



Unidad Iztapalapa
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado en Ciencias (Física)

“Espectroscopía y Volumetría de Resonancia Magnética Nuclear en Pacientes Pediátricos Post-Covid 19”

TESIS

Que para obtener el grado de
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA)

PRESENTA:

Brandon Armando Macías Ayala
2213801213
branmacias.physics@gmail.com

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Silvia Sandra Hidalgo Tobón

JURADO:

Presidente:

Dra. Silvia Sandra Hidalgo Tobón

Secretario:

Dr. Juan Carlos Axayácatl Morales Guadarrama

Vocal:

Dr. Benito de Celis Alonso

Iztapalapa, Ciudad de México a 4 de Noviembre 2025

Índice

Capítulo 1	9
Resumen.....	9
Capítulo 2	10
Principios Básicos de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	10
2.1 Introducción	10
2.2 Descripción Clásica	11
2.3 Descripción mecánico cuántica.....	16
2.4 El fenómeno de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	20
2.5 Tiempos de relajación <i>T1</i> y <i>T2</i>	24
2.5.1 Tiempo de relajación longitudinal <i>T1</i> (espín-red).....	24
2.5.2 Tiempo de relajación transversal <i>T2</i> (espín- espín).....	27
2.5.3 Tiempos <i>T*2</i> y <i>T'2</i>	29
2.6 Ecuación de Bloch	30
Capítulo 3	34
Instrumentación	34
3.1 Equipo principal de RMN	34
3.1.1 Imán.....	35
3.1.2 Antenas de Gradientes	35
3.1.3 Antenas de Radiofrecuencia.....	37
Capítulo 4	38
Espectroscopía de Resonancia Magnética (ERM)	38
4.1 Introducción	38
4.2 Principios básicos de la Espectroscopía de RM	39
4.2.1 Desplazamiento químico (<i>Chemical Shift</i> en inglés).....	39
4.2.2 Señal espectral en ERM y dinámica de relajación	40

4.3 Espectroscopía de un solo vóxel (SVS) mediante la secuencia PRESS	41
4.4 Elección del tiempo de eco.....	43
4.5 Física de la Espectroscopia por Resonancia Magnética	44
4.5.1 Interacción de Espín	44
4.5.2 Interacción Zeeman	45
4.5.3 Irradiación por un pulso de radiofrecuencia	45
4.5.4 Apantallamiento por los electrones	46
4.5.5 Acoplamiento espín-espín:	49
4.5.6 Acoplamiento dipolo-dipolo.....	50
4.5.7 Interacción de acoplamiento cuádrupolar.....	50
4.6 Metabolitos en el cerebro	51
4.6.1 Creatina.....	51
4.6.2 Colina	52
4.6.3 N-Acetilaspártato (NAA).....	53
Capítulo 5	56
Volumetría de Resonancia Magnética	56
5.1 Introducción	56
5.2 Imagen ponderada en T1 3D mediante la secuencia MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo)	56
5.2.1 Fundamento Físico	57
5.2.2 Ecuaciones de Contraste y Señal	58
5.2.3 Parámetros Típicos	59
Capítulo 6	60
Objetivos	60
Capítulo 7	61
Estado del arte.....	61
Capítulo 8	65
Metodología	65
8.1 Parámetros de Espectroscopía de RM	65
8.2 Post-procesado de los espectros	66

8.3 Parámetros de Volumetría de RM.....	70
8.4 Post-procesado volumétrico.....	71
8.5 Análisis estadístico	78
Capítulo 9	79
Análisis y Resultados	79
Capítulo 10	98
Discusiones y Conclusión	98
Referencias.....	101

Índice Figuras

Figura 2.1. Precesión del espín de un protón en un campo magnético	14
Figura 2.2. Niveles de energía posibles para $I = 1/2$ en función de B_0	18
Figura 2.3. Sin campo magnético externo, los espines giran sobre sus ejes en dirección aleatoria (a). En presencia de un campo magnético, los espines se alinean en paralelo al campo magnético principal, y produce así magnetización en el eje z (b). Un pulso de RF (c) inclina el vector de magnetización exactamente 90° , y provocando una magnetización transversal M_{xy} (d).....	22
Figura 2.4. El FID de la magnetización de los espines tras un pulso de excitación	23
Figura 2.5. Relajación T_1 . El decaimiento de la magnetización y la reorientación de la magnetización a lo largo del eje z requieren de un intercambio de energía.....	25
Figura 2.6. (a) Recuperación de la magnetización M_z tras la aplicación de un pulso de 90° ; (b) disminución de la magnetización M_{xy} posterior a un pulso de 90°	26
Figura 2.7. Los espines gradualmente pierden su coherencia de fase, lo que genera una reducción de la magnetización transversal sin que ocurra una disipación de energía.	27
Figura 2.8. La imagen A representa un conjunto de espines alineados a 90° en el plano transversal, de modo que todos coinciden a lo largo del eje y y en el mismo instante de tiempo, como se observa en la figura B. posteriormente, la precesión de los espines individuales en el plano $x-y$ continua de inmediato (figura C). En este análisis, la recuperación de la magnetización longitudinal se omite, ya que el enfoque está en los efectos de desfase de la magnetización transversal. Las imágenes D, E y F ilustran el mismo proceso desde la perspectiva de la magnetización neta, que disminuye en magnitud a medida que los espines se dispersan durante la precesión.	30
Figura 3.1. Diagrama de un equipo de RMN.	34
Figura 3. 2. Sistema de gradientes en un equipo de RMN.....	36
Figura 4.1. Representación del espectro basado en el desplazamiento químico de los principales metabolitos identificables en un cerebro humano sano.....	40
Figura 4.2. Secuencia PRESS utilizada en espectroscopía por RM para localizar un vóxel. Involucra tres pulsos selectivos (90° - 180° - 180°) aplicados junto con gradientes (G_x , G_y , G_z), generando una señal de eco localizada.	42
Figura 5.1. Esquema de la secuencia MPRAGE.....	58
Figura 8.1. Selección del formato en SIMENS con extensión .RDA y transferencia del espectro.	68
Figura 8.2. Espectro sin la eliminación de la señal del agua.....	68

Figura 8.3. El espectro con ruido detrás de la línea roja corresponde al espectro obtenido del equipo, el espectro de la línea roja corresponde al ajuste realizado por el software, la línea negra es la línea base y la parte superior del espectro corresponde al ruido.	69
Figura 8.4. Entrada del comando recon-all para la obtención de la segmentación de las imágenes T1 volumétricas (3D).	71
Figura 8.5. Representación del cerebro en los tres planos anatómicos axial, sagital y coronal.	72
Figura 8.6. Representación de la segmentación del cerebro en estructuras subcorticales, materia blanca y materia gris en los tres planos anatómicos axial, sagital y coronal.	73
Figura 8.7. Representación de la normalización de la intensidad y segmentación de la materia blanca en los tres planos anatómicos axial, sagital y coronal.....	74
Figura 8.8. Representación del inflado cortical del cerebro en 3D.....	74
Figura 8.9. Representación de la extracción de la superficie.....	75
Figura 8.10. Se obtuvieron ocho carpetas que contienen información de la superficie reconstruida a partir de la imagen analizada por el comando recon-all en FreeSurfer.....	76
Figura 8.11. Representación de la segmentación realizada por FreeSurfer, en los planos sagital, coronal, axial y en 3D.	76
Figura 8.12. Reconstrucción volumétrica de las subestructuras cerebrales mediante FreeSurfer (tálamo, caudado, putamen, pálido, hipocampo, amígdala, accumbens y ventrículos laterales)	77
Figura 8.13. Archivo de texto donde se pueden ver los volúmenes de las diferentes estructuras segmentadas en unidades de mm^3	77
Figura 8.14. Descripción general del post-procesado volumétrico mediante el software FreeSurfer.....	78
Figura 9.1. Comparación en la concentración de metabolitos (tNAA, tCho y tCr) en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.....	84
Figura 9.2. Comparación en la concentración de índices (tNAA/tCr, tCho/tCr y tCr/tCho) en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.....	84
Figura 9.3. Espectros obtenidos de los pacientes 2 ,6 y 9 .La línea roja corresponde al ajuste realizado por el software, la línea negra es la línea base.	85
Figura 9.4. Volumen en cm^3 de las estructuras subcorticales, materia blanca, materia gris y volumen total de ambos hemisferios del grupo 1, grupo 2 y grupo control.....	90
Figura 9.5. Comparación del volumen en cm^3 de las estructuras subcorticales, materia blanca, materia gris y volumen total de ambos hemisferios del grupo 1 vs grupo 2, grupo 1 vs grupo control y grupo 2 vs grupo control.....	91
Figura 9.6. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 2 del grupo 1 en donde se muestra la segmentación de las	

estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.....92

Figura 9.7. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 2 del grupo 1 en donde se muestra la reconstrucción volumétrica de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.92

