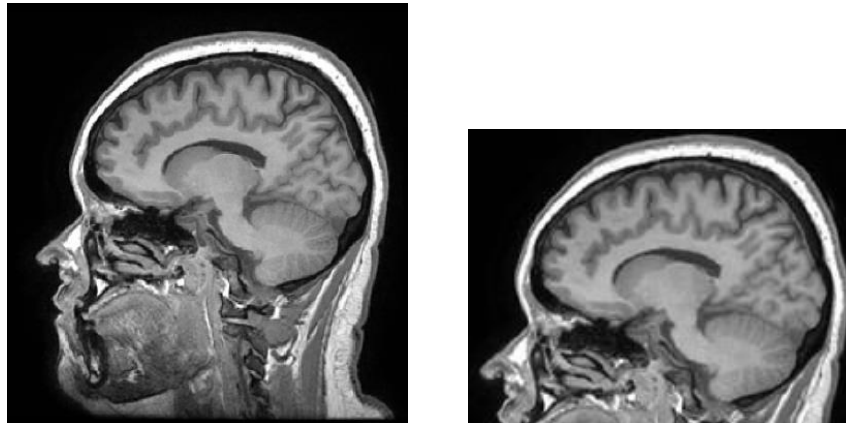


Figura 21 Aplicación de Robustfov: El panel izquierdo muestra una imagen con un FOV grande (original) y la versión recortada (derecha) después de aplicar Robustfov. Esto ayudara a mejorar la robustez de la extracción y el registro del cerebro.

4.6.3 FAST

FAST segmenta la imagen del cerebro en diferentes tipos de tejidos, por ejemplo: materia gris, materia blanca, líquido cefalo-raquídeo, al mismo tiempo que corrige las variaciones de intensidad espacial (también conocidas como campo de sesgo o inhomogeneidades de radio frecuencia) (**Figura 22**).

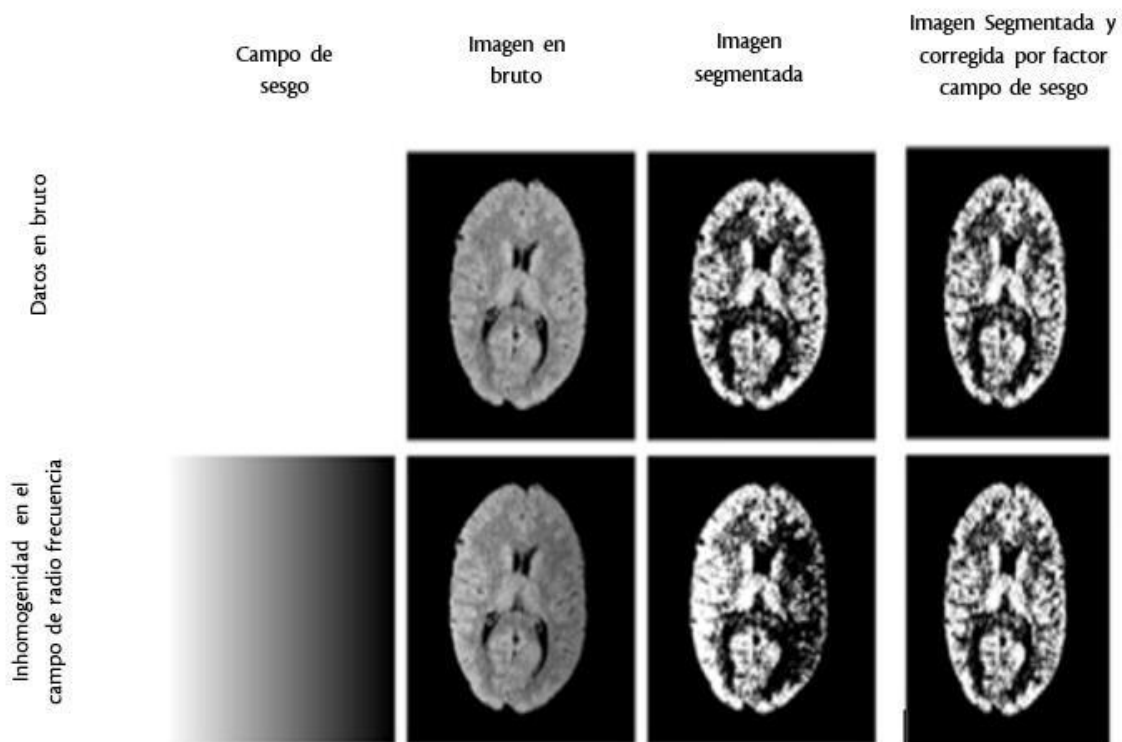


Figura 22. Campo de sesgo. Ejemplo de un campo de sesgo lineal simulado (primera columna parte inferior). La segunda columna contiene la imagen en bruto. La tercera columna ilustra la salida de segmentación con errores de volumen parcial por la falta de corrección de campo de polarización (función de corrección de campo de polarización "desactivada"). La segmentación de materia gris con el algoritmo de corrección de campo de sesgo predeterminado se muestra en la cuarta columna dando como resultado la eliminación del campo de sesgo simulado. Imagen tomada y modificada de (90).

4.6.4 BET 2 (Brain Extraccion Tool)

Una vez obtenida la imagen estructural corregida y segmentada, la siguiente etapa en el análisis consiste en eliminar las estructuras no cerebrales de la imagen que no son útiles en etapas posteriores del análisis. Encontrar las superficies del cerebro cráneo y cuero cabelludo son importantes para obtener resultados más precisos por lo que la extracción de cerebro es un paso crucial para el pre procesamiento ya que no solo se agiliza el tiempo de computo al evitar perder tiempo analizando partes de la imagen que no son de interés, sino que también evita que estas otras partes no cerebrales afecten negativamente los resultados. Para realizar la extracción del cerebro, la herramienta de extracción de cerebro (BET2)(88) de FSL permitió extraer el tejido cerebral del resto de la imagen (**Figura 23**).

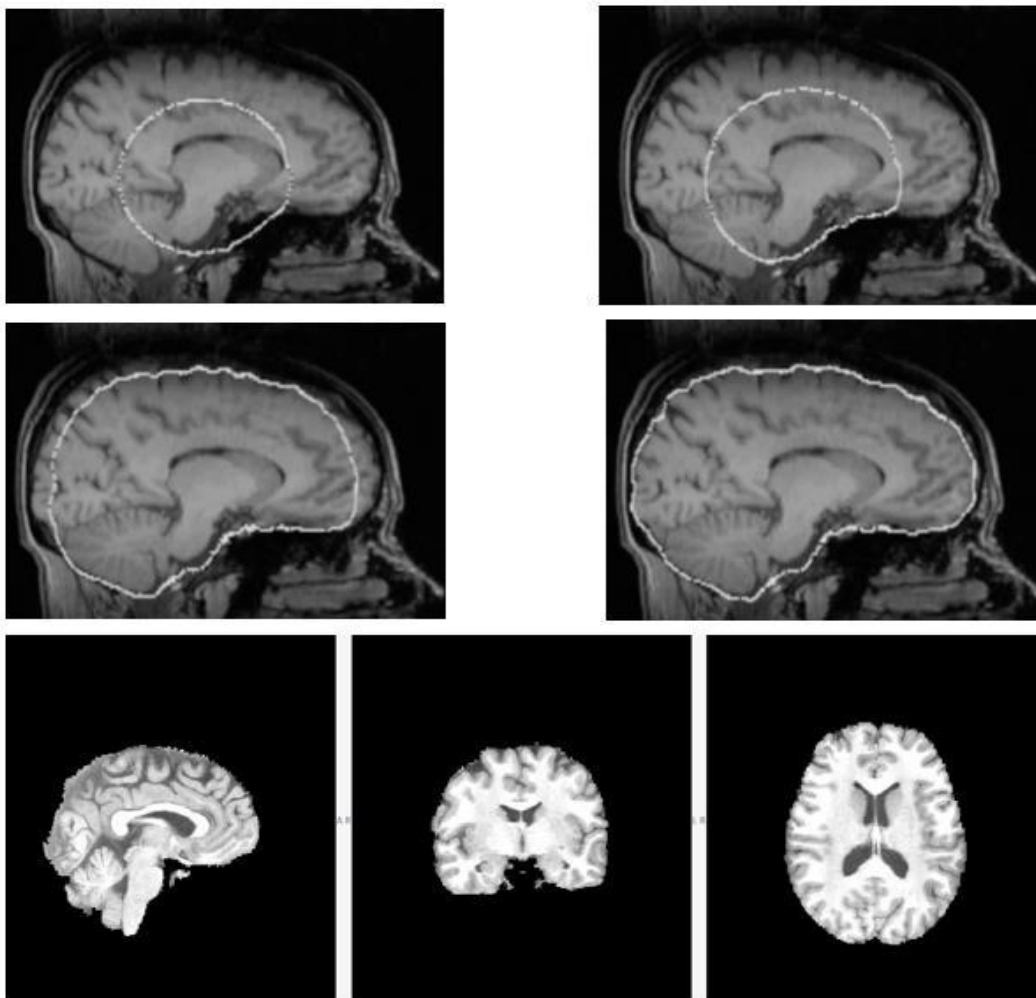


Figura 23. BET2. Cerebro a partir de la extracción iterativa de BET2. Primero se calcula el centro de gravedad (91), posteriormente se determina el radio aproximado del cerebro (panel superior izquierdo). Subsiguientemente se obtiene la intensidad media de todos los vóxeles dentro del "cerebro esférico" y se comprueba si pertenecen a la materia cerebral. A partir de lo anterior repite varias veces el proceso creciente en la región a manera de loop para obtener la superficie del cerebro (panel superior derecho, panel central derecho- izquierdo). Finalmente se recorta la imagen excluyendo los elementos no pertenecientes a la masa cerebral.

4.7 Registro para determinación de coordenadas

Una vez corregidas las imágenes de los posibles artefactos y los errores en la orientación además de haber extraído el cerebro, se procedió a realizar el registro. El registro es un paso crucial en la línea de análisis de imágenes, especialmente para nuestro estudio que es una comparación entre grupos. Esto se debe a que la posición de la cabeza del sujeto y la composición anatómica de los datos de imagen generalmente varían entre diferentes adquisiciones y entre imágenes de diferentes sujetos. El propósito del registro (también llamado a veces normalización espacial o alineación espacial) es tomar dos imágenes y alinearlas entre sí para que los pasos de análisis posteriores puedan extraer datos de ubicaciones anatómicas consistentes en diferentes imágenes del mismo sujeto.

El registro de imágenes en FSL es un proceso de dos etapas, que utiliza la imagen estructural y la conecta a la imagen funcional (concatena) posteriormente partiendo del resultado anterior vuelve conectarlo a la plantilla estándar denominada MNI152 ³ de 6ta generación usado en el software (92). Para realizar el registro, a continuación, se describen las transformaciones espaciales y modificaciones de grados de libertad aplicadas a las imágenes empleando el algoritmo FEAT, herramienta perteneciente a FSL.

4.7.1 Transformaciones espaciales

Dado que el registro alinea la imagen estructural, la imagen funcional y la plantilla MNI152, el elemento fundamental ahora es describir que transformaciones se tuvieron que realizar en las imágenes con el objeto de adaptarlas a la plantilla estándar. En este contexto, transformar espacialmente una imagen implica cambios como rotar el cerebro o cambiarlo dentro de la imagen, cambiar el tamaño y la forma de los ventrículos o los pliegues corticales. Al elegir específicamente ciertos tipos de transformaciones, podemos proporcionar restricciones apropiadas que no solo ayudan al método de registro a obtener resultados más precisos, sino que también aseguran que los resultados sean físicamente plausibles y biológicamente apropiados para esa situación.

La primera categoría de transformaciones espaciales aplicadas a las muestras fueron las de cuerpo rígido. Estas transformaciones son las más limitadas, pero también las más apropiadas para casos en que la anatomía del cerebro no está cambiando, por ejemplo, si la cabeza del sujeto pudiese haberse movido entre las adquisiciones. Este movimiento solo puede consistir en traslaciones y rotaciones (figura 24).

³ MNI152 es una plantilla del espacio estándar creada a partir de 152 imágenes estructurales promediadas después de un registro dimensional no lineal

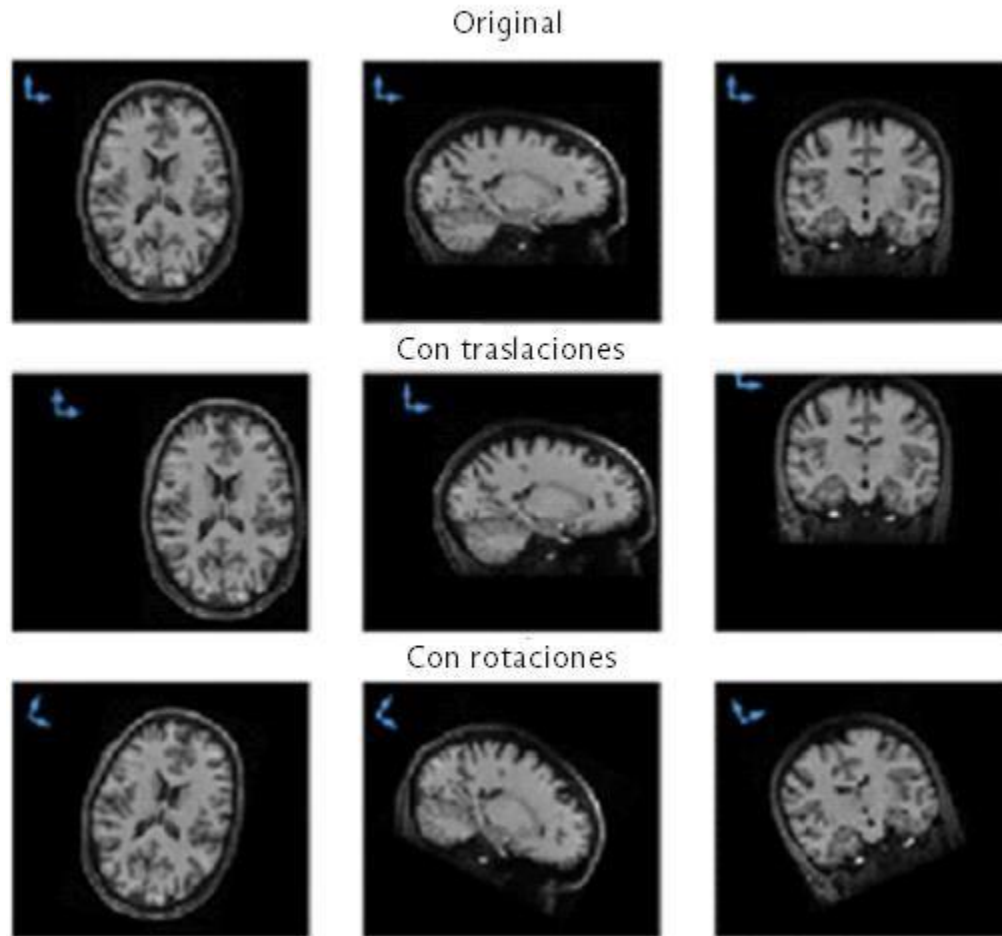


Figura 24: Ejemplo de transformaciones de cuerpo rígido. La primera fila muestra tres cortes de la imagen del cerebro original (antes de cualquier transformación). La fila del medio muestra ejemplos después de la traslación (desplazamiento) del cerebro a lo largo de los ejes x (izquierda-derecha), y (posterior-anterior), z (inferior-superior) respectivamente. La última fila muestra ejemplos después de la rotación sobre los ejes x, y, z respectivamente. Estas tres traducciones y tres rotaciones son todas independientes y juntas, conforman los seis grados de libertad de una transformación 3D. Imagen tomada y modificada de (90).

4.7.2 Transformaciones afines

La transformación afín, tiene 12 grados de libertad (DOF) en tres dimensiones. Estos DOF consisten en seis grados de libertad en una transformación de cuerpo rígido (tres rotaciones y tres traslaciones), así como tres escalas y transformaciones oblicuas (escalamiento a determinado Angulo) (Figura 25). Estos componentes adicionales permiten cambiar la forma y el tamaño de los objetos en la imagen, aunque de formas bastante limitadas. Las transformaciones afines tienen dos usos comunes: para corregir las distorsiones por artefactos (error en una imagen que no tiene correlato en el sujeto o región anatómica estudiada, por ejemplo: rayas, ruido, bandas blancas y negras superpuestas) y para inicializar transformaciones más flexibles.

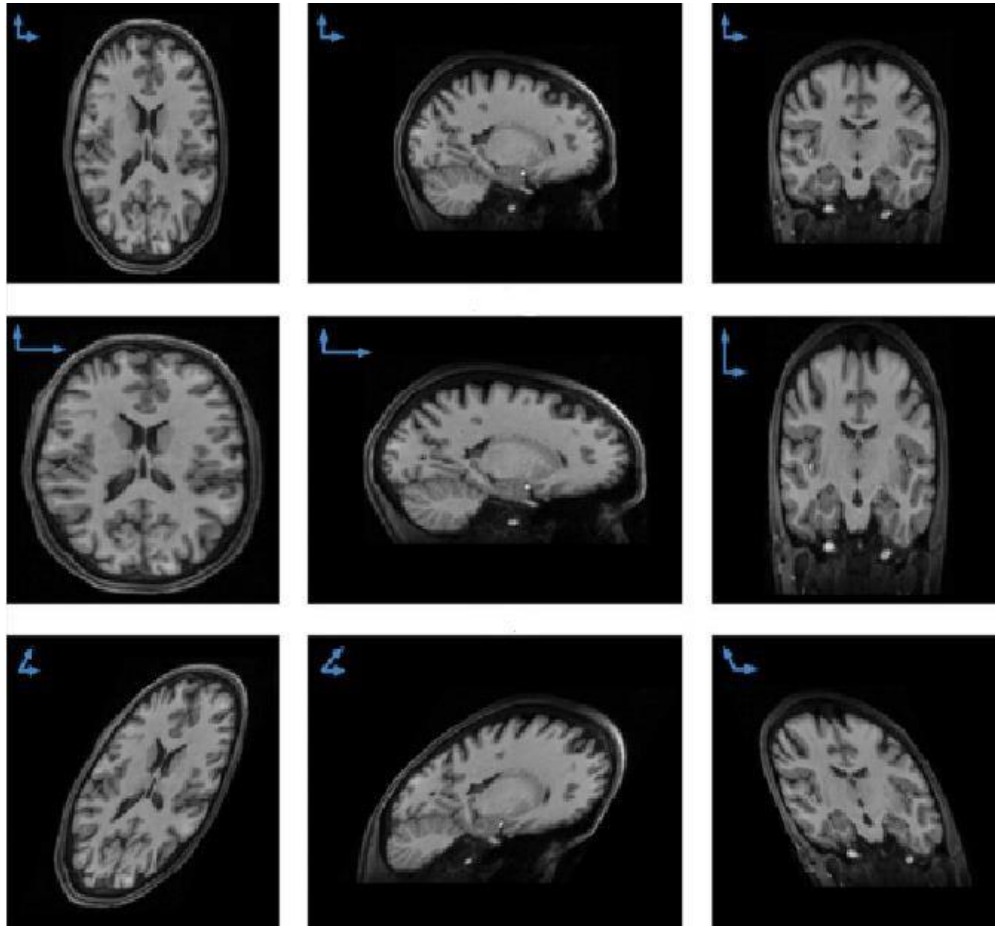


Figura 25 Ejemplos de transformaciones afines. La primera fila muestra tres cortes de la imagen del cerebro original (antes de cualquier transformación). La fila del medio muestra ejemplos después de escalar el cerebro a lo largo de los ejes x (izquierda-derecha), y (posterior-anterior), z (inferior-superior) respectivamente. La última fila muestra ejemplos después de sesgo (escalamiento oblicuo) en los planos $x - y$, $y - z$, y $x - z$, respectivamente. Estas tres escalas y tres sesgos, junto con el 6 DOF de la transformación de cuerpo rígido (tres rotaciones y tres traducciones), conforman el 12 DOF de una transformación afín 3D. Imagen tomada y modificada de (90).

4.7.3 Espacio estándar

Una vez que se enlazaron las imágenes estructurales a las imágenes funcionales de cada sujeto, se realiza la segunda etapa del registro, que consiste en concatenar la imagen resultante durante la primera etapa del registro en un espacio común para tener una alineación anatómica consistente y poder identificar una ubicación anatómica asociada a una coordenada de voxel (**Figura 27**). Esto se logró concatenando la imagen de la primera etapa de registro uno con una imagen de plantilla que se ha derivado de una cierta población, se distribuye públicamente y puede usarse como referencia para muchos estudios, como el MNI152 de 6ta generación (adoptada para definir la anatomía cerebral estándar por el Consorcio Internacional de Mapeo Cerebral (ICBM)) que es utilizado por FSL en su versión 5.0 (**Figura 26**).

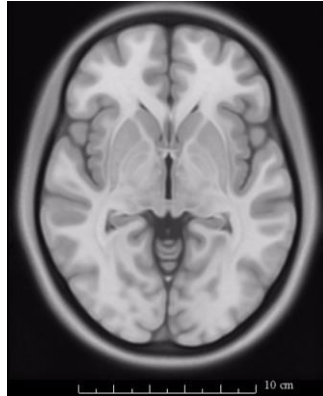


Figura 26. Ilustración de un corte de la plantilla MNI152. Esta plantilla es el resultado de un promedio de imágenes de RMI estructurales de 152 sujetos adultos jóvenes sanos que se han alineado con el registro para crear una plantilla que captura mejor la anatomía de esta población Imagen tomada y modificada de (90).

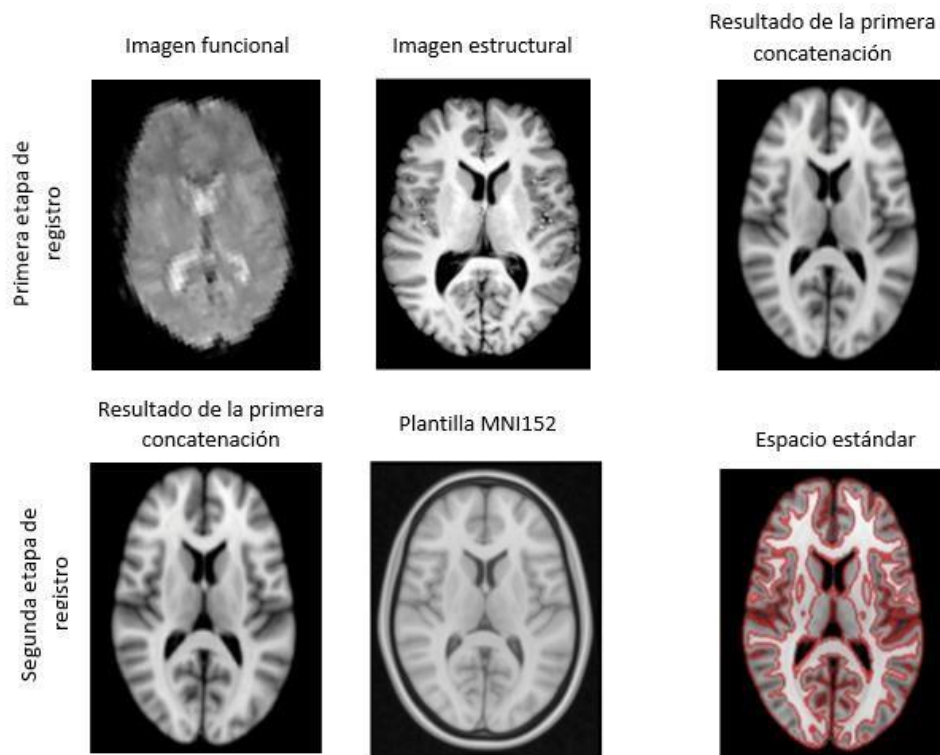


Figura 27. Etapas del registro. Durante la primera etapa del registro se concatena la imagen funcional (panel superior izquierdo) junto a la imagen estructural (panel superior central) dando como resultado una única imagen fusionada (panel superior derecho). Durante la segunda etapa del registro se toma la imagen resultante de la primera etapa y se concatena junto a la plantilla MN152 de FSL resultando en una nueva imagen fusionada conocido como espacio estándar. Imagen tomada y modificada de (90)

Una vez que el registro realizado en FEAT termina, se observan detenidamente las distintas secciones del informe para cada muestra de estudio a través de un documento en formato HTML (HyperText Markup Language) para verificar si el registro fue correcto.

4.8 Obtención de los datos

4.8.1 Parcelación cerebral desde coordenadas establecidas por el atlas neuroanatómico de JD Power

Después de concluir satisfactoriamente todos los reportes de registro para las 25 muestras correspondientes en cada una de las etapas del protocolo, se procede a parcelar las 264 regiones de interés (ROIs) en el espacio estándar para cada muestra de estudio a partir de la siguiente metodología:

Primeramente las coordenadas correspondientes a cada ROI en el espacio estándar fueron suministradas del atlas neuroanatómico de JD Power (15), estas coordenadas contienen la ubicación de la activación pico promedio para cada región cerebral estudiada en el atlas. Una vez adquiridas sus coordenadas de voxel correspondientes a la ROI, se crea un punto usando la librería FSLmaths (16). Posteriormente se asigna un radio de 5 milímetros para expandir una esfera alrededor de ese punto. Una vez hecho esto, se crea una máscara de esfera conformada de un conjunto de vóxeles de interés (Figura 28) llamado clúster de activación. A su vez, la demás información cerebral se convierte en cero solo sobreviviendo los vóxeles de interés de esa región, una vez verificado el correcto funcionamiento se procede a automatizar el proceso para generar las máscaras de cada una de las 264 ROIs (Figura 29) correspondientes para cada una de las muestras de estudio.

ej. MNI coordenadas:

X=0, Y=30, Z=30

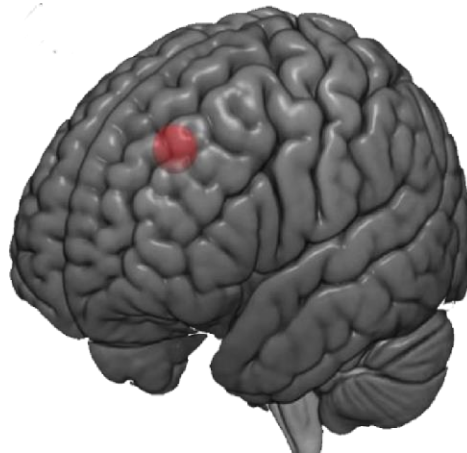


Figura 28. Método para establecer una ROI: una vez conocida la coordenada del espacio estándar que contiene la región de interés se crea una pequeña esfera con un radio de 5mm con el objetivo de poder transformar toda la demás información en cero solo sobreviviendo los voxel de interés de esa región.

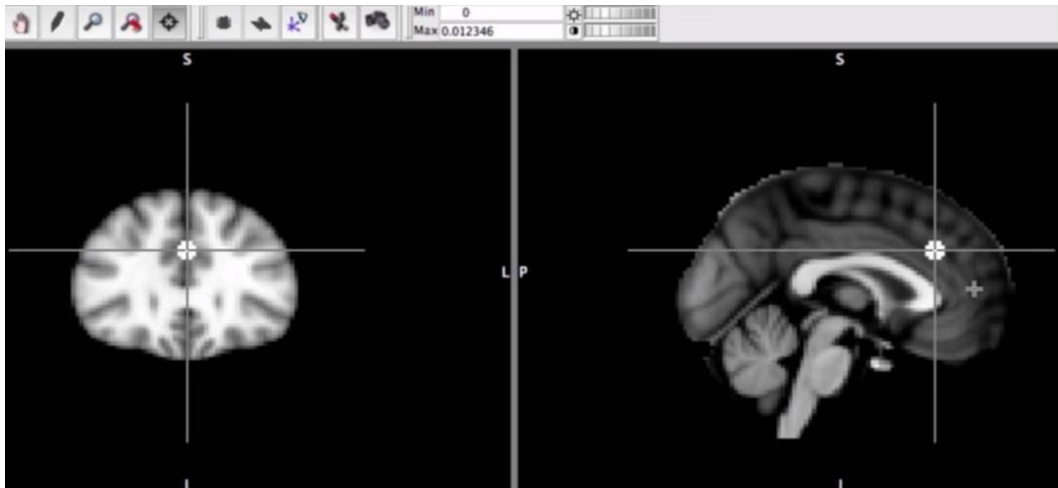


Figura 29. Ejemplo de una máscara ROI asignada. Observe la esfera creada a partir de las coordenadas del atlas neuroanatómico de JD Power.

4.8.2 Extracción de la señal BOLD - Extracción de las series de tiempo

Una vez obtenidos los clústeres de activación para cada una de las 264 ROIs de cada muestra de estudio se emplea `Fslmeants` para extraer la señal hemodinámica de cada ROI (**Figura 30**). En FSL, la serie de tiempo de una ROI se obtiene mediante la herramienta de línea de comandos llamada `Fslmeants`, esta librería permite extraer la serie de tiempo representativa de la actividad de la ROI. Una vez conseguida la serie temporal de activación media para cada una de las 264 regiones se procede a elaborar una base de datos con cada serie de tiempo asociada a cada ROI (**15**).

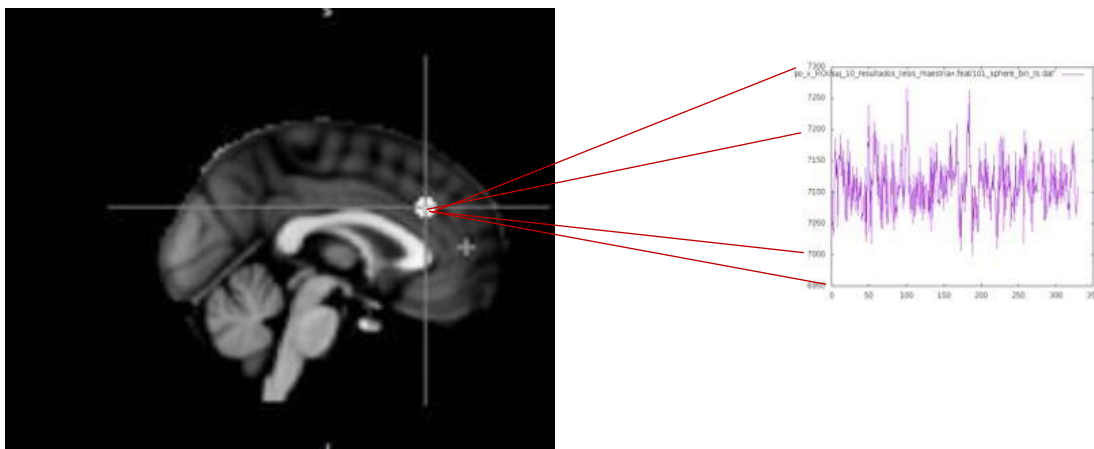
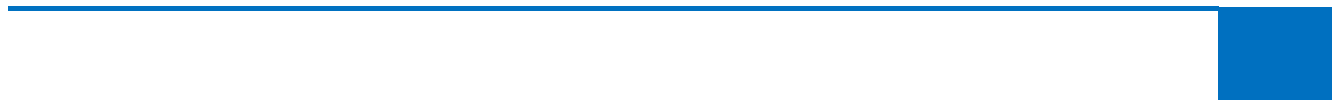


Figura 30. Serie de tiempo: la imagen de la derecha corresponde a las fluctuaciones en la actividad cerebral asociadas a esa región tomada en intervalos de 2 segundos durante 10.6 minutos.

4.8.3 Descomposición wavelet discreta

Las series de tiempo extraídas en la sección anterior son no estacionarias con comportamientos

de cambios de frecuencia a lo largo del tiempo además de contener en su mayoría ruido que no es de interés para el estudio (93). Se utilizó la descomposición wavelet como base para estimar la serie de tiempo dentro de la banda de frecuencia que es de interés para el estudio de la conectividad funcional con ayuda del paquete estadístico de R Brainwaver según Achard *et al*, 2006 (94) (Figura 31). La descomposición wavelet depende del tiempo de repetición (TR) del protocolo de adquisición Rs-fMRI que fue de 2s. Por consiguiente, posee una frecuencia de muestreo máxima $f = 1/(2TR) = 0.25\text{Hz}$ y por ende un nivel de descomposición máximo de 8 niveles. Se usaron los 5 primeros niveles de descomposición que representan las siguientes bandas de frecuencia: **Escala 1:** 0.125-0.25Hz; **Escala 2:** 0.0625-.125 Hz; **Escala 3:** 0.03125-0.0625 Hz; **Escala 4:** 0.01562-0.03125Hz y **Escala 5:** 0.0078-0.01562 Hz. Cabe recordar que cada vez que se obtiene un nuevo nivel de descomposición se obtiene la banda de frecuencia wavelet dividida por 2. La razón de que se limitara el uso hasta el quinto nivel de descomposición radica por el hecho de que, para el estado de reposo los datos de fMRI, las frecuencias en el rango 0.01- 0.1 Hz contienen la información más relevante (10). La Figura 31 muestra un ejemplo de una señal descompuesta a diferentes niveles (escalas).



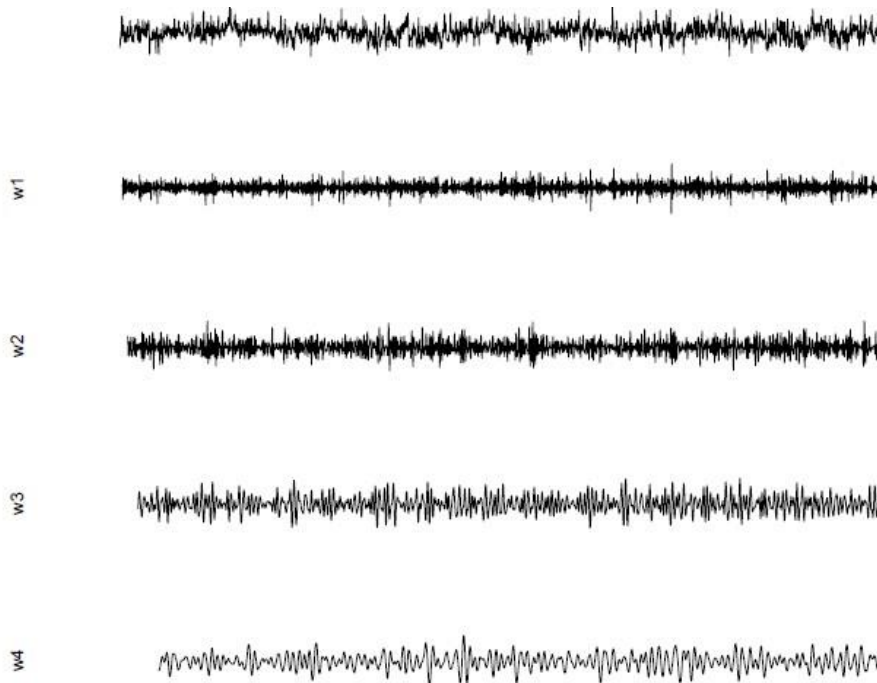


Figura 31. Ejemplo de filtrado de una señal a distintas escalas de descomposición wavelet a diferentes bandas de frecuencia. w1 (escala 1) muestra frecuencias altas que se van filtrando a través de diferentes niveles de descomposición (w2 “escala 2”; w3 “escala 3”) hasta llegar a w4 (escala 4). Imagen tomada y modificada de http://www.gipsa-lab.fr/projet/infonetcomabrain/docs/sweave_brainwaver.pdf.