Figura 9.8. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 5 del grupo 2 en donde se muestra la segmentación de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.....93

Figura 9.9. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 5 del grupo 2 en donde se muestra la reconstrucción volumétrica de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.93

Figura 9.10. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 3 del grupo control en donde se muestra la segmentación de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.....94

Figura 9.11. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 3 del grupo control en donde se muestra la reconstrucción volumétrica de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.94

Figura 9.12. Corte axial en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 6 del grupo control.....95

Figura 9.13. Corte axial en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 7 del grupo 1.....95

Figura 9.14. Corte axial en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 4 del grupo 2.....95

Figura 9.15 Corte sagital en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 6 del grupo control.....96

Figura 9.16. Corte sagital en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 7 del grupo.....96

Figura 9.17. Corte sagital en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 4 del grupo 2.....96

Figura 9.18 Corte coronal en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 6 del grupo control.....97

Figura 9.19. Corte coronal en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 7 del grupo 1.....97

Figura 9.20. Corte coronal en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 4 del grupo 2.....97

Índice Tablas

Tabla 2.1: Tiempos T_1 y T_2 para la componente del hidrogeno en diferentes tejidos del cuerpo humano a $B_0 = 1.5\ T$ y 37°C	25
Tabla 4.1. TE en ERM para la localización de metabolitos.	43
Tabla 4.2. Asignaciones de resonancia de los metabolitos más significativos de muestras sanas de control.	55
Tabla 5.1. Parámetros típicos en secuencia MPRAGE.	59
Tabla 8.1. Parámetros para los espectros.	66
Tabla 8.2. Indicador de fiabilidad para los metabolitos.	67
Tabla 8.3. Parámetros para las imágenes volumétricas.	70
Tabla 9.1. Concentración en metabolitos en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.	81
Tabla 9.2. Comparación en la concentración de metabolitos ((tNAA, tCho y tCr)) en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.	81
Tabla 9.3. Índices en metabolitos en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después... ..	82
Tabla 9.4. Comparación en la concentración de índices (tNAA/tCr, tCho/tCr y tCr/tCho) en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.	82
Tabla 9.5. Índices en metabolitos en pacientes control, tomados de ¹ Kreis, R. et al. (2002). "Metabolic disorders of the brain in children studied with proton MR spectroscopy". En <i>Magnetic Resonance Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders</i> (pp. 1-32). Springer; ² Stanley, J. et al. (2007). <i>Psychiatry Research: Neuroimaging</i> , 156(2), 153-160; ³ Choi, C. et al. (2005). <i>NeuroImage</i> , 25(4), 1271-1277.	83
Tabla 9.6. Comparación entre índices del grupo1 y el grupo control.	83
Tabla 9.7. Comparación entre índices del grupo 2 y el grupo control.	83
Tabla 9.8. Estructuras subcorticales de ambos hemisferios del grupo 1, grupo 2 y grupo control.	86
Tabla 9.9. Materia blanca, materia gris y volumen total del cerebro del grupo 1, grupo 2 y grupo control.	86
Tabla 9.10. Comparación entre estructuras subcorticales de ambos hemisferios del grupo 1 y grupo 2.	87

Tabla 9.11. Comparación entre materia blanca, materia gris y volumen total del cerebro del grupo 1 y grupo 2.....	87
Tabla 9.12. Comparación entre estructuras subcorticales de ambos hemisferios del grupo 1 y grupo control.....	88
Tabla 9.13. Comparación entre materia blanca, materia gris y volumen total del cerebro del grupo 1 y grupo control.....	88
Tabla 9.14. Comparación entre estructuras subcorticales de ambos hemisferios del grupo 2 y grupo control.....	89
Tabla 9.15. Comparación entre materia blanca, materia gris y volumen total del cerebro del grupo 2 y grupo control.....	89

Capítulo 1

Resumen

La presente tesis abordara la técnica de espectroscopía y volumetría por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para analizar alteraciones en los principales metabolitos y estructuras del cerebro entre un grupo de pacientes pediátricos post-COVID-19 y un grupo control.

La espectroscopía de RMN es una técnica que permite analizar la composición química de tejidos mediante la impresión de picos de diferente radiofrecuencia e intensidad, los espectros obtenidos proporcionan evidencia detallada sobre los metabolitos y sus alteraciones. La técnica de volumetría por RMN, por su parte, utiliza imágenes tridimensionales con realce en T1 obtenidas por RM para segmentar y medir el volumen de distintas estructuras del cerebro, tanto corticales como subcorticales. Ambas técnicas se complementan al proporcionar información estructural y bioquímica, lo que permite una evaluación más completa para la caracterización del virus COVID-19 en pacientes pediátricos.

Se revisara el fenómeno de la Resonancia Magnética Nuclear desde una perspectiva clásica, para después hacer una descripción cuántica, se explicaran las condiciones para obtener el fenómeno de Resonancia Magnética, tiempos de relajación, ecuación de Bloch, la instrumentación del sistema de RMN, y finalmente se centra el trabajo en la técnica de espectroscopia y volumetría por Resonancia Magnética, describiendo el análisis y posprocesamiento de las imágenes y de los espectros entre los dos grupos mencionados. Terminado con una conclusión adecuada en base a los resultados obtenidos mediante las dos técnicas aplicadas.

Capítulo 2

Principios Básicos de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

2.1 Introducción

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), es el fenómeno físico donde núcleos atómicos con número impar de protones o neutrones absorben energía de radiofrecuencia en un campo magnético que fue descrito por Isidor Rabi (1938), quien ganó el Premio Nobel (1944) [1]. En 1946, E. Purcell y F. Bloch aplicaron esta resonancia en materia condensada, refinando técnicas con agua y cera de parafina. Ambos también fueron premiados con el Nobel de Física en 1952 por sus contribuciones en la resonancia magnética [1, 2].

El fenómeno de Resonancia Magnética se fundamenta en el momento angular intrínseco de los núcleos, asociado a un momento magnético por [3]:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} \quad (2.1)$$

Donde $\vec{I}$ es el momento angular del espín nuclear y γ es la constante giromagnética.

La relación giromagnética para el núcleo del átomo de hidrogeno es [2]:

$$\gamma = 2.675 \times 10^8 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1} \quad (2.2)$$

O puede denominarse como una "gamma-barra":

$$\gamma_{\text{barra}} = \frac{\gamma}{2\pi} = 42.58 \text{ MHz/T} \quad (2.3)$$

La magnitud del momento magnético está relacionada con la masa del núcleo a través de la constante giromagnética. Para electrones y protones la relación de sus masas es $\frac{m_p}{m_e} = 1836$. La relación entre las razones giromagnéticas

$$\frac{|\gamma_e|}{\gamma_p} = 658 \quad (2.4)$$

Esta diferencia explica por qué el momento magnético del electrón es mucho mayor que el del protón. En RMN se utiliza protones y no electrones, debido a que los electrones al tener menor masa y mayor γ , requiere de una frecuencia de precesión mucho más alta y presenta tiempos de relajación muy cortos, lo que complica su uso en imágenes médicas. La frecuencia de precesión generada por el campo magnético empleado está directamente relacionada con la constante giromagnética en RMN. Se utiliza el protón del átomo de hidrogeno ^1H debido a su alta abundancia en el cuerpo humano y su elevada constante giromagnética.

2.2 Descripción Clásica

A pesar de que la física clásica no puede explicar los fenómenos de la mecánica cuántica, puede servir como un punto de partida conocido para ilustrar la existencia del momento angular de espín. La física clásica proporciona una visión a gran escala de nuestro universo microscópico regida por las leyes de la mecánica cuántica.

Para una partícula con masa y velocidad, el momento lineal esta proporcionado por [3]:

$$\vec{p} = m\vec{v} \quad (2.5)$$

Desde una perspectiva conceptual, el momento puede interpretarse como la tendencia de un suceso, objeto a rastrear su desplazamiento. El momento solo se modifica ejerciéndole una fuerza externa, según la segunda Ley de Newton, dice que [2]:

$$\vec{F} = \left(\frac{d\vec{p}}{dt} \right) = m\vec{a} \quad (2.6)$$

Donde $\vec{a}$ es la aceleración. Si no existen fuerzas externas, la partícula carece de propiedades como la aceleración y por lo tanto, la velocidad y el momento lineal se mantendrán constantes.