Una vez obtenidas las series de tiempo ya filtradas en distintos niveles de descomposición por banda de frecuencias, se procede a agruparlas por nivel de descomposición a través de la creación de una base de datos para posteriormente construir la matriz de conectividad.

4.8.4 Construcción de matrices de conectividad a partir de la correlación wavelet

Se usó como medida de conectividad cerebral el grado de correlación interregional de las series de tiempo (95). Para ello, se empleó la función `const.cor.list` implementada en la librería `waveslim` de R (62). Este paquete calcula la matriz de correlación wavelet, mediante el siguiente procedimiento: Calcula el grado de correlación de cada uno de los pares posibles de las 264 series de tiempo corticales y subcorticales filtradas de cada conjunto de datos individual. Posteriormente se construye una matriz bidimensional, que comprende 264 filas y 264 columnas. Los elementos de esta matriz se llenan con valores de conectividad que se han estimado mediante la correlación wavelet.

$$C_{ij} = \begin{bmatrix} C_{11} & \cdots & C_{1\ 264} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{264\ 1} & \cdots & C_{264\ 264} \end{bmatrix}$$

26

De acuerdo con esta convención, los subíndices de C se utilizan para indexar la correlación interregional de la región i y la región j . `const.cor.list` repite el procedimiento para cada sujeto del estudio y a cada uno de los 5 niveles de descomposición.

4.8.9 Análisis de Varianza de la correlación

Adquiridas el conjunto de 5 matrices de conectividad (una para cada nivel de descomposición wavelet) de cada sujeto del presente estudio, se analiza la volatilidad de la correlación entre regiones a distintas escalas de descomposición wavelet para determinar a partir de este momento que matriz de conectividad se usara para la construcción de la red. Para ello se toma una muestra representativa de 96 pares interregionales y se estima la varianza de la correlación a distintos niveles de descomposición wavelet con un intervalo de confianza al 95% a través del software R. Una vez elaborado el análisis, se examina el nivel de descomposición wavelet con menor varianza y mayor valor en la correlación, además de estar en el rango de frecuencia con información relevante según reportes previos. Una vez establecido el nivel de descomposición útil se procede a descartar las demás matrices de los demás niveles de descomposición para todos los sujetos del estudio.

4.9 Construcción y análisis de red

proyecto se realizaron en R en su versión 5.0 utilizando funciones de los siguientes paquetes: `brainGraph` (96). finalmente para fines visuales se hizo uso de `Brainet` (97).

Obtenido el grupo de matrices pre y pos cirugía de bypass gástrico en el nivel de descomposición adecuado se procede a construir las redes por lo que en esta investigación se generó un gráfico a partir de la matriz de conectividad de cada sujeto para posteriormente analizar sus propiedades topológicas de red. La creación, los métodos de análisis y estadística que fueron usadas en este

4.9.1 Análisis de la red global: Matriz multi-umbralizada por densidad de conexión

Para construir y analizar la red, a partir de la matriz de conectividad, se calcula el número de correlaciones interregionales usando la ecuación [19], dando un número de enlaces equivalente a 34716 a una densidad de conexión al 100% es decir, sin eliminar ningún borde.

Se consideran como elemento umbral, las densidades de conexión en un rango del 5% al 40% con incrementos del 5% **Tabla 5**.

Tabla 5. Enlaces de la red después de aplicar la densidad de conexión correspondiente.

Densidad de conexión establecida	Numero de elemento sobrevivientes en la matriz de conectividad después de aplicar el umbral
100%	34716
40%	27773
35%	12151
30%	10414
25%	17358
20%	6943
15%	5207
10%	3471
5%	1735

Cabe hacer mención que el umbral considerado para esta sección elimina todos los elementos de la matriz fuera del rango establecido por la densidad de conexión, donde los elementos excluidos se establecieron en cero y todos los elementos dentro del rango se retuvieron para su análisis. Posteriormente se procede a analizar las propiedades topológicas de red para ello se realizan pruebas para evaluar las diferencias de grupo en las medidas de la red global a través de test de permutación con 10.000 permutaciones para obtener un valor ($p < 0.05 \pm 0.0044$) para cada

densidad.

Sin embargo, dado que la elección de la densidad de conexión es arbitraria y múltiple, es importante destacar que este enfoque da como resultado valores que resumirán el comportamiento de cualquier medida topológica a través de una amplia gama de umbrales. Por lo que se hace necesario conocer la densidad de conexión a la que se presentan las conexiones adecuadas (evitar fragmentaciones de red al mismo tiempo que se eliminan correlaciones espurias o de bajo peso).

4.9.2 Árbol de expansión máxima (MST)

El MST se empleó para determinar la densidad de conexión y caracterizar la estructura elemental de red. Se analizaron las matrices de conectividad a través de la teoría de grafos “como grafos ponderados” utilizando el grado de correlación como pesos de borde. Recordemos que un grafo es la representación matemática de una red que describe la relación entre líneas (enlaces) y puntos (nodos). Cada región del atlas neuroanatómico de JD Power se consideraba un nodo y todas las conexiones entre cualquier par de ROIs se consideraron como bordes.

Utilizamos el análisis de árbol de expansión máxima (MST) para caracterizar la red elemental de las matrices de conectividad utilizando el algoritmo de Kruskal (98). Este procedimiento comienza con la clasificación de todos los pesos de conexión desde el más alto al más bajo. Se inicia desconectando todos los nodos y agregando la conexión con el mayor peso. A continuación, la conexión con el segundo peso más alto se agrega y este procedimiento se repite hasta que todos los nodos estén conectados. Si al agregar una nueva conexión resulta en un ciclo o bucle, esta conexión se descarta y la siguiente conexión clasificada por peso es seleccionada. El MST resultante es un subgrafo de la red, que conecta todos los nodos de modo que las conexiones con una mayor correlación están incluidas, pero sin formar bucles (99). Para caracterizar el MST y a manera de análisis preliminar, se realizó un análisis comparativo entre los MST grupales pre y pos bypass gástrico para determinar la diferencia en la estructura elemental de la red de las pacientes a través de la superposición de las redes.

4.9.3 Análisis regional: Elección de umbral de conexión

Una limitación del uso de múltiples umbrales es que a determinadas densidades de conexión pueden hacer que las redes se fragmenten y con ello obtener resultados erróneos al momento de calcular las métricas correspondientes. Recordemos que una red está conectada cuando todos sus nodos se vinculan entre sí mediante una ruta de enlaces, de esta manera forman un único componente conectado. La fragmentación ocurre cuando la red se divide en componentes desconectados. En ausencia de una patología significativa, se espera que el cerebro esté conectado a los nodos en un rango aproximado del 92% (75, 100), por lo que el uso de una densidad de conexión no adecuada al momento de realizar un análisis regional, puede violar esta

propiedad básica haciendo que la matriz de conectividad se vuelva escasa y fragmente. Para determinar la densidad de conexión óptima y así poder determinar las métricas de la red a nivel regional se procedió a calcular primero el árbol de expansión máxima (MST) de la red para cada sujeto. para luego agregar conexiones en orden decreciente de peso hasta que se logre la densidad de conexión deseada, es decir, que no presente fragmentaciones. este método garantiza que se pueda encontrar una ruta entre todos los pares de nodos y que la red restringida estará conectada a un nodo. Para el análisis de la red a nivel regional, la tasa de descubrimiento falso (FDR) fue utilizada para ajustar los valores de P a través de los vértices en un nivel de significancia de 0.05 y así lidiar con la tasa de falsos positivos cuando se realizan muchas pruebas de hipótesis en comparaciones múltiples (101).

Estadística basada en redes (NBS)

Para identificar los grupos de conexiones que muestran un efecto significativo antes y después de la cirugía de bypass se hizo uso de la estadística basada en redes (NBS) (102). Comenzamos con dos grupos de matrices de conectividad, correspondientes al grupo pre bypass gástrico y otra al grupo de post bypass gástrico, a continuación, se aplicó una prueba estadística t univariado a cada conexión con hipótesis nula de igualdad en el peso medio de conectividad entre los dos grupos. Esto se repitió en todos y cada uno de los elementos de la matriz, lo que dio como resultado una matriz de valores estadísticos donde, los valores son de mismas dimensiones que la matriz de conectividad. Teniendo en cuenta que, para una red no dirigida (los enlaces no tienen un sentido definido), la matriz de adyacencia es simétrica sobre la diagonal por lo que solo necesitamos los elementos correspondientes al triángulo superior de la matriz. Luego, aplicamos un umbral primario de formación de componentes a la matriz de valores estadísticos con un P inicial de $P < 0.01$. Los componentes conectados de esta matriz estadística umbralizada se identifican y se calcula el tamaño, el número de enlaces y se muestra una proyección del componente conectado más grande. Posteriormente se permutan a las matrices de conectividad entre grupos y se repiten nuevamente los pasos. En cada repetición, el tamaño del componente más grande se almacena para generar una distribución de componentes máximos para finalmente calcular un valor P asociado a la distribución con los componentes conectados de los datos observados que muestran un valor $p < 0.01$

Resultados y discusión

5

interpretar los resultados y explicar las conclusiones a las que conducen. Es aquí donde se aclara la contribución o valor del experimento o estudio.

- Kerlinger F.

(Profesor de psicología).

Esta investigación tuvo como objetivo determinar la conectividad cerebral en mujeres con obesidad severa o mórbida que han sido sometidas al procedimiento de bypass gástrico. En este capítulo se destacan las variables que han sufrido influencia significativa y se describen sus posibles efectos.

5.1 Participantes

Para obtener el tamaño de muestra adecuado, se inició desde 2017-2019 el reclutamiento por conveniencia de mujeres entre 28 y 46 años de edad, pacientes del Hospital General Dr. Rubén Leñero, Ciudad de México, México. Dichas pacientes (n=50) cumplían con los principales requisitos para el estudio, sin embargo, después de realizar el análisis de criterios de inclusión, exclusión y eliminación la muestra se redujo a 27 pacientes. No obstante, 2 pacientes abandonaron el protocolo, quedando una muestra total de 25 mujeres. Las pacientes presentaban peso elevado (105.231 ± 13.297)kg equivalente e IMC(40.5488 ± 4.734) equivalente a obesidad severa o mórbida (82). Posterior a seis meses del procedimiento el peso que se redujo significativamente (75.616 ± 6.1580)kg ($p=0.0285$) pos bypass gástrico y correspondía a un IMC de 29.32 ± 3.49 ($p=0.0371$), datos que coinciden con reportes relacionados al éxito del tratamiento de bypass gástrico para la reducción del peso corporal (83, 103, 104).

5.2 Adquisición de datos

Se realizó el pre procesamiento de imágenes estructurales y funcionales para establecer los medios para realizar las mediciones cuantitativas de parámetros fisiológicos. La combinación de bibliotecas de Fsl permitió que los resultados funcionales se interpreten en el contexto de la anatomía visible en imágenes estructurales sin presentar contratiempo. El método de registro descrito en el capítulo 5 y 6 fue implementado realizando extensas pruebas. La mayoría de los registros que se produjeron mostraron resultados aceptables (concatenación de imágenes aceptable), desde el primer intento y solo unos pocos casos (6 casos de 50 “25 pacientes pre y 25 pacientes pos bypass gástrico”) existió falla en la falta de alineación para las estructuras anatómicas (Figura 32).

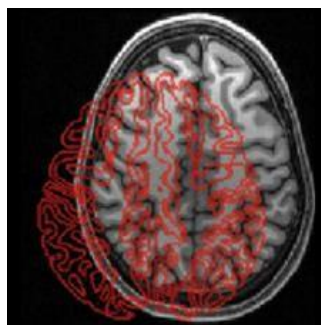


Figura 32. Falla en la alineación de las estructuras anatómicas durante el proceso de registro.

Para dar solución al problema se procedió a cambiar el número de grados de libertad (de tres a seis) según Jenkinson M y Smith SJ, 2001 en la librería FLIRT para el registro (**Figura 33**). Debido al incremento de los grados de libertad, la cantidad de tiempo para registro individual aumentó aproximadamente 50 min, pasando de 20 a 70 min por muestra. Las herramientas usadas para establecer las condiciones experimentales fueron configuradas según Jenkinson M y Smith SJ, 2001 (**105**), Glasser *et al*, 2013 (**106**), Keszei *et al*, 2017 (**107**).

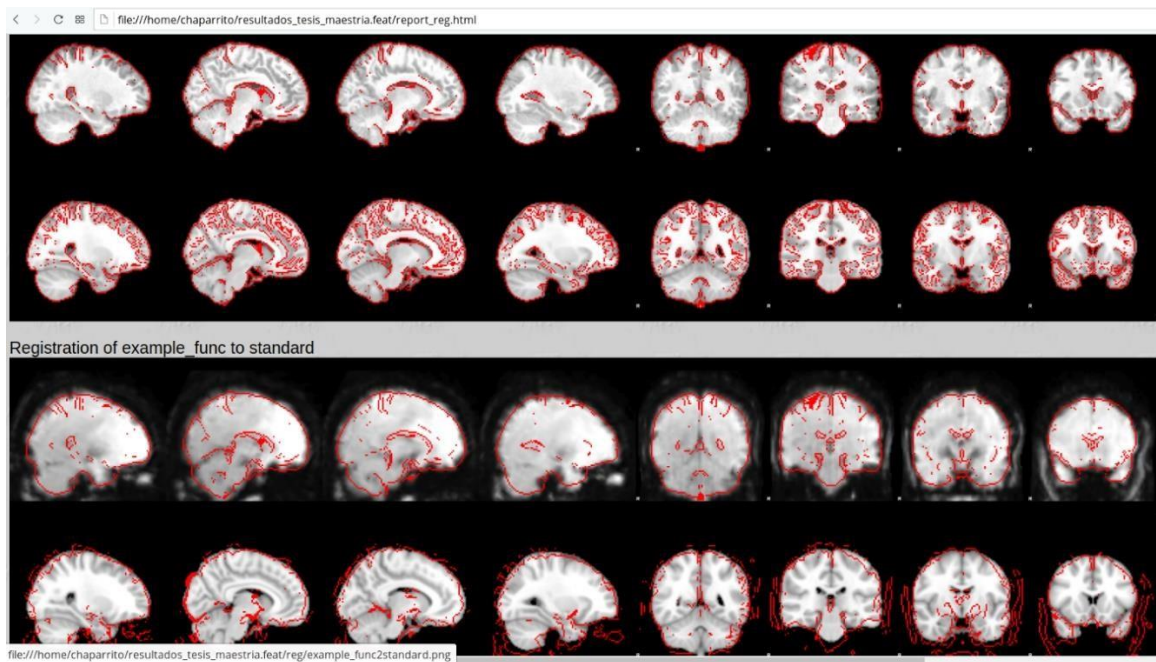


Figura 33. Informe de registro realizado por FSL. Al concluir el registro de las imágenes estructurales y funcionales en FSL se arroja un informe detallado de cómo concluyó el registro individual a través de un informe visual.

Una vez concluido satisfactoriamente el proceso de estandarización de las estructuras cerebrales con la plantilla MNI152 (registro) y con ayuda del atlas neuroanatómico de JD Power (**15**) se pudo parcelar el cerebro completo en 264 regiones (ROIs) mediante la colocación de esferas de un radio determinado de 5 mm centradas en las coordenadas de interés que corresponde a los picos de activación asociadas a la región (**Figura 34**). La metodología utilizada para la parcelación cerebral

descrita en el capítulo anterior corresponde a la práctica más actual y con mayor respaldo bibliográfico (108) ya que proporciona series de tiempo más homogéneas que representan mejor la conectividad presente a diferencia de estudios que se realizan con ayuda de atlas a nivel de vóxel como el atlas Talarach-Tournoux (109).

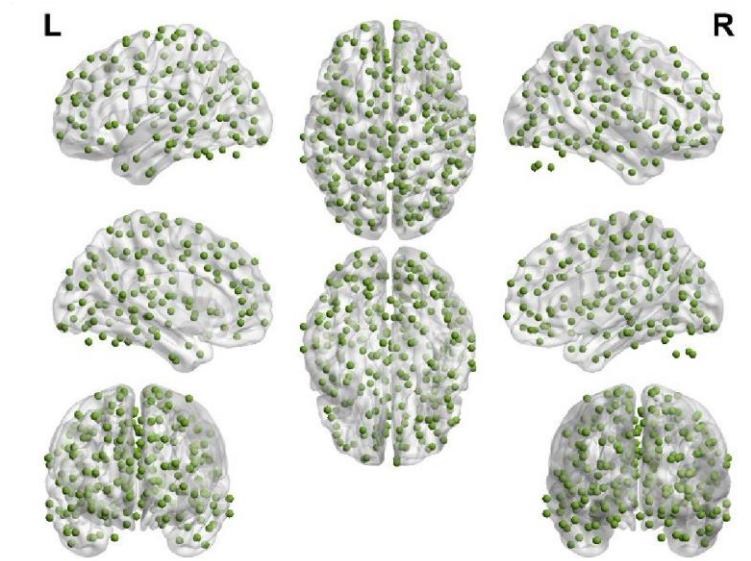


Figura 34. Parcelación cerebral en 264 regiones de interés mediante el atlas neuroanatómico de JD Power.

Finalmente, para adquirir los datos una vez extraídas las series de tiempo correspondientes a las ROIs se aplicó la transformación de wavelet discreta a cada serie temporal regional y se estimaron las correlaciones interregionales por pares para cada uno de los coeficientes de wavelet en cada una de las 5 escalas. Esto dio como resultado 5 matrices de correlación para cada sujeto. Puede entenderse que estas matrices representan la conectividad funcional interregional que se sustenta por componentes de series de tiempo en bandas de frecuencia definidas por las escalas 1 al 5 (Figura 35).

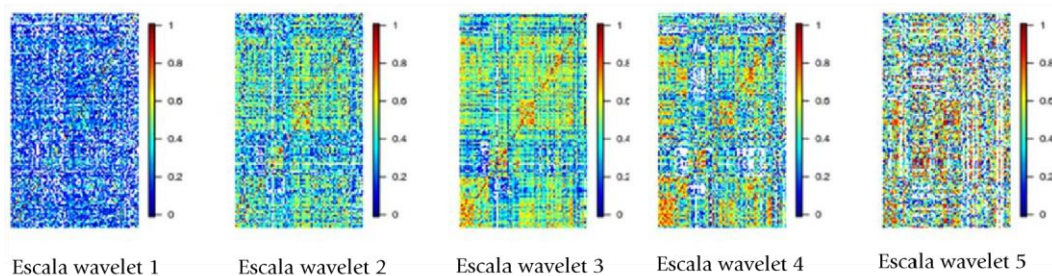


Figura 35. Esquema del análisis de correlación de wavelets. Arriba, las series de tiempo fMRI registradas de cada una de las 264 regiones en cada sujeto se descomponen utilizando el análisis de descomposición wavelet, la correlación se estima en cada escala de descomposición Escala 1: representa el intervalo de frecuencia 0.125-0.25Hz; Escala 2: 0.0625-.125 Hz; Escala 3:

0.03125-0.0625 Hz; Escala 4: 0.01562-0.03125Hz y Escala 5: 0.0078-0.01562 Hz.

A partir de un análisis visual de las matrices de conectividad puede observarse que el grado de correlación fue más sobresaliente en el intervalo de frecuencia 0.03125–0.0625 Hz representado por la matriz de correlación wavelet de escala 3 (Figura 35), sin embargo, para confirmar estos resultados, fue necesario explorar la varianza de la correlación escala por escala a través de un análisis de varianza. Los resultados muestran que la varianza de correlación de wavelet tiende a disminuir significativamente y mostrar un patrón más estable para la escala wavelet 3 acorde a los intervalos a un 95% de confianza (Figura 36); por lo que la construcción de la red se realizó utilizando la matriz de correlación en esta escala de cada sujeto. La elección de la escala de correlación wavelet fue similar a la reportada por otros autores que estandarizaron la técnica en sujetos sanos (70, 110).

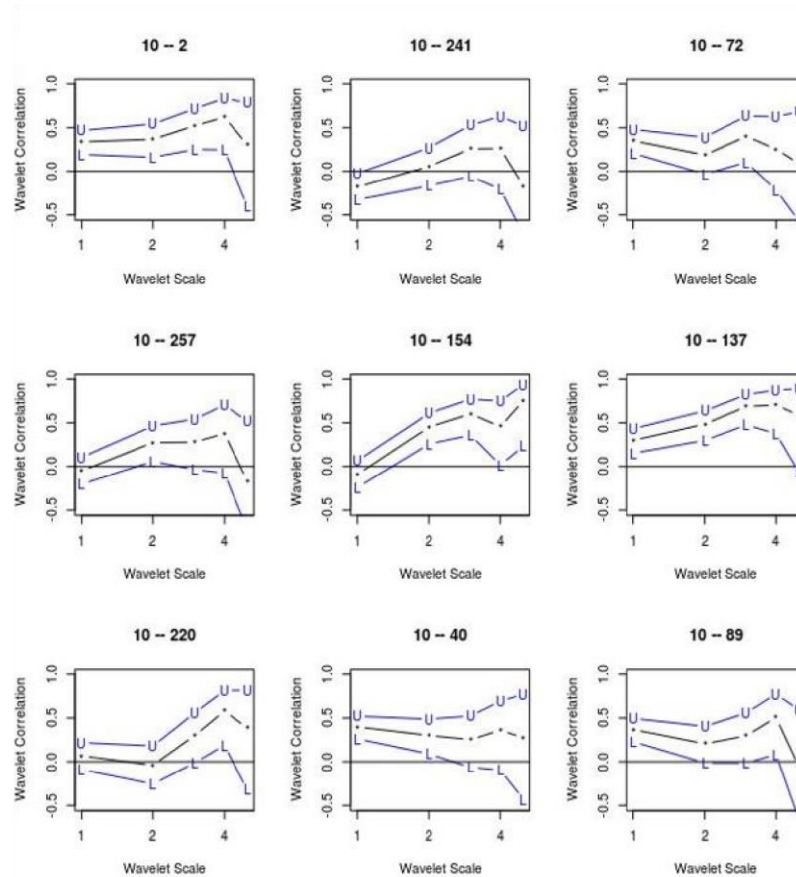


Figura 36. Varianza de correlación de wavelets inter-regional. El eje de las abscisas representa la escala de correlación wavelet, mientras que el eje de las ordenadas representa el grado de correlación estimado, las curvas negras representan las estimaciones y las curvas azules representan el intervalo de confianza al 95%. Las correlaciones negativas no representan conexiones anatómicas reales según reporte de Liang X, 2012 (111).

5.3 Construcción y análisis de la red

5.3.1 Estructura elemental de la red: MST

Partiendo de la representación matricial wavelet en la escala 3, se procedió a hacer uso de los datos de conectividad para obtener la columna vertebral por MST.



A partir del 2012 se inició el uso del MST enfocado a la conectividad cerebral (76, 112), de ese año a la fecha, se han publicado artículos para analizar sujetos que padecen obesidad y ningún estudio o reporte ha sido publicado empleando como muestra sujetos sometidos a bypass gástrico. Es importante recalcar que el MST es una herramienta que permite identificar la densidad de conexión para así integrar eficientemente las propiedades topológicas y la información de conectividad funcional, garantizando la solidez de la red y el respeto de la reproducibilidad a los enfoques analíticos de teoría de grafos. Es por ello que el MST proporciona una subred matemáticamente definida e imparcial, que permite al investigador comparar sus resultados con otros estudios de la misma índole; además de dar un análisis preliminar del comportamiento de la red global, motivo de su uso en el presente estudio. Gracias al empleo del MST se definió la densidad de conexión más baja en cada sujeto por grupo de estudio (pre y post-bypass gástrico) esto con la finalidad de eliminar las correlaciones mínimas que afecten los datos reales y evitar fragmentaciones en la red. Además, derivado de lo anterior se obtuvo la red de referencia grupal y se identificó una superposición de conexión MST del 84.84% (Figura 37), lo que indica que la estructura elemental de red permanece casi invariante en ambos grupos. Esto denota que el procedimiento del bypass gástrico no genera repercusiones graves como las mostradas en patologías neurológicas o psiquiátricas (esquizofrenia, epilepsia, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple) donde se ha demostrado una red MST menos integrada (Stam, 2014).

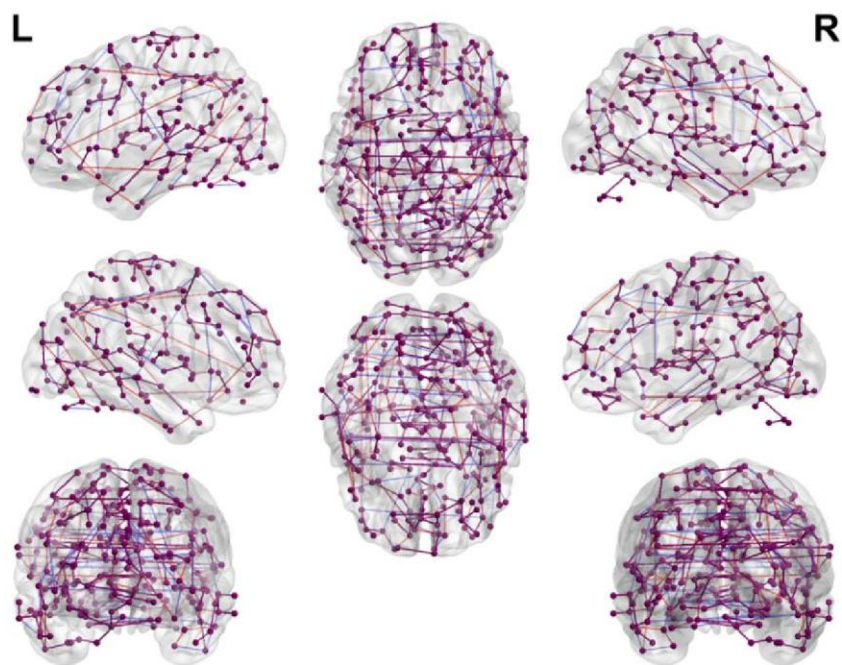


Figura 37. Superposición entre el MST pre y pos bypass gástrico. Los enlaces del grupo pre cirugía están marcados en azul y pos cirugía en rojo y los enlaces en morado corresponden a la superposición de los enlaces entre ambos grupos. Se puede apreciar una gran superposición de conexión MST media lo que indica que La mayoría de las conexiones MST permanecen iguales en ambos grupos. L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.

El 15.16% de la red MST restante presenta variaciones debidas al modo de propagación de la información a lo largo de caminos más cortos entre nodos o desvíos de estos caminos, de ahí se plantea la siguiente hipótesis “no existen alteraciones en las métricas de red global”.

5.3.2 Análisis de la red global

Se analizaron las métricas de la red a nivel global a distintas densidades de conexión iniciando con una densidad de conexión del 5% hasta el 40 % con incrementos del 5%. Se inspeccionaron las métricas: coeficiente de agrupación, longitud de camino característico, eficiencia local, modularidad, eficiencia global y fuerza utilizando el enfoque de teoría de grafos. Las métricas se determinaron pre y post bypass gástrico a partir de las matrices de conectividad individual. Para analizar las métricas grupales, se empleó el test de permutación con 10 000 permutaciones en cada densidad obteniendo nivel de significancia de 0.05.

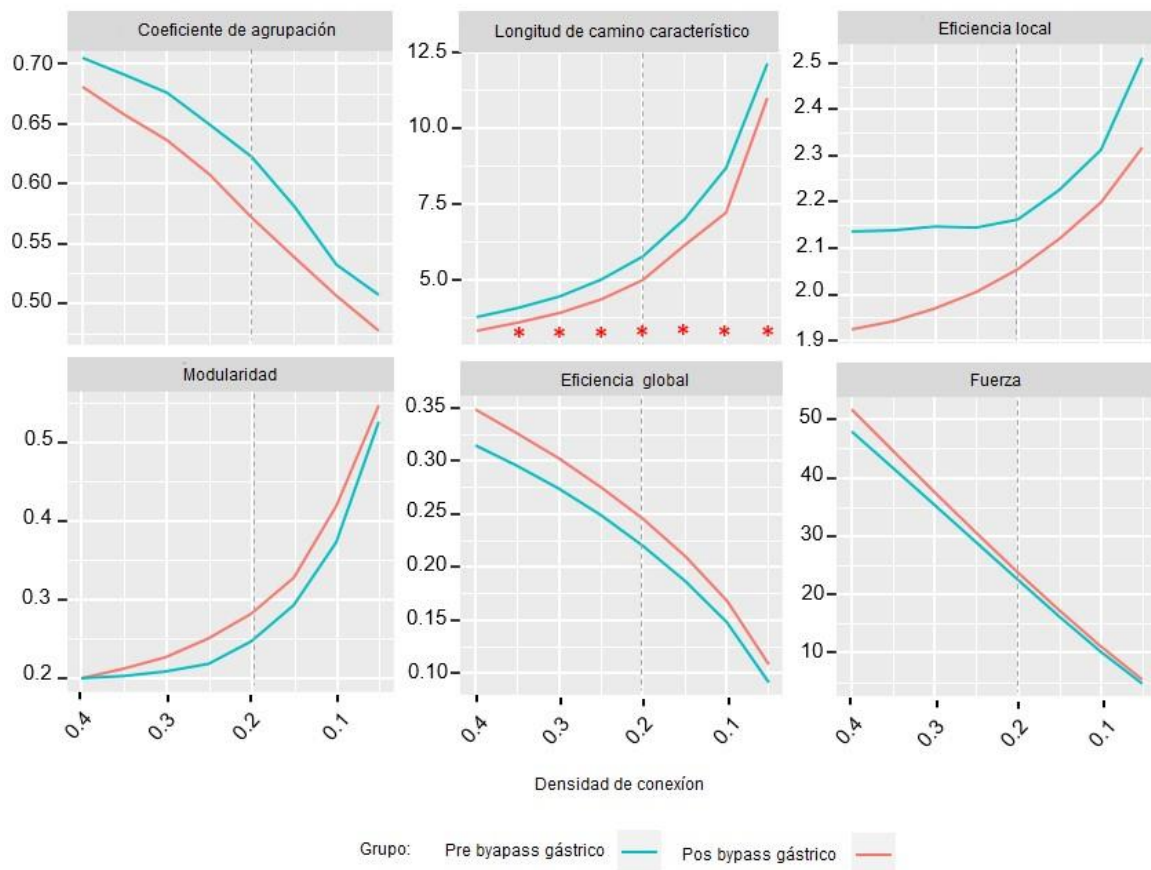


Figura 38. Alteraciones en las métricas de la red global vs. densidad de conexión para los grupos de pre cirugía (línea azul) y post cirugía (línea roja). Los asteriscos rojos indican diferencia de grupo significativa ($p < 0.05$ basada en el test de permutación con un número de permutaciones igual a 10,000).

Los resultados muestran que post bypass gástrico las pacientes tienden a disminuir la eficiencia local (capacidad para transmitir información a nivel local), coeficiente de agrupación (mejor nivel de especialización funcional al presentar más conexiones triangulares en promedio) y longitud de camino característico (transferencia más lenta de información), llegando incluso a ser estadísticamente significativa para este último ($p=0.02$) (**Figura 38**).

Por lo tanto, se infiere que el impacto del bypass gástrico en las redes cerebrales disminuye la capacidad de conectividad local al presentar en promedio menos nodos con densidades con conexión triangular y menor prevalencia de conectividad agrupada alrededor de nodos en promedio. Esto parece indicar que el bypass gástrico favorece la forma en la que se distribuyen las conexiones en la red, al mismo tiempo que presentan mayor facilidad para transferir información (longitud de camino característico), favoreciendo la manera en que se puede integrar la información.

Sin embargo, tras bypass gástrico las pacientes tienden a incrementar, la fuerza, eficiencia global y modularidad. Lo que pudiera dar a entender que las redes cerebrales de los sujetos pos bypass gástrico presentan una mayor resistencia a fragmentación de la red favoreciendo una mayor estabilidad entre sus ROIs vecinas (fuerza) al presentar mayor grado de correlación promedio. Así mismo, la red muestra mayor segregación en comunidades independientes (modularidad) lo que se traduce en la mejora de la capacidad del cerebro para procesar funciones especializadas dentro de subredes funcionales interconectadas, además de que poseen mayor facilidad para transferir información (eficiencia global).

5.3.3 Análisis regional de la red

Hemos descrito el comportamiento de la red en términos generales, es decir, sin considerar que regiones específicas están involucradas en los cambios de las métricas de red, es por ello que para realizar un análisis detallado primeramente se determinó la densidad de conexión óptima para establecer el análisis. Con base en estudios de Watson y Bullmore (**63, 113**), se establece que el uso de múltiples densidades de conexión es una limitante al momento de generar una representación visual de los resultados en un análisis regional, ya que a determinadas densidades las redes se pueden fragmentar conduciendo a resultados erróneos. Recordemos que una red está conectada cuando todos sus nodos se vinculan entre sí mediante una ruta de bordes, de esta manera forman un único componente conectado. La fragmentación ocurre cuando la red se divide en componentes desconectados. En ausencia de una patología significativa, se espera que el cerebro esté conectado a los nodos en un rango aproximado del 92% (**75, 100**), por lo que el uso de una densidad de conexión no adecuada al momento de realizar un análisis regional, puede violar esta propiedad básica haciendo que la matriz de conectividad se vuelva escasa y fragmente.