Ahora imaginemos una partícula de masa que se desplaza con rapidez en una órbita circular de radio alrededor de un punto “O”. Este movimiento se representa con un vector angular de momento, el cual se establece como [3]:

$$\vec{l} = \vec{r} \times \vec{p} \quad (2.7)$$

Por lo tanto, el momento angular de la partícula circulante con respecto al centro es $mvr\hat{n}$, donde $\hat{n}$ se trata de un vector unitario ortogonal al plano en el que se encuentra la trayectoria circular. En este contexto, $\hat{n}$ se orienta según la dirección determinada por la regla de la mano derecha, en relación con el desplazamiento de la partícula. El momento angular solo puede modificarse si se ejerce un torque externo sobre el sistema, de forma análoga a como una fuerza influye en el movimiento rectilíneo. La fuerza de rotación o torca es [3]:

$$\vec{\tau} = \vec{r} \times \vec{F} = \vec{r} \times \left(\frac{d\vec{p}}{dt} \right) = \left(\frac{d\vec{l}}{dt} \right) \quad (2.8)$$

Supongamos ahora que la partícula giratoria es una carga q que se comporta como una espira de corriente, si T es el período de la órbita $T = \frac{2\pi r}{v}$, la cantidad de carga que transita por un punto específico, es decir, la intensidad de corriente:

$$I = \frac{q}{T} = \frac{qv}{2\pi r} \quad (2.9)$$

Según la física clásica, esta corriente produce un campo magnético, que se caracteriza mediante un momento dipolar magnético. Este momento magnético está asociado a la distribución de corriente, se expresa como [3]:

$$\bar{\mu} = I \cdot \bar{A} \quad (2.10)$$

En el caso de una partícula que posee una masa m y una carga q , la cual se desplaza con una velocidad constante describiendo una trayectoria circular alrededor de un punto fijo a una distancia representada por r , tendrá el siguiente momento magnético:

$$\bar{\mu} = \frac{qv}{2\pi r} \pi r^2 \hat{n} \quad (2.11)$$

Usando $\bar{l} = mvr\hat{n}$, se obtiene la siguiente ecuación entre el momento angular y el momento magnético:

$$\bar{\mu} = \frac{q}{2m} \bar{l} = \gamma \bar{l} \quad (2.12)$$

Donde se encuentra la constante clásica giromagnética. La relación (2.12) es efectiva para los siguientes casos: toda acción orbital y periódica, incluyendo el momento microscópico de partículas elementales [3]. En la otra sección se emplearan argumentos mecánico cuánticos de la ecuación (2.12)

Redactaremos las ecuaciones que detallan el movimiento de un momento magnético cuando esta un campo magnético estático. El torque que sufre una distribución de corriente cuando se encuentra presente de un campo magnético externo $\bar{B}_0$ se define como [3]:

$$\bar{\tau} = \bar{\mu} \times \bar{B}_0 \quad (2.13)$$

Combinando las ecuaciones (2.11), (2.12) y (2.13) tenemos:

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma(\vec{\mu} \times \vec{B}_0) \quad (2.14)$$

La ecuación diferencial en la ecuación (2.14) indica que las modificaciones son consecuencia de las variaciones en relación con el movimiento de precesión y es relevante para las aplicaciones de resonancia magnética, se presenta una de las estimaciones aproximadas de su solución a continuación [4].

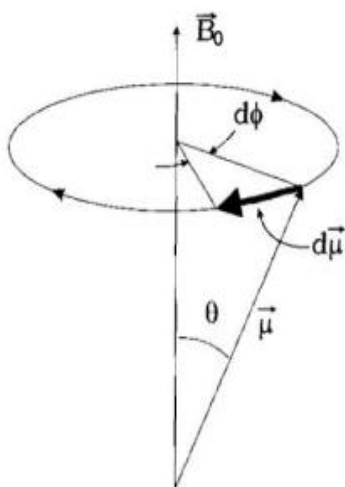


Figura 2.1. Precesión del espín de un protón en un campo magnético [3].

La magnitud puede mantenerse estable, pero la orientación esta fluctuando. La modificación de un cambio repentino en la dirección de un campo magnético puede interpretarse como una rotación hacia la izquierda en torno al vector $\vec{B}_0$, que representan el segundo término en el producto vectorial. La variación dt se orienta perpendicularmente al plano determinado por los vectores $\vec{\mu}$ y $\vec{B}_0$. La geometría de la Figura 2.1 muestra la siguiente ecuación:

$$|d\vec{\mu}| = \mu \sin\theta d\phi \quad (2.15)$$

En el otro caso,

$$|d\vec{\mu}| = \gamma |\vec{\mu} \times \vec{B}_0| dt = \gamma \mu B_0 \sin\theta dt \quad (2.16)$$

Comparando las ecuaciones (2.15) y (2.16) da $\gamma B_0 dt = d\phi$ con $B_0 = |\vec{B}_0|$, obteniendo de esta manera la fórmula de Larmor:

$$\omega = \frac{d\phi}{dt} = \gamma B_0 \quad (2.17)$$

Esta rotación ocurre alrededor de un eje instantáneo, definido por un giro en sentido horario con respecto al campo $\vec{B}_0$. Por lo tanto, la derivada temporal del ángulo de precesión se expresa como:

$$\frac{d\phi}{dt} = -\omega \quad (2.18)$$

La velocidad angular está dada por:

$$\vec{\omega} = -\omega \hat{z} \quad (2.19)$$

Si el tiempo es constante y el campo está dado a lo largo del eje z ($\vec{B}_0 = B_0 \hat{z}$), la solución de la ecuación (2.18) es (campo constante):

$$\phi = -\omega_0 t + \phi_0 \quad (2.20)$$

Donde ϕ_0 se define como el ángulo inicial. Otra vez, se percibe el signo menos; la ecuación (2.20) evidencia una inclinación constante hacia la izquierda durante la dirección del campo, se define la ecuación del Larmor donde el campo $\vec{B}_0$ es constante como [5]:

$$\omega_L(\text{campo constante}) = \omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.21)$$

Donde ω_0 recibe el nombre de frecuencia de Larmor.

La energía magnética asociada al momento magnético en un campo magnético externo es [3]:

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = \mu B_0 \cos \theta \quad (2.22)$$

Donde θ ángulo entre el campo magnético externo y el momento magnético

En la Ec. (2.22) indica que la energía magnética se reduce al mínimo cuando μ es paralelo con B_0 ($\theta = 0^\circ$) y es máxima cuando μ es antiparalela con B_0 ($\theta = 180^\circ$). Según la ecuación (2.22) el momento magnético convencional puede tomar cualquier dirección, con la energía oscilando entre $+\mu B_0$ y $-\mu B_0$. Así, la mecánica clásica puede generar una imagen, familiarizando la relación entre momento magnético, momento angular y la frecuencia de Larmor, pero se necesita de la mecánica cuántica para justificar la condición fundamental de la energía de resonancia y para adquirir datos acerca de la interacción entre las ondas electromagnéticas y espines nucleares. En la sección siguiente se presenta los fundamentos de la mecánica cuántica, de los cuales surge la condición de resonancia magnética [3].

2.3 Descripción mecánico cuántica

Analicemos ahora la misma situación, pero desde el marco formal de la mecánica cuántica. Como punto de partida, introducimos el concepto de momento angular total de un núcleo que se representara por el símbolo $\vec{I}$ y suele llamarse espín nuclear, se refiere a la suma de los espines de los núcleos más el momento angular orbital de estos. Al espín nuclear se le asocia un momento magnético nuclear que genera interacciones magnéticas con su entorno [4]. El cuadrado del momento angular total del núcleo tiene eigenvalores $\hbar^2 I(I + 1)$, donde el número cuántico asociado al espín es I . En el marco de la mecánica cuántica, la orientación del momento angular está definida por el número cuántico m , que

únicamente puede asumir un conjunto limitado de valores discretos respecto a una dirección particular en el espacio. Las matrices de las tres componentes del operador del espín en las cuales el operador del momento angular en la dirección z esta diagonalizado son [4]:

$$\langle I, m_I + 1 | \hat{I}_x + i\hat{I}_y | I, m_I \rangle = \sqrt{(I - m_I)(I + m_I + 1)} \quad (2.23)$$

$$\langle I, m_I - 1 | \hat{I}_x - i\hat{I}_y | I, m_I \rangle = \sqrt{(I + m_I)(I - m_I + 1)} \quad (2.24)$$

$$\langle I, m_I | \hat{I}_z | I, m_I \rangle = m_I \quad (2.25)$$

El número cuántico m_I de acuerdo a la mecánica cuántica tiene los valores $2I + 1$, dados por [4]:

$$m_I = I, I - 1, I - 2, \dots, -I \quad (2.26)$$

Consideremos un núcleo en el estado $|I, m_I\rangle$ bajo la influencia de un campo estático $\vec{B}_0$. La interacción de este núcleo con el campo puede representarse mediante el hamiltoniano $\hat{H}$, expresado de la siguiente manera [3]:

$$\hat{H}|I, m_I\rangle = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 |I, m_I\rangle \quad (2.27)$$

El momento magnético $\vec{\mu}$ es proporcional al momento angular de espín [3]:

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I} \quad (2.28)$$

La constante γ se la denomina constante giromagnética y es una característica particular de cada núcleo. De esta forma, el Hamiltoniano, puede escribirse como

$$\hat{H}|I, m_I\rangle = -\gamma \hbar \vec{I} \cdot \vec{B}_0 |I, m_I\rangle \quad (2.29)$$

Suponiendo que el campo magnético se encuentra a lo largo del eje z , entonces

$$\hat{H}_z |I, m_I\rangle = -\gamma \hbar \hat{I}_z B_0 |I, m_I\rangle \quad (2.30)$$

$$\langle I, m_I | \hat{I}_z | I, m_I \rangle = m_I \quad (2.31)$$

$$H_z = -\gamma \hbar B_0 m_I \quad (2.32)$$

Este Hamiltoniano tiene los autovalores (Energía Zeeman)

$$E = -\gamma \hbar B_0 m_I \quad (2.33)$$

Donde $\hbar = \left(\frac{h}{2\pi}\right)$. Para una partícula de espín $I = \frac{1}{2}$, $m_I = \pm \frac{1}{2}$ de tal forma que existen dos posibles niveles de energía $E_{\frac{1}{2}, \pm \frac{1}{2}} = \mp \frac{1}{2} \gamma \hbar B_0$ (Figura 2.2) y la diferencia de energía ΔE esta expresada por [3]:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \quad (2.34)$$

La frecuencia $\omega_0 = \gamma B_0$ se denomina frecuencia de Larmor y depende tanto de la razón giromagnética (constante propia de cada núcleo) y del campo magnético estático aplicado, esta frecuencia es la condición para que exista el fenómeno de resonancia magnética.

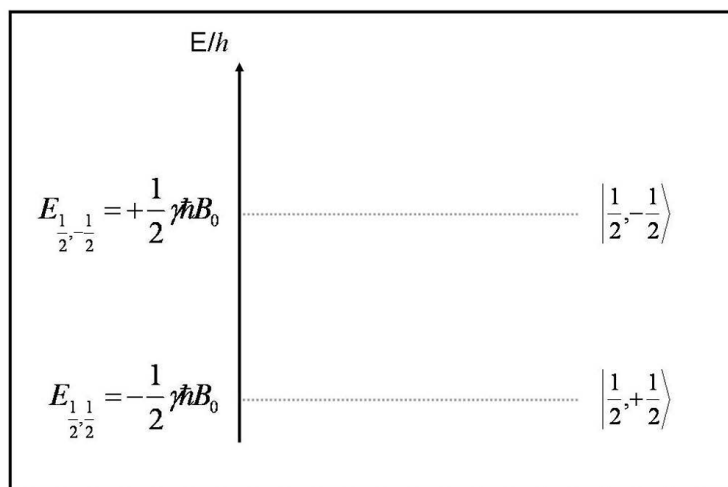


Figura 2.2. Niveles de energía posibles para $I = \frac{1}{2}$ en función de $\bar{B}_0$

En Resonancia Magnética Nuclear el campo de radiofrecuencia $\bar{B}_1(t)$ es un campo magnético oscilante que se aplica perpendicularmente al campo magnético estático principal $\bar{B}_0$. Su función es perturbar el sistema de espín, para promover transiciones entre los niveles de energía separados por la interacción Zeeman y para obtener la señal FID tras cesar la excitación.

La interacción entre el espín nuclear $\bar{I}$ y el campo magnético oscilante $\bar{B}_1$ llamado campo de radiofrecuencia presenta una estructura similar a la interacción de Zeeman con el campo magnético estático [9]

$$\hat{H}_{1I} = -\hbar\gamma\bar{I} \cdot \bar{B}_1 \quad (2.35)$$

$$\bar{B}_1(t) = B_1[\cos(\omega_{rf}t)\hat{x} + \sin(\omega_{rf}t)\hat{y}] \quad (2.36)$$

Explícitamente

$$\hat{H}_{1I} = -\hbar B_1 \gamma [\hat{I}_x \cos(\omega_{rf}t) + \hat{I}_y \sin(\omega_{rf}t)] \quad (2.37)$$

La dependencia temporal del Hamiltoniano de interacción puede eliminarse mediante una transformación de coordenadas desde el sistema estático (conocido como marco de laboratorio) hacia un sistema que gira a la frecuencia de la radiofrecuencia aplicada ω_{rf} . Esta transformación unitaria conduce al denominado marco giratorio, en el cual el observador rota con la misma frecuencia angular que el campo magnético circularmente polarizado que representa la parte efectiva del campo de radiofrecuencia. Bajo la condición de resonancia exacta, es decir, cuando la frecuencia de la RF coincide con la frecuencia de Larmor del espín nuclear ($\omega_{rf} = \omega_0$), el campo magnético estático $\bar{B}_0$ se cancela con el campo ficticio inducido por la rotación del sistema de referencia. Como consecuencia el hamiltoniano en el marco giratorio se reduce a [9]:

$$H'_{1I} = -\hbar\gamma\hat{I}_x B_1 \quad (2.38)$$

Donde H'_{1I} es el hamiltoniano que describe la interacción entre el sistema de espín y un pulso en el marco giratorio.

2.4 El fenómeno de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

En ausencia de un campo magnético, los espines nucleares se orientan aleatoriamente. Sin embargo, al introducir un campo magnético externo $\vec{B}_0$, los núcleos comienzan a organizarse según la orientación de sus espines en relación con dicho campo [7].

Consideremos un ejemplo de núcleos con número cuántico de espín $I = 1/2$, los cuales pueden adoptar únicamente dos orientaciones posibles: una alineada con el campo magnético externo y otra en dirección opuesta. Los núcleos cuyo espín se alinea con el campo magnético tendrán un nivel energético ligeramente menor que aquellos cuyo espín se orientan en sentido opuesto.

Hasta ahora, solo se ha observado la conducta de los espines nucleares individuales. No obstante, una muestra macroscópica incluye numerosos espines, que son distribuidos de manera aleatoria. La mínima variación en la energía entre los estados del espín, ocasiona una diferencia de energía en la población de estos estados. Esta disparidad en la población es posible determinarla empleando la ecuación de Boltzmann. Esta diferencia tan baja de población son los que nos interesan para generar el fenómeno de RMN [6]. La ecuación de Boltzmann que describe la distribución de poblaciones nucleares entre los niveles de energía permitidos en un campo magnético es:

$$\frac{N_{\downarrow}}{N_{\uparrow}} = e^{\Delta E/k_B T} \quad (2.39)$$

Donde $N_{\uparrow}$, $N_{\downarrow}$ son las poblaciones de los estados de menor y mayor energía, respectivamente. La diferencia energética entre los estados ΔE esta expresada en la Ec. (2.39). Esta diferencia nos permite hacer una aproximación exponencial para determinar la población excedente. Como en RMN usualmente $\Delta E \ll k_B T$, se puede usar la expansión de Taylor para la exponencial:

$$e^{\Delta E/k_B T} \approx 1 - \frac{\Delta E}{k_B T} \quad (2.40)$$

Por lo tanto la Ec. (2.39):

$$\frac{N_{\downarrow}}{N_{\uparrow}} \approx 1 - \frac{\Delta E}{k_B T} \quad (2.41)$$

El número total de núcleos será $N = N_{\uparrow} + N_{\downarrow}$

$$N_{\downarrow} \approx N_{\uparrow} \left(1 - \frac{\Delta E}{k_B T} \right) \quad (2.42)$$

$$N \approx N_{\uparrow} + N_{\uparrow} \left(1 - \frac{\Delta E}{k_B T} \right) \quad (2.43)$$

$$N \approx N_{\uparrow} \left(2 - \frac{\Delta E}{k_B T} \right) \quad (2.44)$$

$$N_{\uparrow} \approx \frac{N}{2 - \frac{\Delta E}{k_B T}} \approx \frac{N}{2} \left(1 + \frac{\Delta E}{2k_B T} \right) \quad (\text{por binomio para } x \ll 1) \quad (2.45)$$

Población excedente es:

$$\Delta N = N_{\uparrow} - N_{\downarrow} \approx \frac{N}{2} \left(1 + \frac{\Delta E}{2k_B T} \right) - \frac{N}{2} \left(1 - \frac{\Delta E}{2k_B T} \right) \approx \frac{N \Delta E}{2k_B T} \quad (2.46)$$

A temperatura ambiente y con un campo magnético de 1.5T, esta diferencia es aproximadamente 5 de cada millón de espines están en excesos, esta desigualdad poblacional es lo que origina la magnetización $\bar{M}$, y por lo tanto, la señal de RMN.

El momento magnético total neto, también conocido como magnetización, de una muestra macroscópica resulta de la suma de todos los momentos magnéticos a esa escala dividido entre el volumen de dicha muestra (Ec. (2.47)). Debido a que estos momentos se orientan de forma aleatoria, no hay una componente neta $\overline{M} = 0$ (Figura 2.3. (a)). Sin embargo, la diferencia en la población genera una componente neta alineada con el eje z después aplicar un campo B_0 (Figura 2.3. (b)) [7].

$$\overline{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^n \overline{\mu}_i \quad (2.47)$$

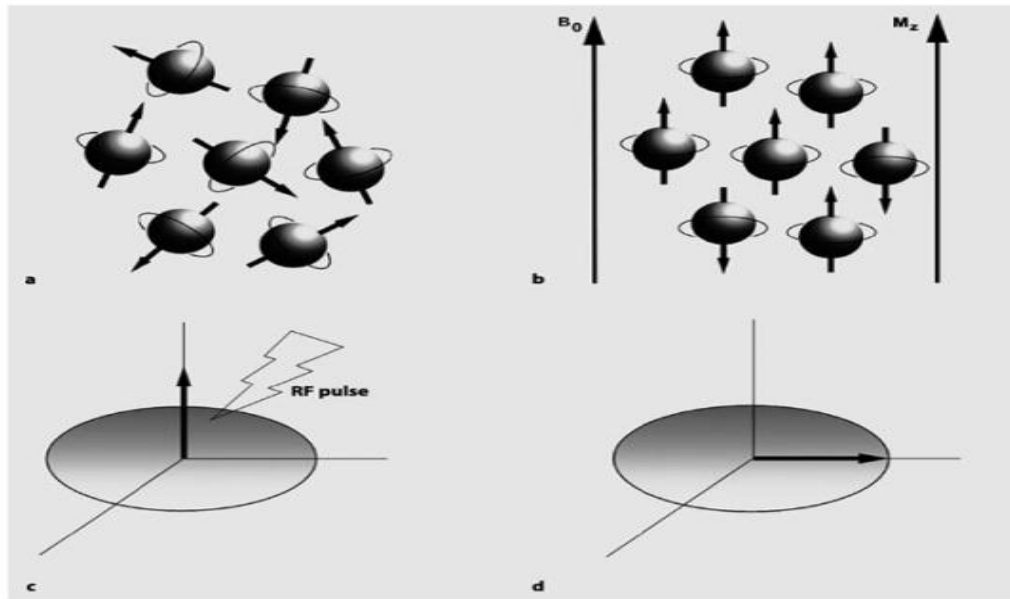


Figura 2.3. Sin campo magnético externo, los espines giran sobre sus ejes en dirección aleatoria (a). En presencia de un campo magnético, los espines se alinean en paralelo al campo magnético principal, y produce así magnetización en el eje z (b). Un pulso de RF (c) inclina el vector de magnetización exactamente 90° , y provocando una magnetización transversal $\overline{M}_{xy}$ (d). [3]

Inicialmente la magnetización longitudinal experimenta una torca desde el campo aplicado debido a un pulso de radiofrecuencia (Figura 2.3. (c)), lo que provoca una rotación hacia el plano transversal (Figura 2.3. (d)). Una vez

finalizado el pulso de radiofrecuencia, la magnetización queda influenciada únicamente por el campo magnético principal. La introducción de un campo de radiofrecuencia perpendicular produce dos efectos principales sobre los espines nucleares: primero, induce una distribución uniforme conforme se alinean hacia un ángulo de 90° , y segundo, establece un estado de coherencia de fase entre ellos. En otras palabras, el campo externo fuerza a los espines a sincronizar sus fases, lo que genera magnetización transversal coherente. Dicha magnetización transversal gira de manera sincronizada con la frecuencia de Larmor ($\omega_0 = \gamma B_0$), lo que da lugar a una fuerza electromotriz dentro de la bobina receptora que rodea la muestra. La magnitud de esta fuerza inducida está determinada por la ley de Faraday de inducción electromagnética. Después de la aplicación, la fuerza electromotriz inducida produce directamente la señal de resonancia magnética, conocida como decaimiento por inducción libre (FID, por sus siglas en inglés), Figura 2.4 [7].

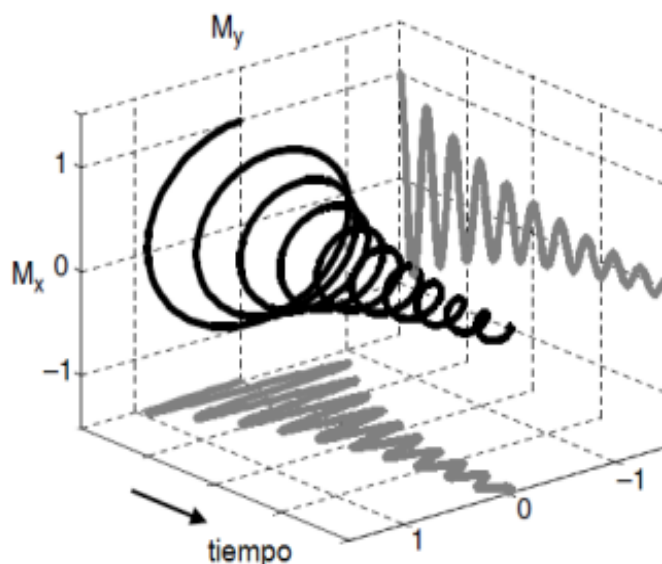


Figura 2.4. El FID de la magnetización de los espines tras un pulso de excitación [7]

2.5 Tiempos de relajación T_1 y T_2

Inmediatamente después de la excitación, la magnetización comienza a girar dentro del plano xy , fenómeno que se conoce como magnetización transversal. Esta componente transversal es la responsable del incremento en la señal observada en resonancia magnética, aunque dicha señal se desvanece con rapidez debido a la acción de dos mecanismos independientes que reducen la magnetización transversal. Estos mecanismos permiten que el sistema retorne al estado de menor energía previo a la excitación: la interacción espín-red y la interacción espín-espín. Tales procesos son los que origina los tiempos de relajación conocidos como T_1 y T_2 , respectivamente [3].

2.5.1 Tiempo de relajación longitudinal T_1 (espín-red)

La magnetización transversal va disminuyendo de forma progresiva mientras los momentos magnéticos tienden a realinearse poco a poco con el eje del campo magnético principal $\bar{B}_0$. Durante esta etapa, la magnetización transversal se mantiene dentro del plano correspondiente, lo que implica que la proyección del vector de magnetización en dicho plano se reduce gradualmente, lo cual conlleva a una pérdida paulatina de la señal de resonancia magnética. Al mismo tiempo que se atenúa la magnetización transversal, la componente longitudinal comienza a restaurarse de manera lenta y continua. Este fenómeno se conoce como relajación longitudinal T_1 [3].

Para volver a su estado fundamental, el núcleo debe liberar el exceso de energía al entorno, específicamente a la red, motivo por el cual este proceso se denomina relajación espín-red. El tiempo requerido para esta recuperación depende tanto de la intensidad del campo magnético externo como del rango del movimiento molecular, en particular el movimiento browniano.

En los tejidos biológicos, los tiempos de relajación pueden oscilar entre medio segundo y varios segundos [2].

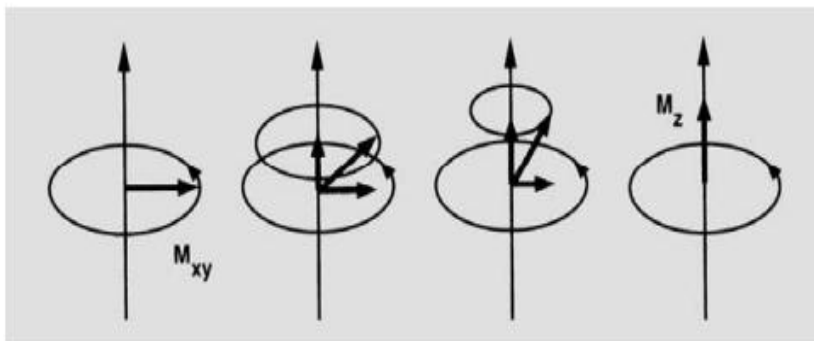


Figura 2.5. Relajación T_1 . El decaimiento de la magnetización y la reorientación de la magnetización a lo largo del eje z requieren de un intercambio de energía [2].

La constante que caracteriza la interacción entre los protones y la red indica que la velocidad de variación de la magnetización longitudinal $d\bar{M}_z(t)/dt$, guarda una relación proporcional con la diferencia entre $\bar{M}_0 - \bar{M}_z$. Esta constante de proporcionalidad se determina de manera empírica y corresponde al inverso del tiempo característico asociado a la tasa de recuperación. Por lo tanto, se expresa en la siguiente ecuación [3]:

$$\frac{d\bar{M}_z(t)}{dt} = \frac{1}{T_1}(\bar{M}_0 - \bar{M}_z) \quad (2.48)$$

Tejido	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Sustancia gris	950	100
Sustancia blanca	600	80
Músculo	900	50
Fluido cerebroespinal	4500	2200
Grasa	250	60
Músculo	1200	200-200

Tabla 2.1: Tiempos T_1 y T_2 para la componente del hidrogeno en diferentes tejidos del cuerpo humano a $B_0 = 1.5 \text{ T}$ y 37°C [3].