Para dar solución a este problema se procedió a calcular primero el árbol de expansión máxima (MST) para cada sujeto (**Figura 39**). Cabe hacer mención que la red MST de cada individuo contiene 264 bordes y 263 enlaces. Posteriormente se determinó a qué densidad de conexión

estos bordes de la red MST sobreviven en la matriz de conectividad. Este método garantiza que se pueda encontrar una ruta entre todos los pares de nodos de la red. Los resultados reflejaron que a una densidad de conexión del 20% al menos el 97.7 % de los bordes estaban conectados en promedio para ambos grupos por lo que se satisfacía la propiedad de conexión previamente mencionada. Esta densidad está dentro del rango utilizado en varios otros estudios (114-117) por lo que será usada para fines de visualización y análisis grupal de las métricas de red a nivel regional.

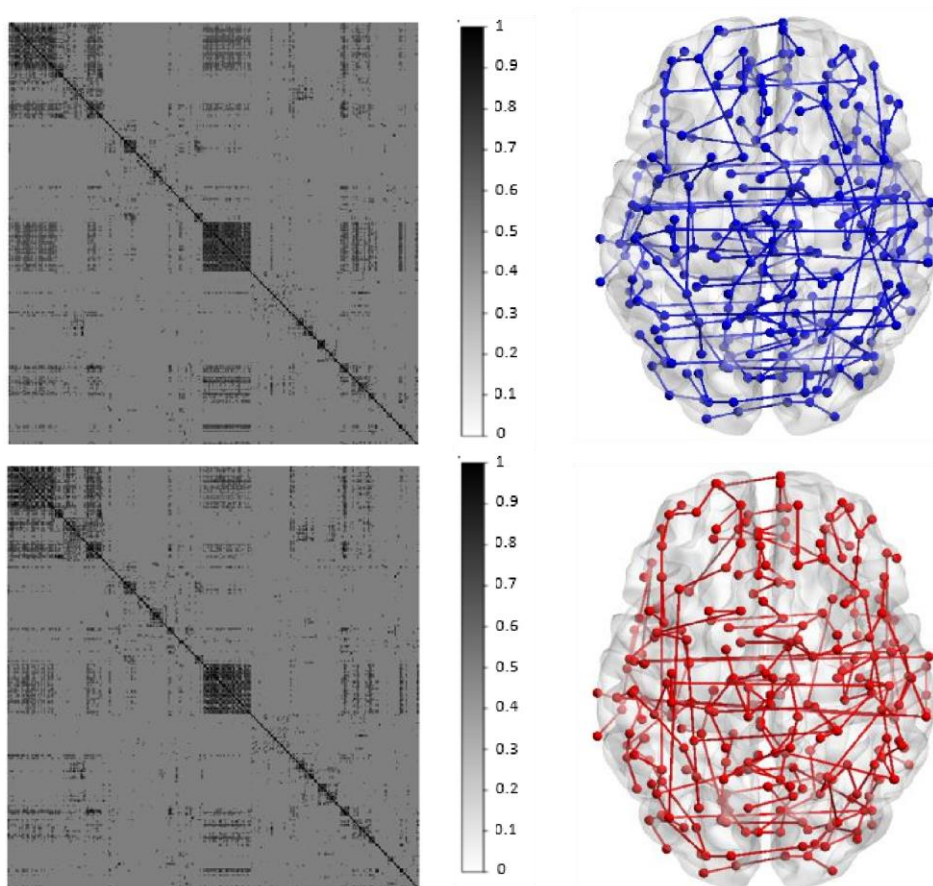


Figura 39. Árbol de expansión máxima asociado a la matriz de correlación grupal pre y pos bypass gástrico. La matriz de conectividad grupal de los sujetos pre cirugía (parte superior izquierda) y la matriz de conectividad grupal de los sujetos post cirugía (parte inferior izquierda) a un umbral con densidad de conexión a 20% para la cual al menos el 97.7906% de los nodos del MST estaban conectados en todos los sujetos. La figura de la derecha superior e inferior muestra el MST para la red promedio correspondiente a cada grupo.

Entre las 264 regiones corticales y subcorticales proporcionadas por el atlas JD Power se identificaron ROIs que mostraron diferencias estadísticamente significantes en las dos métricas analizadas a nivel regional (grado y eficiencia nodal) entre grupo pre y pos bypass gástrico. En la **Tabla 6** se mencionan las ROIs y se describen brevemente sus funciones cerebrales. Para las medidas regionales, la tasa de descubrimiento falso (FDR) fue utilizada para ajustar los valores de P a través de los vértices en un nivel de significancia de 0.05.

Tabla 6 Regiones cerebrales asociadas con sus principales funciones.

Región anatómica	Principales funciones
Temporal	Área temporal inferior derecha: encargada del procesamiento visual asociado con la representación de características complejas de los objetos y área temporal media izquierda encargada de la memoria declarativa (118, 119).
Frontal	Área frontal superior derecha e izquierda: encargada de desempeñar funciones de memoria de trabajo y cognitivas superiores, área frontal media izquierda: encargada de funciones superiores de atención y aprendizaje, área frontal inferior orbital izquierda encargada de regular la planificación conductual asociada a la sensibilidad a la recompensa y el castigo y área orbito frontal relacionada con el procesamiento cognitivo de la toma de decisiones, además, de estar relacionada con comportamiento obsesivo compulsivo (91, 120).
Putamen	Encargado de la regulación del aprendizaje motor, la planificación, condicionamiento operante, procesos alimentarios aberrantes y deficiencias en la predicción de recompensas (121).
Cíngulo	Relacionado con la emoción, especialmente la apatía y la depresión (91, 122).
Ínsula	Región implicada en los procesos emocionales, de autoconciencia e incluso en procesos del lenguaje, gustativos y olfativos (123).
Fusiforme	Encarga del procesamiento de la información del color, reconocimiento de cara y cuerpo, reconocimiento de palabras, reconocimiento de números e identificación de categorías (124, 125).
Tálamo	Desempeña funciones cerebrales incluyendo memoria, emociones, ciclo sueño-vigilia, funciones ejecutivas. Media en respuestas corticales generales de alerta, control sensitivo motor y procesamiento de información sensitiva) (126, 127).
Motora suplementaria	Encargada de desempeñar un papel fundamental en el control de las acciones voluntarias (128).
Occipital	Encargado de recibir las imágenes visuales del lenguaje (la zona de recepción visual) e interpretarlas (área de asociación visual) (129).
Calcarina	En esta área se concentra la corteza visual primaria (130).
Precuneo	Región cerebral relacionada con la percepción del entorno, reactividad de referencia, estrategias de imágenes mentales, recuperación de memoria episódica y respuestas afectivas al dolor (131).
Lingual	desempeña un papel importante en la visión, los sueños y la desconexión visuo-límbica (129).
Angular	Involucrado en una serie de procesos relacionados con el lenguaje, el procesamiento de números y la cognición espacial, la recuperación de la memoria y la atención (132).
Precentral	Su función es llevar a cabo los movimientos voluntarios individuales de diferentes partes del cuerpo.

El análisis indica que pos bypass gástrico las pacientes sufren un cambio profundo al incrementar significativamente ($p < 0.05$) la interacción con diversas regiones “grado” e intercambiar información con regiones circundantes “eficiencia nodal” en el área frontal (izquierda, derecha,

media) y orbital ver **Figura 40, Figura 42, Tabla 7 y Tabla 9**. Lo anterior refleja una reconfiguración de la red cerebral que satisface topológicamente la mediación en una gran parte del tráfico de señales en el cerebro. Esto pudiera impactar positivamente en la capacidad de respuesta para desempeñar funciones de memoria de trabajo (área frontal superior derecha e izquierda), toma de decisiones (área fronto orbital), así como en la capacidad de respuesta a comportamientos compulsivos (área fronto orbital).

Aunado a lo anterior, incrementó el grado y eficiencia nodal en regiones pertenecientes al lóbulo temporal inferior y medio, lo que indica con base en las funciones clave de estas áreas una mejora en la cognición, ya que participan en la integración de percepción del lenguaje, memoria visual, memoria declarativa y de la emoción. De igual forma, se apreció un incremento significativo en grado y eficiencia nodal en cíngulo medio, región implicada en el control ejecutivo de los estímulos internos-externos y putamen derecho implicado en procesos alimentarios aberrantes. Respecto a putamen, se ha reportado que las pacientes con obesidad exhiben menor actividad funcional en esta área (**133**), lo que reafirma los efectos positivos del bypass gástrico.

También se encontró pos bypass gástrico mayor grado en ínsula involucrada en el sentido interoceptivo del cuerpo y conciencia emocional y precuneo, responsable de la percepción del ambiente, recuperación de memoria episódica y respuestas afectivas al dolor. Esto permite entender que ambas ROIs pos bypass gástrico presentan mayor interacción con muchas otras regiones lo que permite facilitar la integración funcional, además de desempeñar un papel clave en la estabilidad de la red.

Cabe hacer mención que pos bypass gástrico también se encontró disminución significativa ($p \leq 0.05$) del grado y eficiencia nodal, ver **Figura 41, Figura 43, Tabla 8 y Tabla 10** en corteza calcarina, encargada de determinar las propiedades del estímulo visual; región fusiforme izquierda y derecha encargadas del reconocimiento y percepción del cuerpo e identificación de categorías; y región occipital, relacionada con los procesos de percepción visual. Lo anterior indica que tras la cirugía, las pacientes presentan menor susceptibilidad a señales visuales, hallazgo positivo que muestra el impacto del bypass gástrico en cuanto a menor motivación hacia imágenes de alimentos y percepción propia, contrario a reportes en sujetos con obesidad (**134**).

También se encontró pos bypass gástrico disminución significativa ($p \leq 0.05$) del grado en giro lingual, vinculado al procesamiento de la visión y la codificación de recuerdos visuales; giro angular, encargado de la interpretación de información visual y auditiva. Además de menor grado ($p \leq 0.05$) en regiones de retrasmisión como áreas parietales superior e inferior y tálamo lo que reafirma que las pacientes con bypass gástrico son menos perceptivas a estímulos visuales, por lo que es de esperar que zonas encargadas de la retrasmisión e interpretación de estas señales presenten menor facilidad de integración y segregación.

Tabla 7. Regiones cerebrales con diferencias mayores en la distribución grado el grupo pos bypass gástrico.

Grado	Regiones cerebrales	P-value (FDR)	Regiones cerebrales	P-value (FDR)
Pos bypass gástrico > Pre bypass gástrico				
	Frontal_Sup_L.39	0.0326865	Precuneus_R.10	0.0325120
	Frontal_Sup_Medial_L.102	0.0115237	undefined.206	0.0461554
	Frontal_Sup_Medial_L.85	0.0071193	Putamen_R.207	0.0492886
	Frontal_Sup_R.89	0.0353186	Putamen_R.209	0.0432198
	Frontal_Sup_Medial_R.93	0.0175078	Supp_Motor_Area_L.213	0.0193172
	Frontal_Mid_Orb_L.177	0.0387869	Supp_Motor_Area_R.42	0.0298458
	Frontal_Mid_L.199	0.0414964	Insula_R.250	0.0347005
	Temporal_Mid_L.107	0.0433340	Fusiform_L.260	0.0347005
	Temporal_Inf_R.261	0.0109048	Cingulum_Mid_L.40	0.0335783
	Temporal_Inf_R.247	0.0494549		

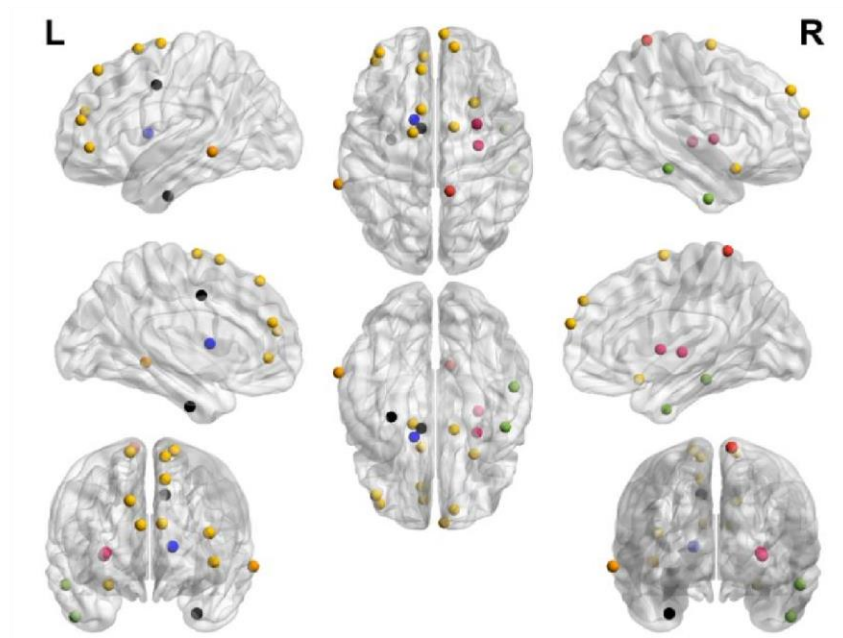


Figura 40. Regiones del cerebro que muestran un aumento en la distribución de grado en la red cerebral funcional pos bypass gástrico. Los colores de los vértices individuales se basan a la pertenencia de las áreas cerebrales: amarillo (área frontal), verde (región parietal), rosa (área sublobar), negro (área límbica). L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha

del encéfalo.

Tabla 8. Regiones cerebrales con disminución en grado en el grupo post bypass gástrico.

Grado	Regiones cerebrales	P-value (FDR)	Regiones cerebrales	P-value (FDR)
Pos bypass gástrico < Pre bypass gástrico				
	Occipital_Mid_L.63	0.04582704	Parietal_Sup_R.226	0.04884889
	Occipital_Mid_R.69	0.00461810	Parietal_Inf_L.170	0.00069206
	Occipital_Mid_L.130	0.04219248	Parietal_Sup_R.224	0.01032810
	Occipital_Mid_L.228	0.02129520	Fusiform_R.112	0.03441621
	Occipital_Mid_R.140	0.03087973	Fusiform_L.113	0.00222244
	Calcarine_R.128	0.00901790	Angular_R.178	0.01106296
	Calcarine_R.153	0.04945970	Lingual_L.134	0.00089150
	Calcarine_L.135	0.04884889	Thalamus_L.202	0.03689811

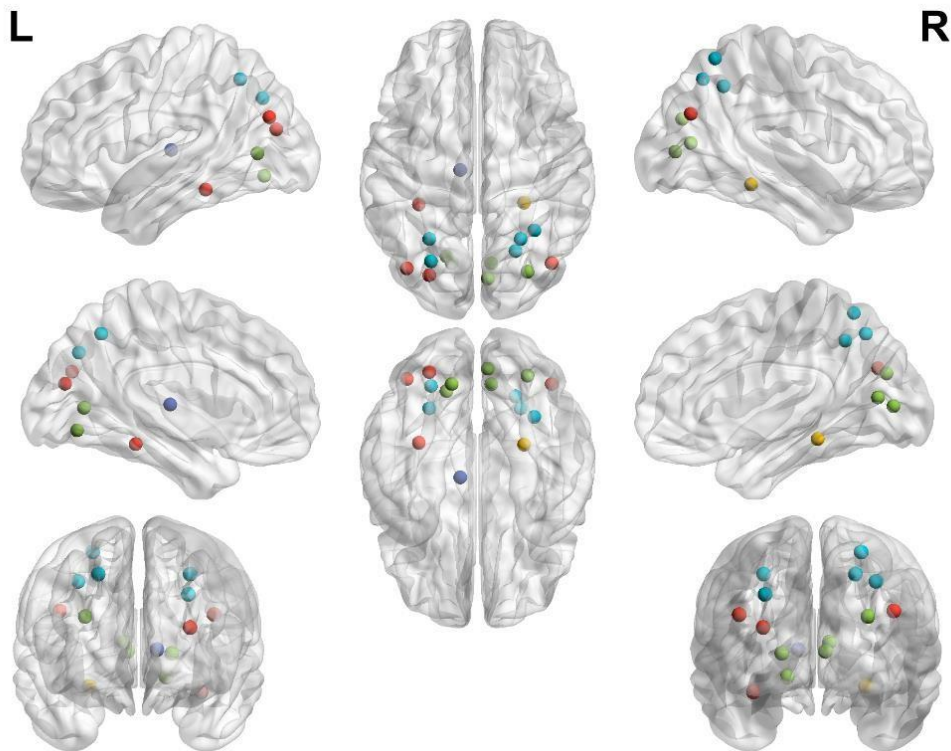


Figura 41. Regiones del cerebro que muestran disminución en la distribución de grado en la red cerebral funcional pos bypass gástrico. Los colores de los vértices individuales corresponden a las siguientes regiones: naranja (región temporal), amarillo (región temporal), verde (región occipital), azul claro (región parietal) y rojo (región sublobar). L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.

Tabla 9. Regiones cerebrales con mayor eficiencia nodal en el grupo de sujetos pos bypass gástrico.