El parámetro T_1 corresponde al tiempo experimental de relajación espín-red. Su valor varía desde fracciones de milisegundo hasta varios miles de milisegundos en protones dentro del tejido humano, dependiendo de la intensidad del campo magnético $\bar{B}_0$ considerado. Los valores característicos para distintos tipos de tejidos se presentan en la Tabla 2.1. En términos generales, T_1 es más eficiente a frecuencias bajas dentro del rango de campos magnéticos utilizados en aplicaciones clínicas.

La solución de la ecuación (2.48) es:

$$\bar{M}_z(t) = \bar{M}_z(0)e^{-t/T_1} + \bar{M}_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.49)$$

Una vez aplicando un pulso de radiofrecuencia, se produce la magnetización longitudinal que presenta una forma exponencial, proporcionando la progresión desde el valor inicial $\bar{M}_z(0)$, hasta el valor de equilibrio, $\bar{M}_0$ (Figura 2.6: (a)).

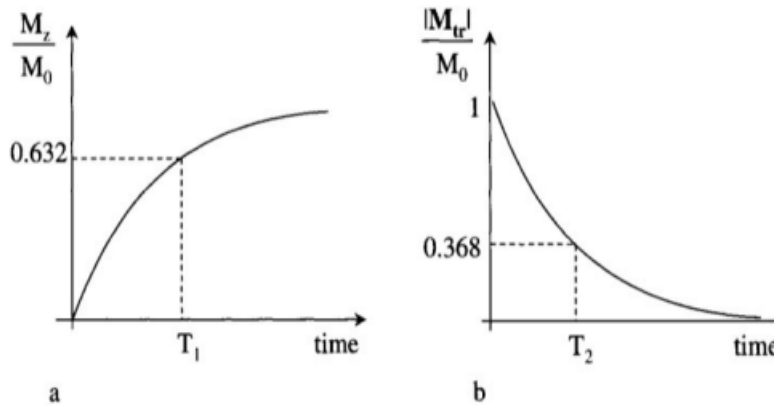


Figura 2.6. (a) Recuperación de la magnetización $\bar{M}_z$ tras la aplicación de un pulso de 90° ; (b) disminución de la magnetización $\bar{M}_{xy}$ posterior a un pulso de 90° [8].

Si el tiempo ocurrido a partir del pulso inicial es igual a T_1 , $\bar{M}_z(t)/\bar{M}_z(0)$ será igual a $1 - e^{-1} = 1 - 0,37 = 0,63$, lo que equivale a afirmar que el tiempo que tomara a la magnetización en volver a tener el 63% de su valor original [3, 7].

2.5.2 Tiempo de relajación transversal T_2 (espín- espín)

Tras la excitación, algunos espines efectuaran una precesión sincrónica. Se considera que estos espines están en una fase de 0° . Este estado es llamado coherencia de fase [6].

La reducción de la magnetización total refleja que los espines están sometidos a campos magnéticos locales, los cuales resultan de la interacción entre el campo externo aplicado y los campos inducidos por los átomos cercanos. Estas variaciones en los campos locales provocan diferencias en las frecuencias de precesión de los espines, lo que lleva a una pérdida progresiva de sincronía entre ellos. Como consecuencia, el vector de magnetización neta disminuye con el tiempo (**Figura 2.7**). La magnetización transversal global se obtiene a partir de la suma vectorial de todas las componentes transversales individuales [6].

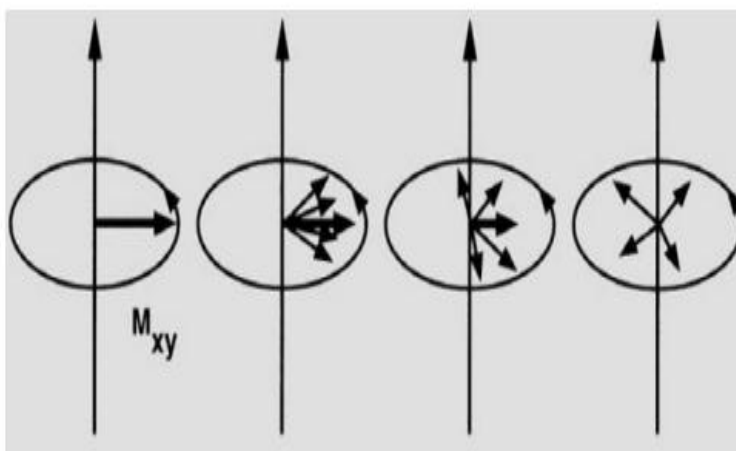


Figura 2.7. Los espines gradualmente pierden su coherencia de fase, lo que genera una reducción de la magnetización transversal sin que ocurra una disipación de energía [2].

La disminución global de la magnetización transversal permite caracterizar otro parámetro experimental: el tiempo de relajación T_2 , conocido como relajación

espín-espín. La ecuación diferencial correspondiente incluye un término que representa la tasa de decaimiento [3].

$$\frac{d\overline{M}_{xy}}{dt} = \gamma \overline{M}_{xy} \times \overline{B}_{ext} - \frac{1}{T_2} \overline{M}_{xy} \quad (2.50)$$

El último término añadido lleva el decaimiento exponencial de cualquier valor. Esto se observa con mayor claridad en el sistema de referencia inercial, donde la ecuación diferencial adopta una forma estándar que describe la tasa de decaimiento [3].

$$\left(\frac{d\overline{M}_{xy}}{dt} \right) = -\frac{1}{T_2} \overline{M}_{xy} \quad (\text{Sistema inercial}) \quad (2.51)$$

Con la solución

$$\overline{M}_{xy}(t) = \overline{M}_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (\text{Sistema inercial}) \quad (2.52)$$

La ecuación (2.48) describe como disminuye exponencialmente la magnitud de $\overline{M}_{xy} \equiv |\overline{M}_{xy}|$, que corresponde a la magnetización transversal, tanto en el marco de referencia del laboratorio como en un sistema inercial. Este comportamiento se explica porque las interacciones entre espines generan un desfase colectivo sin que ocurra pérdida de energía, sumándose al acoplamiento entre los espines y la red, lo cual da lugar a ciertos efectos característicos que hacen que la ecuación (2.50) este asociada a una tasa de relajación más alta que la ecuación (2.48). Las tasas de relajación se definen mediante las siguientes ecuaciones [3]:

$$R_1 \equiv 1/T_1 \quad \text{y} \quad R_2 \equiv 1/T_2 \quad (2.53)$$

Luego

$$R_2 > R_1 \quad \text{o} \quad T_2 > T_1 \quad (2.54)$$

El parámetro de relajación para protones y la mayoría de los tejidos humanos se encuentra en el rango de decimas de milisegundos. Este valor se mantiene relativamente constante dentro del rango de interés para un tejido específico.

Los tiempos de relajación T_2 son significativamente más cortos en sólidos, en el orden de microsegundos, y considerablemente más largos en líquidos [2, 3].

2.5.3 Tiempos T_2^* y T_2'

La magnetización experimenta una pérdida adicional de fase debido a las inhomogeneidades del campo externo, lo que provoca una reducción en su valor inicial M_{xy} . En algunos casos, esta disminución puede describirse mediante un tiempo de decaimiento diferente. La tasa total de relajación, denotada como R_2^* , corresponde a la suma de las tasas de relajación externa e interna [3].

$$R_2^* = R_2 + R_2' \quad (2.55)$$

En términos de un tiempo de relajación total $T_2^* \equiv 1/R_2^*$, [3]

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.56)$$

La disminución de magnetización transversal debido a T_2' es recuperable. Puesto que las consecuencias de T_2' dominan el despliegue presentado en la Figura 2.8, se puede utilizar un pulso extra para refasar los espines, una inversión del desfase causado por las variaciones causado por el campo externo. Es posible restaurar la fase inicial que corresponde a valor inicial de $\bar{M}_{xy}$ referido como la creación de un eco [2].

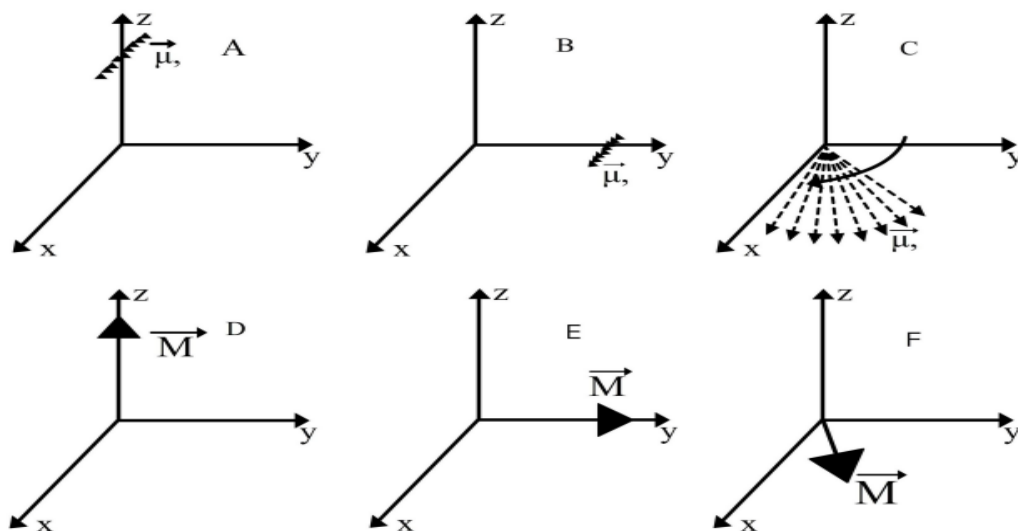


Figura 2.8. La imagen A representa un conjunto de espines alineados a 90° en el plano transversal, de modo que todos coinciden a lo largo del eje y en el mismo instante de tiempo, como se observa en la figura B. Posteriormente, la precesión de los espines individuales en el plano x-y continúa de inmediato (figura C). En este análisis, la recuperación de la magnetización longitudinal se omite, ya que el enfoque está en los efectos de desfase de la magnetización transversal. Las imágenes D, E y F ilustran el mismo proceso desde la perspectiva de la magnetización neta, que disminuye en magnitud a medida que los espines se dispersan durante la precesión [3].

2.6 Ecuación de Bloch

Dado que el enfoque clásico, que considera el movimiento libre de los momentos magnéticos, resulta insuficiente para explicar de diversos fenómenos relacionados con las fluctuaciones magnéticas durante las interacciones nucleares, en 1946 el físico F. Bloch formuló un conjunto de ecuaciones que permiten describir estos procesos. Dichas ecuaciones se convirtieron en una base esencial para el desarrollo de modelos aplicados para la obtención de imágenes y de espectros de resonancia magnética [1, 3].

Como se explicó en la sección 2.2, al aplicar el campo magnético externo, el momento magnético sufre una torca, la cual se define como la derivada temporal del momento angular, de acuerdo con las ecuaciones (2.8) y (2.17). Partiendo del concepto de magnetización, que representa el momento magnético total neto, esta puede interpretarse como la suma de todos los momentos magnéticos individuales en una muestra macroscópica dividido entre el volumen Ec. (2.47) [3].

Por lo tanto, la ecuación de movimiento de un momento magnético puede generalizarse para describir la magnetización total de la siguiente manera [3]:

$$\frac{d\bar{M}(t)}{dt} = \gamma \bar{M}(t) \times \bar{B}_{\text{ext}}(t) \quad (2.57)$$

Esta fórmula representa una versión sencilla de la ecuación de Bloch. El principio de Bloch establece un modelo que describe la relajación de la magnetización nuclear en una muestra después de aplicar un pulso de radiofrecuencia. Según este modelo, el estado de equilibrio se alcanza a través de dos procesos distintos que regulan su dinámica: perturbaciones térmicas y las interacciones internuclear. Las perturbaciones térmicas provocan la relajación de la magnetización longitudinal hacia su estado de equilibrio, donde los espines tienen la mínima energía. Por otro lado, la interacción entre núcleos causa el decaimiento de la magnetización transversal [7].

Las ecuaciones diferenciales 2.47 y 2.49, que describen la magnetización en presencia de un campo magnético e incluyen términos de relajación, pueden combinarse en una sola ecuación [3]:

$$\frac{d\bar{M}}{dt} = \gamma \bar{M}_{xy} \times \bar{B}_{\text{ext}} + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{z} - \frac{1}{T_2} \bar{M}_{xy} \quad (2.58)$$

Esta fórmula conocida como ecuación de Bloch, explica el proceso mediante el cual el sistema regresa a su estado de equilibrio después del pulso radiofrecuencia, integrando los términos de relajación, pero solo bajo la condición de se mantenga un campo magnético en la dirección del eje z. De acuerdo con la expresión (2.58), la evolución de la magnetización transversal dentro del sistema de coordenadas del laboratorio se describe a través de las ecuaciones [3]:

$$\frac{dM_x}{dt} = \frac{-M_x}{T_2} + \gamma M_y B_0 \quad (2.59)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\gamma M_x B_0 - \frac{M_y}{T_2} \quad (2.60)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (2.61)$$

Teniendo en cuenta $\omega_0 = \gamma B_0$, el conjunto de soluciones para las ecuaciones (2.59), (2.60) y (2.61) es

$$M_x(t) = e^{-\frac{t}{T_2}} (M_x(0) \cos \omega_0 t + M_y(0) \sin \omega_0 t) \quad (2.62)$$

$$M_y(t) = e^{-\frac{t}{T_2}} (M_y(0) \cos \omega_0 t - M_x(0) \sin \omega_0 t) \quad (2.63)$$

$$M_z(t) = M_z(0) e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (2.64)$$

La solución en su estado de equilibrio o estable se halla con el límite asintótico para las ecuaciones (2.62), (2.63) y (2.64). En este límite, los términos exponenciales desaparecen, lo que permite obtener la solución correspondiente al estado estacionario [3].

$$M_x(\infty) = M_y(\infty) = 0 \quad M_z(\infty) = M_0 \quad (2.69)$$

El tiempo influye en la solución general de las componentes transversales descritas en las ecuaciones (2.62) y (2.63), las cuales exhiben términos sinusoidales modificados por un factor de decaimiento. Las oscilaciones sinusoidales representan el movimiento de precesión, mientras que el efecto de la relajación transversal da lugar al factor de amortiguamiento. La magnitud $\bar{M}$ no permanece constante: su componente longitudinal varía desde el valor inicial hasta alcanzar el equilibrio M_0 , mientras que la componente transversal gira en sentido horario y disminuye progresivamente en magnitud [7].

Capítulo 3

Instrumentación

3.1 Equipo principal de RMN

El equipo principal está conformado por tres elementos clave: el imán, fundamental para inducir el magnetismo en los tejidos del paciente; antenas de radiofrecuencia, que altera el campo magnético estático y produce la señal utilizada para generar la imagen; y antenas de gradientes, que desempeñan un papel crucial en la selección del plano de corte y la localización de la señal [2].

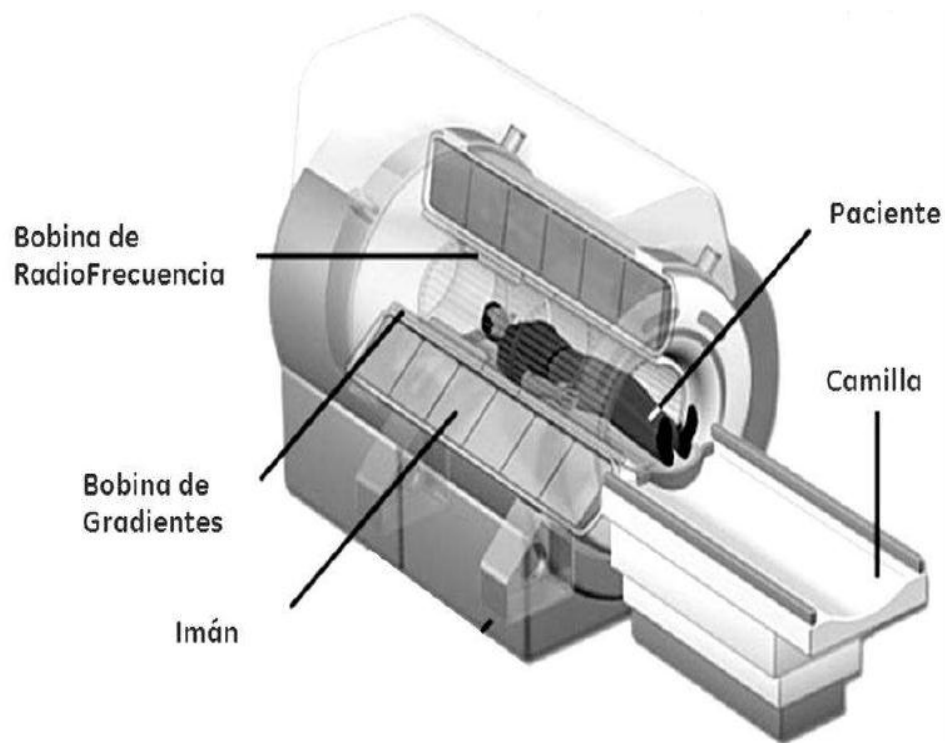


Figura 3.1. Diagrama de un equipo de RMN.