Eficiencia nodal	Regiones cerebrales	P-value (FDR)	Regiones cerebrales	P-value (FDR)
Pos bypass gástrico > Pre bypass gástrico	Frontal_Sup_Medial_L.85	0.0432450	Putamen_R.207	0.0229510
	Frontal_Inf_Orb_L.119	0.0473866	Putamen_R.209	0.0285508
	Frontal_Sup_R.38	0.0430846	Precuneus_R.10	0.0126399
	Frontal_Sup_L.39	0.0076103	Supp_Motor_Area_R.19	0.0377452
	Temporal_Inf_R.261	0.0170311	Supp_Motor_Area_R.42	0.0295144
	Cingulum_Mid_L.40	0.0076520		

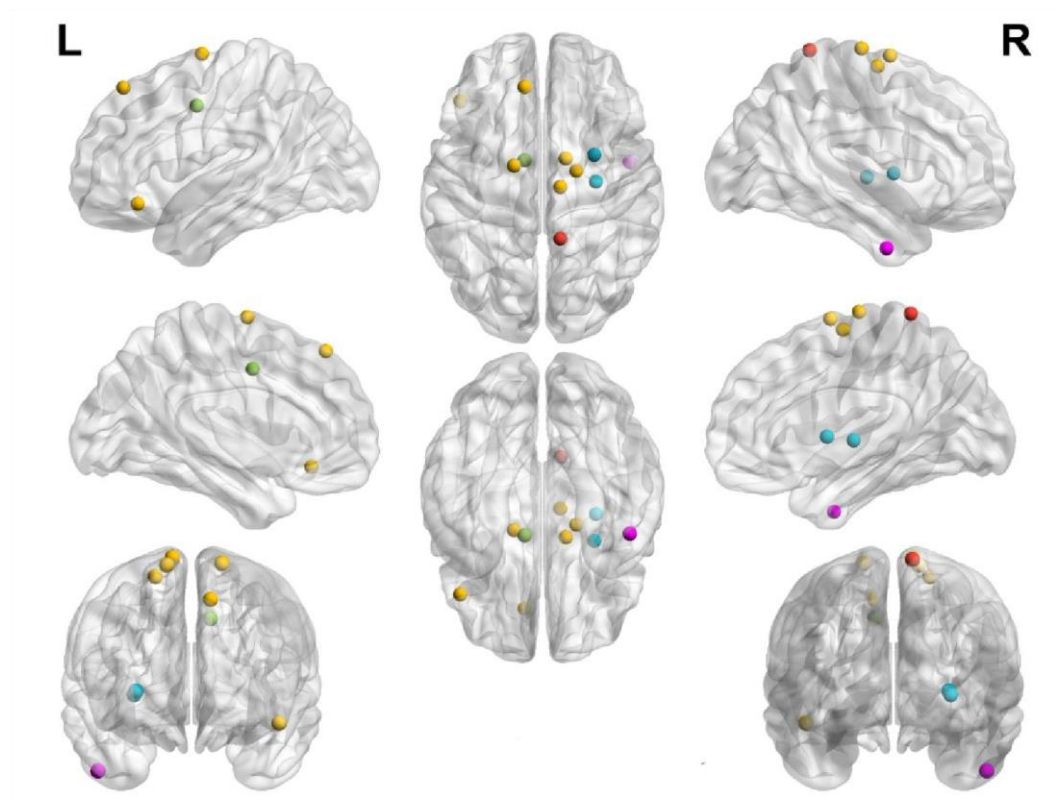


Figura 42. Regiones del cerebro que muestran aumento en la eficiencia nodal de la red cerebral pos bypass gástrico. Los colores de los vértices individuales corresponden a las siguientes regiones: amarillo (área frontal), verde (región límbica), azul claro (región sublobar), rosa (región temporal) y rojo (región parietal). L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.

Tabla 10. Regiones cerebrales con menor eficiencia nodal el grupo pos bypass gástrico.

Eficiencia nodal	Regiones cerebrales	P-value (FDR)
Pos bypass gástrico < Pre bypass gástrico		
	Occipital_Mid_L.63	0.033776
	Occipital_Mid_R.69	0.025783
	Occipital_Mid_L.130	0.015097
	Parietal_Inf_L.170	0.019967
	Parietal_Sup_R.224	0.025435
	Occipital_Mid_L.228	0.044661

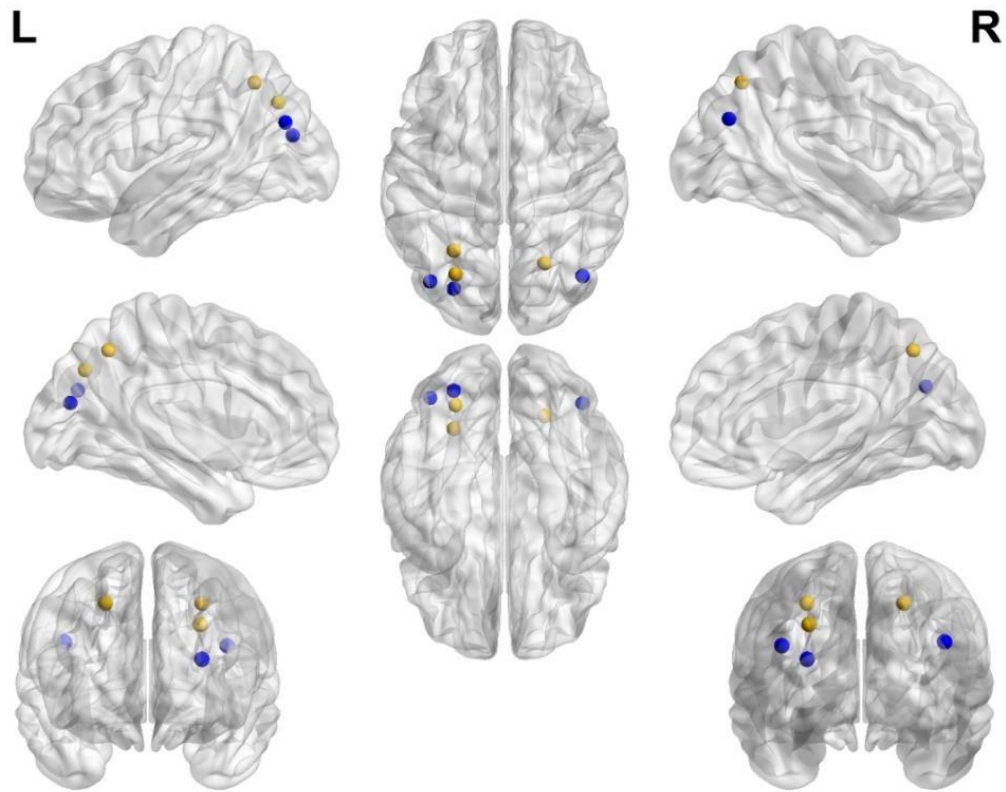


Figura 43. Regiones del cerebro que muestran disminución en la eficiencia nodal de la red cerebral funcional pos bypass gástrico. Los colores de los vértices individuales pertenecen a las siguientes regiones: amarillo (área parietal) y azul (región temporal). L indica posición izquierda del encéfalo. R indica posición derecha del encéfalo.

5.3.4 Estadística basada en redes (NBS)

Al investigar el grado de correlación funcional global en las pacientes pre vs pos bypass gástrico, se calculó aquellas conexiones que presentaban cambios significativos en su conectividad (grado de correlación) usando $p < 0.001$, corregido por FWE.

Al emplear este cálculo se aprecia que la NBS identificó una sub red comprendida en las ROIs precentral, precuneo, área motora, ínsula lóbulo frontal, lóbulo temporal, cíngulo fusiforme y rectus presentaban alta conectividad funcional en sujetos obesos (**Tabla 11, Figura 44**). Este dato coincide con lo reportado por Chen y colegas, 2018 (**135**) donde menciona que sujetos que padecen obesidad muestran ROIs pertenecientes a la subred más sincronizadas, lo que puede generar una alteración funcional al estar sobre reguladas, impactando negativamente en los procesos de gratificación.

Posterior a seis meses de someterse a bypass gástrico se encontró una reducción significativa en la conectividad funcional de la sub red, dato que coincide con el reporte de olivo y colegas 2017 (**29**) quienes concluyen que el bypass gástrico debilita progresivamente la conectividad en estas regiones, lo que sugiere su fuerte participación en la obesidad, así como las modificaciones inducidas por la cirugía.

Las áreas que comprenden esta subred están involucradas con los movimientos voluntarios individuales de diferentes partes del cuerpo: (área precentral), percepción del entorno, recuperación de memoria episódica y respuestas afectivas al dolor (precuneo), control de las acciones voluntarias (área motora), procesos emocionales, de autoconciencia e incluso en procesos del lenguaje, gustativos y olfativos (ínsula), funciones de memoria de trabajo, cognitivas superiores, atención, aprendizaje y planificación conductual asociada a la sensibilidad a la recompensa y el castigo (lóbulo frontal), procesamiento visual, memoria declarativa (lóbulo temporal), emociones (cíngulo), reconocimiento de cara y cuerpo, reconocimiento de palabras, reconocimiento de números e identificación de categorías (fusiforme).

Por lo anterior permite derivar que las pacientes post bypass gástrico disminuyeron la hiperactividad en la conectividad entre estas áreas. lo que sugiere una reducción en el impulso de recompensa, procesamiento de información de las emociones, así como la auto representación del individuo. Por lo que se sugiere que la intervención de bypass gástrico conduce a disminuciones de conectividad después de seis meses.





Tabla 11. ROIs que presentaron cambios en la conectividad funcional (grado de correlación). El signo “+” se atribuye a mayor conectividad y el signo “-” a menor conectividad.

Conclusiones

6

Cada solución da pie a una nueva pregunta.

-David Hume

(filósofo, economista e historiador).

Al analizar la conectividad global de mujeres pos bypass gástrico, se concluye que el impacto de la cirugía no altera la estructura elemental de red. Sin embargo, conlleva a una mejor integración y segregación de la red a nivel global. Estos cambios son derivados del incremento en las métricas a nivel regional en zona frontal, temporal, occipital, cíngulo medio, motora suplementaria, putamen e ínsula. Y decremento en métricas de corteza calcarina, región parietal, occipital, fusiforme, giro lingual, giro angular y tálamo.

No obstante, pos bypass gástrico también se identificó la formación de una subred con conectividad disminuida conformada por 44 ROIs que incluye zona parietal, frontal, temporal, cíngulo, putamen e ínsula.

Estos hallazgos indican y sustentan que la obesidad está asociada con una topología cerebral hiperactiva en regiones que regulan el consumo de alimento, conducta y cognición y que el bypass gástrico conlleva a una reestructuración profunda y reducción de los impulsos asociados a sus funciones correspondientes.

Bibliografía

1. Hurt RT, Kulisek C, Buchanan LA, McClave SA. The obesity epidemic: challenges, health initiatives, and implications for gastroenterologists. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(12):780-92.
2. Madura JA, II JKDJFmr. Quick fix or long-term cure? Pros and cons of bariatric surgery. 2012;4.
3. Polo ER. Las Emociones Y El Sobrepeso: Factores Psicologicos De La Obesidad: Createspace Independent Pub; 2014.
4. Boersma M, Smit DJ, Boomsma DI, De Geus EJ, Delemarre-van de Waal HA, Stam CJJBC. Growing trees in child brains: graph theoretical analysis of electroencephalography-derived minimum spanning tree in 5-and 7-year-old children reflects brain maturation. 2013;3(1):50-60.
5. PJ. K. Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. . *Neuron* 2011;69(4):664-79. doi:10.1016/j.neuron.2011.02.016.
6. SN Haber BK. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, . 2010.
7. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010.
8. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surgical Clinics of North America*. 1967;47(6):1345-51.
9. Fox M GM. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2010;4:19.
10. Biswal B YF, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. . *Magnetic resonance in medicine*. 1995;34(4):537-41.
11. De Luca M SS, De Stefano N, Federico A, Matthews P. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. . *Experimental brain research*. 2005;167(4):587-94.
12. Carnell S, Benson L, Pantazatos SP, Hirsch J, Geliebter A. Amodal brain activation and functional connectivity in response to high-energy-density food cues in obesity. *Obesity*. 2014;22(11):2370-8.
13. Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, Le DSN, Reiman EM, Tataranni PA. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2006;31(4):1419-25.
14. Kahathuduwa CN, Davis T, O'Boyle M, Boyd LA, Chin S-H, Paniukov D, et al. Effects of 3-week total meal replacement vs. typical food-based diet on human brain functional magnetic resonance imaging food-cue reactivity and functional connectivity in people with obesity. 2018;120:431-41.
15. Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*. 2012;59(3):2142-54.
16. Hiltunen T, Kantola J, Elseoud AA, Lepola P, Suominen K, Starck T, et al. Infra-slow EEG fluctuations are correlated with resting-state network dynamics in fMRI. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(2):356-62.
17. Zalesky A, Fornito A, Bullmore EJN. On the use of correlation as a measure of network connectivity. 2012;60(4):2096-106.

18. Bullmore E, Fadili J, Maxim V, Şendur L, Whitcher B, Suckling J, et al. Wavelets and functional magnetic resonance imaging of the human brain. 2004;23:S234-S49.
19. Van Wijk BC, Stam CJ, Daffertshofer AJPo. Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. 2010;5(10):e13701.
20. Gauthier I SP, Gore JC, Anderson AW. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nat Neurosci* 2000 Feb;3(2):191-7.
21. Frühbeck G. Peptides in energy balance and obesity. Department of Endocrinology, Metabolic Research Laboratory, Clínica Universitaria de Navarra, University of Navarra, 31008, Pamplona, Spain. 2009.
22. García AF, Cabal C, Losada J, Álvarez E, Soler C, Otero J. In vivo action of Vanillin on delay time determined by magnetic relaxation. *Hemoglobin*. 2005;29(3):181-7.
23. Karlsson HK, Tuulari JJ, Hirvonen J, Lepomäki V, Parkkola R, Hiltunen J, et al. Obesity is associated with white matter atrophy: A combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Obesity*. 2013;21(12):2530-7.
24. Marqués-Iturria I, Pueyo R, Garolera M, Segura B, Junqué C, García-García I, et al. Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2013;214(2):109-15.
25. Willeumier KC, Taylor DV, Amen DG. Elevated BMI is associated with decreased blood flow in the prefrontal cortex using SPECT imaging in healthy adults. *Obesity*. 2011;19(5):1095-7.
26. Coppin G, Nolan-Poupart S, Jones-Gotman M, Small DM. Working memory and reward association learning impairments in obesity. *Neuropsychologia*. 2014;65:146-55.
27. Hall JC, Watts JM, O'brien PE, Dunstan RE, Walsh JF, Slavotinek AH, et al. Gastric surgery for morbid obesity. The Adelaide Study. *Annals of Surgery*. 1990;211(4):419.
28. Frank S, Wilms B, Veit R, Ernst B, Thurnheer M, Kullmann S, et al. Altered brain activity in severely obese women may recover after Roux-en Y gastric bypass surgery. *International journal of obesity*. 2014;38(3):341.
29. Olivo G, Zhou W, Sundbom M, Zhukovsky C, Hogenkamp P, Nikontovic L, et al. Resting-state brain connectivity changes in obese women after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A longitudinal study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):6616.
30. SANIDAD D. Efectividad y seguridad del balón intragástrico en pacientes obesos y con sobrepeso.
31. Gray DS FK. Use of relative weight and Body Mass Index for the determination of adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44 (6): 545-50.
32. Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public health*. 2007;121(7):492-6.
33. Moreno GM. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(2):124-8.
34. ensanut. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 https://ensanut.insp.mx/ensanut2016/descarga_bases.php; 2016 [https://ensanut.insp.mx/ensanut2016/descarga_bases.php]
35. Ozonas BR. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2014.
36. Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Álvarez EE, Sendra-Gutiérrez JM, González-Enríquez J. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obesity surgery*. 2008;18(7):841.
37. Ramon Y. Cajal, *Histologie du système nerveux*. Paris; 1909.

38. Drachman DA. Do we have brain to spare? *Neurology*. 2005;64(12):2004-5.
39. Ashburner J, Friston KJ. Rigid body registration. *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images*. 2007:49-62.
40. Penny WD, Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE. *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*: Elsevier; 2011.
41. Moya Payá J. Estudio de la conectividad funcional en cerebros de animales de experimentación a partir del análisis de imágenes de resonancia magnética mediante técnicas de clasificación no supervisada 2012.
42. Ogawa S LT, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;;87(24):9868-72.
43. Raven YS. *Magnetic resonance imaging. Basic principles*.1998.
44. Zufiría LO, Martínez JL. *Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética*: Editorial Médica Panamericana; 2007.
45. Panofsky WK, Phillips M. *Classical electricity and magnetism*: Courier Corporation; 2005.
46. SC B. *Física radiológica: Manual de radiología para técnicos*. Madrid: Harcourt Brace; 1998.
47. Finn EJ A. M. *Magnetic Field. Physics*. Essex: ed. Addison Wesley; 1995.
48. Zufiría LO. *Aprendiendo los fundamentos de resonancia magnetica*. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
49. Gili J. *Introducción biofísica a la resonancia magnética*. Editado por Centre Diagnòstic Pedralbes Barcelona. 1993.
50. Armony JL, Trejo-Martínez D, Hernández D. *Resonancia magnética funcional (RMf): principios y aplicaciones en neuropsicología y neurociencias cognitivas*. *Neuropsicología Latinoamericana*. 2012;4(2).
51. Rivera DM, Puentes S, Caballero L. *Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación*. *Universitas Médica*. 2011;52(3).
52. Gray DS, Fujioka KJJoce. Use of relative weight and body mass index for the determination of adiposity. 1991;44(6):545-50.
53. Ogawa S, Sung Y-W. *Functional magnetic resonance imaging*. *Scholarpedia*. 2007;2(10):3105.
54. Brown GG, Perthen JE, Liu TT, Buxton RB. A primer on functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology review*. 2007;17(2):107-25.
55. Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1936;22(4):210-6.
56. Perutz M, Kendrew J, Watson H. Structure and function of haemoglobin: II. Some relations between polypeptide chain configuration and amino acid sequence. *Journal of Molecular Biology*. 1965;13(3):669-78.
57. BR Rosen JB. SMRM Workshop on Magnetic Resonance Imaging of Blood Flow. *Philadelphia, Pennsylvania Magn Reson Med*. 1989;May;14(2):171-320.
58. Kim SG AJ. Quantification of regional blood flow by monitoring of exogenous tracer via nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990 May;14(2):266-82.
59. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011.
60. Fernandes FC, Selesnick IW, Van Spaendonck RL, Burrus CSJSP. Complex wavelet transforms with allpass filters. 2003;83(8):1689-706.

61. Percival DB, Mofjeld HOJJoASA. Analysis of subtidal coastal sea level fluctuations using wavelets. 1997;92(439):868-80.
62. Whitcher B, Gutterop P, Percival DBJJoGRA. Wavelet analysis of covariance with application to atmospheric time series. 2000;105(D11):14941-62.
63. Fornito A, Zalesky A, Bullmore E. Fundamentals of brain network analysis: Academic Press; 2016.
64. Barabási A-LJPTotRSAM, Physical, Sciences E. Network science. 2013;371(1987):20120375.
65. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010;52(3):1059-69.
66. Dwyer DB, Harrison BJ, Yücel M, Whittle S, Zalesky A, Pantelis C, et al. Large-scale brain network dynamics supporting adolescent cognitive control. 2014;34(42):14096-107.
67. Logothetis NKJN. What we can do and what we cannot do with fMRI. 2008;453(7197):869.
68. Zalesky A, Fornito A, Bullmore E. On the use of correlation as a measure of network connectivity. *Neuroimage*. 2012;60(4):2096-106.
69. Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks. *Physical review letters*. 2001;87(19):198701.
70. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(1):63-72.
71. Park B-y, Seo J, Yi J, Park H. Structural and functional brain connectivity of people with obesity and prediction of body mass index using connectivity. *PloS one*. 2015;10(11):e0141376.
72. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *nature*. 1998;393(6684):440.
73. Blondel VD, Guillaume J-L, Lambiotte R, Lefebvre E. Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of statistical mechanics: theory and experiment*. 2008;2008(10):P10008.
74. Tewarie P, van Dellen E, Hillebrand A, Stam CJN. The minimum spanning tree: an unbiased method for brain network analysis. 2015;104:177-88.
75. Clauset A, Newman ME, Moore CJPrE. Finding community structure in very large networks. 2004;70(6):066111.
76. Stam CJN. Modern network science of neurological disorders. 2014;15(10):683-95.
77. Otte WM, van Diessen E, Paul S, Ramaswamy R, Rallabandi VS, Stam CJ, et al. Aging alterations in whole-brain networks during adulthood mapped with the minimum spanning tree indices: the interplay of density, connectivity cost and life-time trajectory. 2015;109:171-89.
78. Van Dellen E, Douw L, Hillebrand A, de Witt Hamer PC, Baayen JC, Heimans JJ, et al. Epilepsy surgery outcome and functional network alterations in longitudinal MEG: a minimum spanning tree analysis. 2014;86:354-63.
79. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. México: Diario Oficial de la Federación; 2010.
80. Salud Sd. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación y la NOM -012-SSA3-2012 México2012.
81. Mundial AM. Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial. Principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos,. 2018.
82. Organization WH. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a World Health Organization Expert Committee. Geneva: World Health Organization. WHO Technical Report Series. 1995;854.

83. Goldbeck F, Haight A, Rosenbaum D, Rohe T, Fallgatter AJ, Hautzinger M, et al. The Positive Brain–Resting State Functional Connectivity in Highly Vital and Flourishing Individuals. 2018;12:540.
84. Biswal BBN. Resting state fMRI: a personal history. 2012;62(2):938-44.
85. Buckner RL, Krienen FM, Yeo BTJNn. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. 2013;16(7):832.
86. Mayer E. TransMAPP Neuroimaging Initiative, MRI Procedures Manual. Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) MRI Technical Procedures Manual2011.
87. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. 2004;23:S208-S19.
88. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. Neuroimage. 2004;23:S208-S19.
89. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. IEEE transactions on medical imaging. 2001;20(1):45-57.
90. Jenkinson M, Chappell M. Introduction to neuroimaging analysis: Oxford University Press; 2018.
91. Cohen M, Heller A, Ranganath CJCBr. Functional connectivity with anterior cingulate and orbitofrontal cortices during decision-making. 2005;23(1):61-70.
92. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. Neuroimage. 2002;17(2):825-41.
93. Leinekugel X, Khazipov R, Cannon R, Hirase H, Ben-Ari Y, Buzsáki GJS. Correlated bursts of activity in the neonatal hippocampus in vivo. 2002;296(5575):2049-52.
94. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. J Neurosci. 2006;26(1):63-72.
95. Averbach BB, Latham PE, Pouget AJNrn. Neural correlations, population coding and computation. 2006;7(5):358-66.
96. Watson CG. brainGraph: Graph Theory Analysis of Brain MRI Data. R package version 2.7.0. 2018.
97. Xia M, Wang J, He YJPo. BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. 2013;8(7).
98. Kruskal JBJPotAMs. On the shortest spanning subtree of a graph and the traveling salesman problem. 1956;7(1):48-50.
99. Wang H, Hernandez JM, Van Mieghem PJPRe. Betweenness centrality in a weighted network. 2008;77(4):046105.
100. Watts DJ, Strogatz SHJn. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. 1998;393(6684):440.
101. Benjamini Y, Hochberg YJJotRsssB. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. 1995;57(1):289-300.
102. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. Neuroimage. 2010;53(4):1197-207.
103. Rutledge R, Walsh TRJOs. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. 2005;15(9):1304-8.
104. Stephens DJ, Saunders JK, Belsley S, Trivedi A, Ewing DR, Iannace V, et al. Short-term outcomes

for super-super obese (BMI \geq 60 kg/m²) patients undergoing weight loss surgery at a high-volume bariatric surgery center: laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic gastric bypass, and open tubular gastric bypass. 2008;4(3):408-15.

105. Jenkinson M, Smith SJMia. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. 2001;5(2):143-56.

106. Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, Coalson TS, Fischl B, Andersson JL, et al. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. 2013;80:105-24.

107. Keszei AP, Berkels B, Deserno TMJJodi. Survey of non-rigid registration tools in medicine. 2017;30(1):102-16.

108. Varoquaux G, Craddock RCJN. Learning and comparing functional connectomes across subjects. 2013;80:405-15.

109. Talairach J, Tournoux PJT, Stuttgart, Ger. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 1988. 1988;270(132):90128-5.

110. Díaz H, Maureira F, Flores G, Fuentes I, García F, Maertens P, et al. Moving correlations and chaos in the brain during closed eyes basal conditions. 2018;139:473-80.

111. Liang X, Wang J, Yan C, Shu N, Xu K, Gong G, et al. Effects of different correlation metrics and preprocessing factors on small-world brain functional networks: a resting-state functional MRI study. 2012;7(3).

112. Alexander-Bloch A, Lambiotte R, Roberts B, Giedd J, Gogtay N, Bullmore EJJN. The discovery of population differences in network community structure: new methods and applications to brain functional networks in schizophrenia. 2012;59(4):3889-900.

113. Watson CG, Stopp C, Newburger JW, Rivkin MJJB, behavior. Graph theory analysis of cortical thickness networks in adolescents with d-transposition of the great arteries. 2018;8(2):e00834.

114. Bernhardt BC, Chen Z, He Y, Evans AC, Bernasconi NJCc. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. 2011;21(9):2147-57.

115. He Y, Chen ZJ, Evans ACJCC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. 2007;17(10):2407-19.

116. Khundrakpam BS, Reid A, Brauer J, Carbonell F, Lewis J, Ameis S, et al. Developmental changes in organization of structural brain networks. 2012;23(9):2072-85.

117. Nie J, Li G, Shen DJN. Development of cortical anatomical properties from early childhood to early adulthood. 2013;76:216-24.

118. Squire LJTmtlARN. Stark CE, Clark RE. 2004;27:279-306.

119. Pertzov Y, Miller TD, Gorgoraptis N, Caine D, Schott JM, Butler C, et al. Binding deficits in memory following medial temporal lobe damage in patients with voltage-gated potassium channel complex antibody-associated limbic encephalitis. 2013;136(8):2474-85.

120. Volkow ND, Fowler JSJCC. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. 2000;10(3):318-25.

121. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DJS. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. 2008;322(5900):449-52.

122. Metzler-Baddeley C, Jones DK, Steventon J, Westacott L, Aggleton JP, O'Sullivan MJJoN. Cingulum microstructure predicts cognitive control in older age and mild cognitive impairment. 2012;32(49):17612-9.

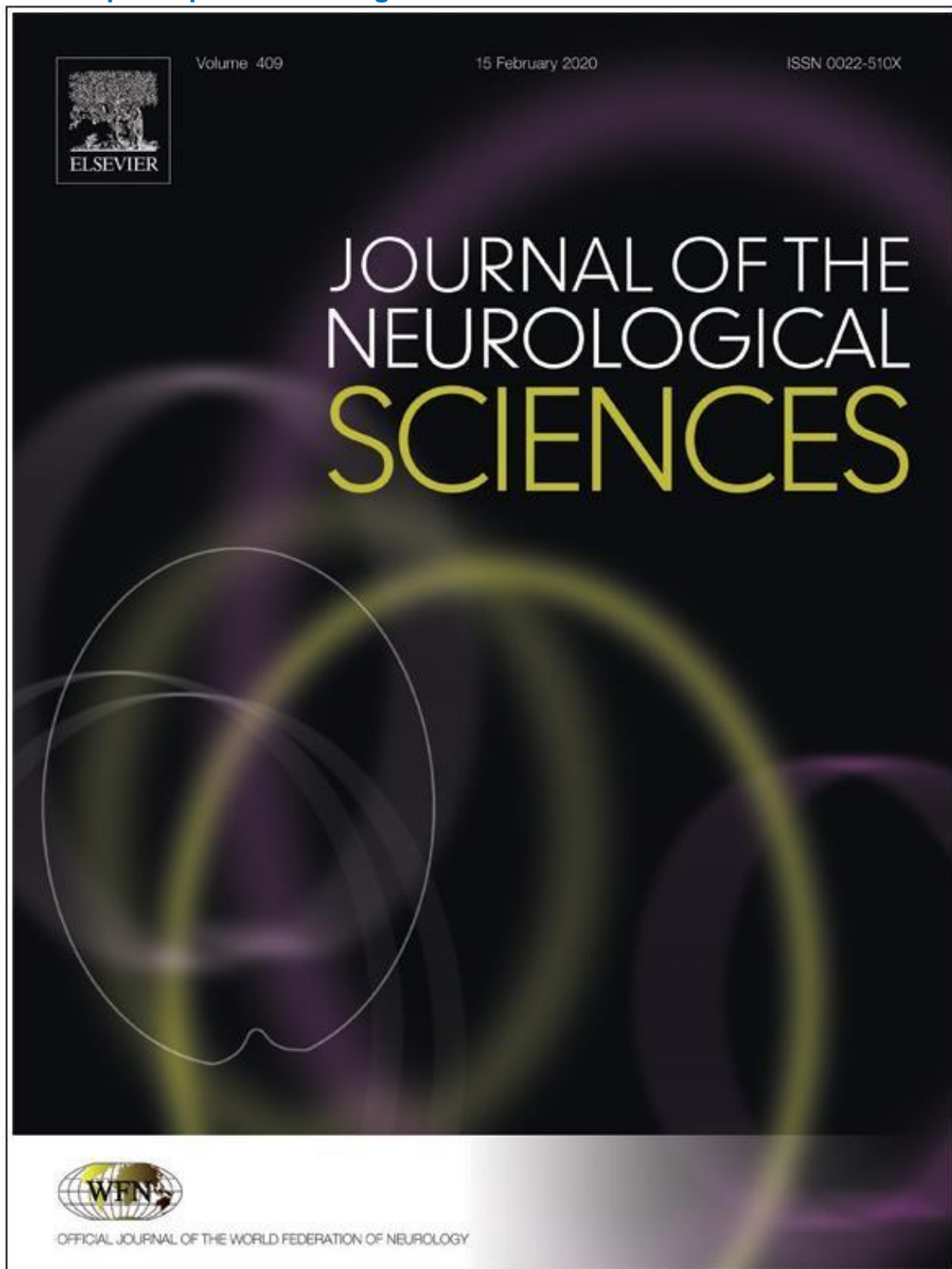
123. Craig AJAotNYAoS. Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. 2011;1225(1):72-82.

124. Uher R, Murphy T, Friederich H-C, Dalgleish T, Brammer MJ, Giampietro V, et al. Functional

- neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women. 2005;58(12):990-7.
125. Volpe U, Galderisi S, Mucci A, Vignapiano A, Montefusco V, Russo D, et al. P02-145-Perception of body shape in bulimia nervosa: An ERP study. 2011;26:741.
126. Sherman SMJS. *Thalamus*. 2006;1(9):1583.
127. Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD, Wright NF, Tsanov M, Erichsen JTJEJoN. Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions. 2010;31(12):2292-307.
128. Mitz AR, Wise SPJJoN. The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. 1987;7(4):1010-21.
129. Kozlovskiy SA, Pyasik MM, Korotkova AV, Vartanov AV, Glozman JM, Kiselnikov AAJIJoP. Activation of left lingual gyrus related to working memory for schematic faces. 2014;2(94):241.
130. Barros M, Cardoso A, Holanda GJAdN-P. Functional anatomy of the occipital lobe. 1972;30(1):30-44.
131. Hauck C, Weiß A, Schulte EM, Meule A, Ellrott TJO. Prevalence of 'food addiction' as measured with the Yale Food Addiction Scale 2.0 in a representative German sample and its association with sex, age and weight categories. 2017;10(1):12-24.
132. Uddin LQ, Supekar K, Amin H, Rykhlevskaia E, Nguyen DA, Greicius MD, et al. Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. 2010;20(11):2636-46.
133. Masterson TD, Kirwan CB, Davidson LE, LeCheminant JDJBi, behavior. Neural reactivity to visual food stimuli is reduced in some areas of the brain during evening hours compared to morning hours: an fMRI study in women. 2016;10(1):68-78.
134. Kullmann S, Pape A-A, Heni M, Ketterer C, Schick F, Häring H-U, et al. Functional network connectivity underlying food processing: disturbed salience and visual processing in overweight and obese adults. 2013;23(5):1247-56.
135. Chen VC-H, Liu Y-C, Chao S-H, McIntyre RS, Cha DS, Lee Y, et al. Brain structural networks and connectomes: the brain-obesity interface and its impact on mental health. 2018;14:3199.

ANEXOS

Anexo 1: participación en congresos





**JOURNAL OF THE
NEUROLOGICAL
SCIENCES**

[RSS Feeds](#)  [Mobile](#)

[Login](#) | [Register](#) | [Claim Subscription](#) | [Subscribe](#)

Home Articles and Issues Free Articles For Authors Journal Info CME WFN More Periodicals

[Advanced Search](#)

< Previous Article | [October 15, 2019](#) Volume 405, Supplement, Pages 293–294 | Next Article >

Access this article on
[ScienceDirect](#)

Metric alterations of neural networks in patients with morbid obesity undergoing gastric bypass

A. Delgado-Ramírez^a, P. Flores Ocampo^a, L. Pacheco Blas^b, N. González García^b, D. Hinojosa Bobadilla^a, P.O. González Vargas^a, P. Vieyra Reyes^a

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.1376>

[Abstract](#) [Full Text](#)

Article Outline

- [I. Background](#)
- [II. Objective](#)
- [III. Patients/material and methods](#)
- [IV. Results](#)
- [V. Conclusions](#)

Background

Recent studies have shown that obesity leads to alterations in Neural Networks (NN). Gastric bypass can provide long-term weight loss, however, it's unknown if it promotes normal NN.

Objective

Determine metric alterations of NN in patients with morbid obesity undergoing gastric bypass.

Patients/material and methods

Functional magnetic resonance scans were performed in resting state (rs-fMRI) in 27 women with morbid obesity (body mass index 40.4085 ± 4.5 Kg/and body weight 104.381 ± 15.06 Kg) using a magnetic resonator GE-3.0 Tesla Discovery-MR750®. Data were collected in a longitudinal study one week before undergoing gastric bypass surgery and six months later.

A brain functional connectivity matrix was constructed with normalized correlation coefficients using wavelet decomposition scales between regional signals dependent on blood oxygenation level and its co-registration in the JD-Power atlas of 264 brain regions. The properties of the NN were calculated in connectivity matrices with a connection density of 10–50%. Permutation tests were performed to evaluate the group differences ($p < 0.05$) for each network metric and density.

Results

The rs-fMRI data obtained pre-surgery showed an increase in path length and a decrease in the weighted overall efficiency compared to their corresponding data after six months, an increase in the grouping coefficient, modularity, assortativity and strength for different densities was observed. However, these differences were not statistically significant.

Conclusions

The results are comparable with studies between people with obesity vs. normal weight. The values from the NN show that after gastric bypass, connectivity tends to be similar to normal weight subjects networks.

Article Tools

[PDF \(711 KB\)](#)

[Email Article](#)

[Add to My Reading List](#)

[Export Citation](#)

[Create Citation Alert](#)

[Cited by in Scopus \(0\)](#)

[Order Reprints](#)
(100 minimum order)

Related Articles

Estimating acceleration time point of respiratory decline in ALS patients: A novel metric
Journal of the Neurological Sciences, Vol. 403

Saccade metrics in multiple sclerosis: Versional velocity disconjugacy as the best clue?
Journal of the Neurological Sciences, Vol. 102, Issue 2

Brain MRI correlates of magnetization transfer imaging metrics in patients with multiple sclerosis
Journal of the Neurological Sciences, Vol. 166, Issue 1

Brain white matter abnormalities and correlation with severity in amyotrophic lateral sclerosis: An atlas-based diffusion tensor imaging study
Journal of the Neurological Sciences, Vol. 405

Objective characterization of the relative afferent pupillary defect in MS
Journal of the Neurological Sciences, Vol. 323, Issues 1-2

[View All](#)

TUESDAY



NEUROSCIENCE
2019

SESSION LISTING 434-616

1969-2019



SOCIETY for
NEUROSCIENCE



CELEBRATING
50 YEARS



(<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7883>)

Session 501 - Functional Brain Imaging and Multimodal Imaging

[Add to Itinerary](#)

501.05 / U12 - Metric alterations of brain connectivity in patients with morbid obesity undergoing gastric bypass

October 22, 2019, 8:00 AM - 12:00 PM

Hall A

Presenter at Poster

Tue, Oct. 22, 2019 08:00 AM - 09:00 AM

Session Type

Poster

Grant Support

APIN 2017-2018, Kellogg Company México S. de R. L. de C. V. INSK

Authors

A. DELGADILLO-RAMÍREZ¹, *P. VIEYRA-REYES¹, P. FLORES OCAMPO¹, L. PACHECO-BLAS², E. TRUJILLO-CONDES¹, G. MONTES DE OCA-LEMUS¹, C. JIMÉNEZ-GARCÉS¹, M. HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ¹;

¹Neurofisiología de la Conducta, Facultad de Medicina, Univ. Autónoma del Estado de México, Toluca, Mexico; ²Hosp. Infantil Federico Gómez, Ciudad de México, Mexico

Disclosures

A. Delgadillo-Ramírez: None. P. Vieyra-Reyes: None. P. Flores-Ocampo: None. L. Pacheco-Blas: None. E. Trujillo-Condes: None. G. Montes de Oca-Lemus: None. C. Jiménez-Garcés: None. M. Hernández-González: None.

Abstract

Modern studies argue that factors such as obesity lead to alterations in brain connectivity. Bariatric surgery is currently an available treatment that consistently maintains substantial weight loss, however, it is unknown if gastric bypass is a factor that leads to normal brain connectivity.

To analyze the above, functional magnetic resonance scans were obtained in the resting state (rs-fMRI) in 27 women with morbid obesity (body mass index of 40.4095 ± 4.5 Kg/and body weight of 104.381 ± 15.06 Kg) using a magnetic resonator GE 3.0 Teslas Discovery MR 750 with multiband gradient sequences. Data were collected in a longitudinal study one week before undergoing gastric bypass surgery and six months later.

A total brain functional connectivity matrix was constructed with normalized correlation coefficients using wavelet decomposition scales between regional signals dependent on BOLD blood oxygenation level and its coregistration in the JD Power atlas of 264 brain regions. The properties of the network were calculated in connectivity matrices with a connection density of 10-50%. Permutation tests were performed to evaluate the group differences ($p < 0.05$) for each network metric and each density.

The rs-fMRI data obtained pre-surgery showed an increase in the characteristic path length and a decrease in the weighted overall efficiency compared to their corresponding to six months, where an increase in the grouping coefficient, modularity, assortativity and strength for different densities was observed. However, these differences were not statistically significant.

The results obtained are consistent with studies comparing people with obesity vs. normal weight. The values obtained from the networks show that after gastric bypass, connectivity tends to that shown in normal weight subjects.

Funding source: APIN 2017-2018, Kellogg Company México S. de R. L. de C. V.

Abstract Citation



LXII CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE
CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.



UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE
QUERÉTARO

QUERÉTARO 2019

DEL 11 AL 15
DE AGOSTO



TEMAS

- Biofísica
- Biología Celular y Bioquímica
Cardiovascular y Sistema Muscular
- Desarrollo
- Endocrinología y Homeostasis
- Farmacología
- Genómica
- Inmunología y Hematología
- Métodos, técnicas e instrumentación
- Morfología
- Neurociencias
- Nutrición, metabolismo y obesidad
- Sueño y Ritmos Biológicos
- Patología Humana



COMITÉ ORGANIZADOR
MESA DIRECTIVA:

DR. BENJAMÍN FLORES GARCÍA
Presidente
DR. DANIEL ORTIZO SÁENZ
Vicepresidente
DR. MA. DEL CARMEN CORTÉS SÁNCHEZ
Secretaría
DR. CONSUELO MORAÑO-VILLÉ
Tesorero

Informes e inscripciones:
www.smcf.org.mx

Dudas y aclaraciones:
smcf.congreso@gmail.com

SEDES:

Universidad Autónoma de Querétaro
Campus de Ciencias
Calle de la Industria
Carril Jalisco de Querétaro, Qro.

Hotel Fiesta Inn

Querétaro
Av. La Paz 250-78
C. Centro
36000, Querétaro, Qro.



Fecha límite para la recepción de trabajos:
Con cuota de descuento: al 30 de abril de 2019
Con cuota extemporánea: del 1º al 15 de mayo de 2019





CLu-79

Alteraciones métricas de la red cerebral en pacientes con obesidad mórbida sometidas a bypass gástrico

Delgadillo Ramírez Abraham¹ (estudiante de posgrado), Vieyra Reyes Patricia¹, Flores Ocampo Paola, Pacheco Blas Lucero², Montes de Oca Lemus Gabriel¹, Trujillo-Condés Eduardo¹

¹ Facultad de Medicina. UAEMEX

² Hospital Infantil Federico Gómez

Los estudios modernos sostienen que factores como la obesidad conducen a alteraciones en la red cerebral. La cirugía bariátrica es actualmente el único tratamiento disponible que consistentemente mantiene la pérdida sustancial de peso, sin embargo, se desconoce si el bypass gástrico es un factor que conlleve a su normalidad.

Se obtuvieron exploraciones de resonancia magnética funcional en estado de reposo, en 27 pacientes con obesidad mórbida empleando un resonador de 3.0 Teslas. Se recopilaron datos en un estudio longitudinal una semana previa a ser sometidas a cirugía y seis meses después.

Se construyó una matriz de conectividad cerebral funcional con coeficientes de correlación normalizados utilizando escalas de descomposición wavelet entre señales regionales dependientes del nivel de oxigenación de la sangre BOLD y su co-registro en el atlas JD-power de 264 regiones cerebrales. Se calcularon las propiedades de red en matrices de conectividad con densidad de conexión del 10-50%.

Se realizaron test de permutación para evaluar las diferencias grupales de métricas de red a $p < 0.05$. Los resultados revelaron que las medidas de red para sujetos una semana antes de cirugía de bypass gástrico y seis meses después se mostraban diferentes, pero no significativamente. Los datos obtenidos de los pacientes pre cirugía bariátrica mostraron un aumento de la longitud de camino característico y una disminución de la eficiencia global ponderada en comparación con sus correspondientes a seis meses, donde se observa un aumento en las medidas del coeficiente de agrupación, modularidad, asortatividad y fuerza.

Los resultados obtenidos son consistentes con estudios donde comparan personas con obesidad vs. normopeso. Las redes muestran que después del bypass gástrico la conectividad tiende a la mostrada en sujetos normopeso.



LXII CONGRESO NACIONAL
SOCIEDAD MEXICANA DE
CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C



OTORGA LA PRESENTE CONSTANCIA A:

Abraham Delgadillo Ramírez

QUIEN ASISTIÓ Y PRESENTÓ EL TRABAJO:

Alteraciones métricas de la red cerebral en pacientes
con obesidad mórbida sometidas a bypass gástrico

POR:

Delgadillo Ramírez Abraham, Vieyra Reyes Patricia, Flores Ocampo Paola,
Pacheco Bias Lucero, Montes de Oca Lemus Gabriel, Trujillo Condes Eduardo

En la modalidad de cartel durante el LXII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana
de Ciencias Fisiológicas, A. C. del 11 al 15 de agosto del 2019 en la Ciudad de Querétaro. Qro.

Dr. Benjamin Florán Garduno
Presidente de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas

Dra. Virginia Teresa de Jesús García Casasa
Rectora de la Universidad Autónoma de Querétaro



Universidad Autónoma del Estado de México

SECRETARÍA DE DOCENCIA - SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICAS
Cuerpo Académico "Bioética y Salud Mental"
PLANTEL "NEZAHUALCÓYOTL" DE LA ESCUELA PREPARATORIA
Cuerpo Académico: "Estrategias de aprendizaje y desarrollo humano para elevar el rendimiento académico en el NMS"

Invitan al

17^o CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE LA SALUD DEL ADOLESCENTE



La salud: Responsabilidad Compartida

22, 23 y 24 de mayo de 2019

Sede: Plantel "Nezahualcóyotl" de la Escuela Preparatoria

Dirigido a: Profesionales de la Salud y de la Educación; Médicos, Psicólogos, Bioeticistas, Terapeutas, Enfermeras, Nutriólogos, Sexólogos, Sociólogos, Profesores, Orientadores, Padres de Familia, Adolescentes y Público en general.

MEMORIAS

Título: Alteraciones en las métricas de red cerebral de pacientes con obesidad mórbida sometidas a cirugía de bypass gástrico. Resultados preliminares

Autores: Abraham [Delgadillo](#) Ramírez, Paola Flores Ocampo, Lucero Pacheco Blas, Eduardo Trujillo Condes, Gabriel Montes de Oca Lemus

Palabras claves: Bypass gástrico, red cerebral, métricas de red

Resumen: Año tras año, la obesidad se incrementa en el mundo a pasos agigantados. La OMS considera a la obesidad como una pandemia, pues las cifras son cada vez más alarmantes en todos los grupos, particularmente en mujeres jóvenes, asociándola con alteraciones tanto en la salud física como a nivel cerebral. La cirugía bariátrica es actualmente el único tratamiento disponible para la obesidad

31

mórbida que consistentemente mantiene la pérdida sustancial de peso (Hall et al., 1990). Ha sido demostrado que sujetos obesos, a diferencia de los normopesos, presentan alteraciones en la conectividad cerebral, sin embargo, se desconoce si el bypass gástrico es un factor que conlleve a su normalidad.

Para dar respuesta es esta interrogante, se analizó en pacientes con obesidad mórbida la conectividad cerebral pre y post-cirugía bariátrica a través de la aplicación de resonancia magnética funcional en estado de reposo (fMRI). La fMRI es una herramienta que permite analizar con base a un atlas anatómico, la conectividad entre 264 áreas cerebrales usando como medio de contraste cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguíneos (contraste BOLD) y un análisis de las métricas de red usando teoría de redes. Cabe hacer mención que este estudio es un parteaguas en la investigación, ya que se logra mapear la conectividad cerebral de pacientes con obesidad mórbida y el efecto del bypass gástrico en ellos, lo cual, puede aportar información base para hipótesis sobre las causas de obesidad y el efecto positivo o negativo a nivel central de dicha cirugía.



Secretaría de Docencia - Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados - Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Cuerpo Académico "Bioética y Salud Mental" - Plantel "Nezahualcóyotl" de la Escuela Preparatoria, Cuerpo Académico: "Estrategias de Aprendizaje y Desarrollo Humano para Elevar el Rendimiento Académico en el NMS"

Otorgan la Presente



A: ABRAHAM DELGADILLO RAMÍREZ, PATRICIA VIEYRA REYES, PAOLA FLORES OCAMPO,
LUCERO PACHECO BLAS, EDUARDO TRUJILLO CONDES

Por su participación como ponente en el Trabajo Libre con el tema:
" Alteraciones en las métricas de red cerebral de pacientes con obesidad mórbida sometidas a cirugía de bypass gástrico. Resultados preliminares"

En el marco del 17º CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE LA SALUD DEL ADOLESCENTE

LA SALUD: RESPONSABILIDAD COMPARTIDA

Realizado los días 22, 23 y 24 de mayo. Con una duración de 25 hrs.

Toluca, Estado de México; mayo 2019

M. EN G.S. JULIO B. ROBLES NAVARRO
COORDINADOR DEL CICMED

DRA. EN C.S. MARCELA VIVERA LÓPEZ
COORDINADORA DEL CICMED

M. EN S.P. LAURA ESPINOZA AVILA
DIRECTORA DEL PLANTEL NEZAHUALCÓYOTL



Anexo 3. Consentimiento informado



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
CLINICA INTEGRAL DE CIRUGÍA PARA LA OBESIDAD Y
ENFERMEDADES METABÓLICAS
HOSPITAL GENERAL DR. RUBÉN LEÑERO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN DEL ESTADO DE MÉXICO PONIENTE



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: **Impacto del bypass gástrico en la conectividad cerebral.**

Investigador principal: **Abraham Delgadillo Ramírez**, como parte de su trabajo de tesis de licenciatura. Sede del estudio: Hospital General Dr. Rubén Leñero, Hospital General Regional No. 251 IMSS.

Objetivo

La meta del presente estudio es determinar la conectividad cerebral antes y después de la cirugía bariátrica, con el fin de tener una mayor comprensión de la salud de los pacientes que se someten a dicho procedimiento quirúrgico y así contribuir a la generación de un panorama de recuperación exitoso. A continuación, se describe con mayor detalle cada aspecto de su participación. **Procedimiento**

Si usted acepta participar en el estudio ocurrirá lo siguiente, en una sola sesión de una hora aproximadamente:

Si usted cumple con los requisitos para el registro de la actividad cerebral: peso máximo de 120 kg, índice de masa corporal menor a 45, longitud hombro-hombro inferior a 50 cm, se llevará a cabo el siguiente paso:

Se agendará una cita para realizar el registro cerebral a través de resonancia magnética funcional en el Hospital General Regional No. 251 del IMSS ubicado en Árbol de La Vida 501 Sur, Bosques de Metepec, 52148 Metepec, Méx.

La cita para el registro de la actividad cerebral será en el metro Observatorio y de ahí se le trasladará al Hospital General Regional No. 251 del IMSS en horario matutino, por parte de la Facultad de Medicina de la UAEMex.

Para la medición de la actividad cerebral usted debe asistir con mínimo 4 horas de ayuno.

La sesión de registro tendrá una duración aproximada de 11 minutos.

Tras la sesión se le permitirá tomar un refrigerio

Seis meses posteriores a la cirugía, se le pedirá su colaboración para realizar nuevamente los pasos anteriores.

Beneficios

Este estudio contribuirá al mejor entendimiento de los factores cerebrales presentes en la obesidad y tras la cirugía bariátrica. Dicha información puede ser usada para respaldar la toma de decisiones tanto a nivel individual como a nivel de sistema de salud y así ayudar en la construcción de modelos predictivos para esta condición y entender qué elementos pueden tener un mayor impacto. Con respecto a lo individual, al finalizar el estudio se le entregará sin costo alguno, un reporte con los resultados. Si en el análisis de los resultados se encontrara algo inesperado que pudiera poner en riesgo su salud se le informará de inmediato para que se tomen las acciones necesarias. Usted no recibirá ningún beneficio monetario ni de ningún tratamiento clínico al participar en el estudio.

Riesgos potenciales

El proceso de resonancia magnética puede resultar incómodo ya que debe permanecer lo más quieto posible durante 35 minutos aproximadamente en un espacio reducido; sin embargo, si usted se sintiera intranquilo puede avisar al personal a cargo para interrumpir el estudio.

Confidencialidad

Toda la información que usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado con un código y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado.

Aclaraciones

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de aceptar o no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada con integridad, sin embargo; en la medida de lo posible se agradecerá nos informe su decisión con anticipación.

Usted no recibirá ningún pago por participar voluntariamente en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el investigador responsable del proyecto al siguiente número telefónico: 044 7121812163 o a la Facultad de Medicina del Estado de México al número: 2.17.35.52 ext. 219.

Consentimiento para su participación en el estudio

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Ratifico que he recibido una copia de este documento, mismo que he firmado.

Firma del participante

Fecha

Anexo 4. Valores de p en métricas globales de la red

Tabla 12. valores P para las medidas de red global contra la densidad. Los números resaltados en azul indican diferencias significativas en la comparación de grupos a diferentes densidades con ($p < 0.05$). Esta diferencia fue determinada por análisis de permutación ($N = 10,000$).

Métrica de red	P-value para cada métrica según el grado de densidad de conexión							
Densidad de conexión	0.4	0.35	0.3	0.25	0.2	0.15	0.1	0.05
Coefficiente de agrupación	0.8202	0.7238	0.8162	0.5844	0.46	0.5314	0.5158	0.5764
Modularidad	0.4334	0.6784	0.884	0.9756	0.7862	0.6036	0.4726	0.373
Eficiencia local	0.49	0.4886	0.5654	0.6588	0.7634	0.8388	0.9056	0.9444
Fuerza	0.1968	0.1856	0.1664	0.1444	0.1322	0.1178	0.1092	0.1014
Eficiencia global	0.329	0.2208	0.1904	0.1554	0.1142	0.0898	0.0852	0.074
Camino característico	0.868	0.0444	0.012	0.028	0.0224	0.0362	0.038	0.0482