3.1.1 Imán

El imán es el encargado de generar el campo magnético externo y es donde se coloca al paciente para realizar la exploración. Las características principales que distinguen los diferentes equipos de resonancia magnética son la intensidad del campo magnético y su homogeneidad [1,51].

La intensidad del campo magnético es el principal factor que influye en el contraste de la imagen de resonancia magnética, ya que afecta el intercambio de energía entre los protones y su entorno. Los tipos de relajación longitudinal T_1 de los tejidos varían según la fuerza del campo magnético: a menor intensidad, T_1 es más corto, mientras que a mayor intensidad, T_1 es más largo, lo que influyen en la relación señal-ruido. La homogeneidad del campo magnético en el centro del imán, no es absoluta, parámetro que incide también en la relación señal-ruido.

3.1.2 Antenas de Gradientes

Las bobinas o antenas de gradientes son dispositivos ubicados de forma concéntrica alrededor del imán. El sistema de gradientes está compuesto por seis electroimanes cilíndricos, organizados en pares para cada uno de los tres ejes espaciales (Figura 3. 2. (d), (e) y (f)). Cuando se activa la antena de gradiente una corriente eléctrica comienza a circular a través de un conjunto de espiras. La corriente fluyendo en sentidos opuestos; en una dirección, la corriente refuerza la intensidad del campo magnético, mientras que en la otra la reduce. De esta manera, se genera un gradiente lineal en la intensidad del campo magnético en una dirección específica, dependiendo de qué bobina se active en el eje correspondiente (Figura 3. 2. (a), (c) y (d)).

Estas pequeñas variaciones en el campo permiten localizar la señal de resonancia magnética. Se realiza la codificación espacial de la señal mediante la selección de corte (G_z) que determina el grosor de la sección de tejido que debe ser excitada por la radiofrecuencia, luego el gradiente de codificación de frecuencia (G_x) se implementa de forma perpendicular al gradiente de selección de corte, actuando sobre las bobinas receptoras y durante la generación del eco. Su propósito es asignar distintas frecuencias de resonancia a los protones a lo largo del eje x y también se aplica en el tercer eje perpendicular la antena de codificación de fase (G_y) después de la selección de corte y antenas de la lectura de frecuencia. Introduce una variación lineal en la fase de los protones a lo largo del imán y se activa tras la fase de excitación [1,51].

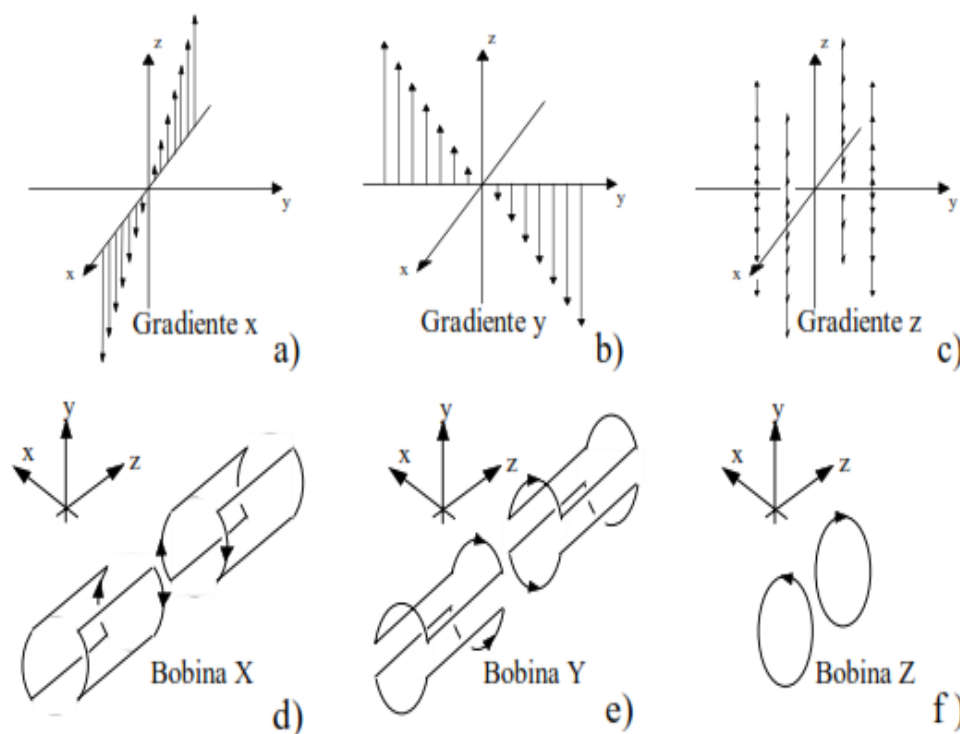


Figura 3. 2. Sistema de gradientes en un equipo de RMN.

3.1.3 Antenas de Radiofrecuencia

En los sistemas de resonancia magnética, las antenas de radiofrecuencia o también llamadas bobinas de radiofrecuencia son componentes clave para la excitación como para la detección de la señal nuclear. Estas antenas generan y captan campos electromagnéticos oscilantes en el rango de radiofrecuencia 10-200 MHz, cuya frecuencia se ajusta a la frecuencia de Larmor. En la fase de excitación las antenas generan un pulso de RF perpendicular al campo $\vec{B}_0$, creando un campo $\vec{B}_1$ que rota el vector de magnetización $\vec{M}$, y cuando se deja de dar el pulso las antenas detectan la señal FID.

Capítulo 4

Espectroscopía de Resonancia Magnética (ERM)

4.1 Introducción

La espectroscopía de RM es una técnica que reconoce moléculas y puede especificar características biofísicas, tiene numerosas aplicaciones en la clínica y en la biomedicina. Al igual que su aplicación en química, la ERM permite el descubrimiento de moléculas diminutas en el interior y el exterior de la célula [12]. De hecho, después de la introducción de la ERM en química en la década de 1950, se necesitaron décadas para que esta técnica finalmente se utilizara en clínica, en parte porque la espectroscopia no produjo "imágenes", pero resultó en "gráficos" llamados "espectros" [13]. El producto de la ERM es una impresión de picos de diferente radiofrecuencia e intensidad, registrando moléculas que poseen la propiedad intrínseca de la técnica RM, espines nucleares, frecuencias de resonancia únicas, acoplamientos de espín, y propiedades de relajación. Muchos eventos neuroquímicos clásicos son fácilmente documentados en el cerebro humano en vivo a través de esta técnica [14].

Los espectros obtenidos proporcionan evidencia detallada sobre los metabolitos y sus alteraciones. Los espectros se pueden obtener de varios núcleos en el cuerpo, como 1-Hidrógeno, 31-Fósforo, 19-Flúor, etc. Por lo general, el 1-Hidrógeno es el núcleo más utilizado por su alta sensibilidad, la adecuada accesibilidad, y la abundante existencia de hidrógeno en un gran número de metabolitos.

4.2 Principios básicos de la Espectroscopía de RM

Un procedimiento de ERM comienza con la obtención de imágenes de resonancia magnética con el fin de utilizarlas como guía para indicar la región del tejido donde se necesita evaluar el espectro. La técnica principal para localizar la señal ERM es la espectroscopía de un solo voxel (Single Voxel Spectroscopy, SVS), en el cual se selecciona un único volumen dentro de una región anatómica específica para adquirir el espectro [12]. Esta espectroscopia de un solo voxel fue descrita por primera vez por Brown et al en 1982 [16] y desarrollado posteriormente por Maudsley et al en 1983 [16]. En ERM la señal del agua obtenida en los espectros se ubica en torno a 4.7 ppm y es más grande que la señal de los metabolitos por su mayor abundancia, técnicas como la supresión de agua selectiva por desplazamiento químico o supresión de agua mejorada a través de efectos T_1 se aplican rutinariamente para suprimir la señal del agua [12].

4.2.1 Desplazamiento químico (*Chemical Shift* en inglés)

Se refiere a la variación en la frecuencia de los componentes del espectro obtenido en resonancia magnética, en relación con la frecuencia central de la resonancia del protón en el campo magnético $\bar{B}_0$. Este fenómeno se representa mediante distintos picos alineados a lo largo del eje x (Figura 4.1) [19].

La posición de cada señal en el espectro indica el desplazamiento químico de la molécula observada, expresado en partes por millón (ppm). La cantidad de cada metabolito presente se determina a partir del área bajo su respectiva señal, y su proporción relativa se estima al comparar dicha área con la del pico de la creatina, que se emplea como estándar por su consistencia en el tejido cerebral [19].

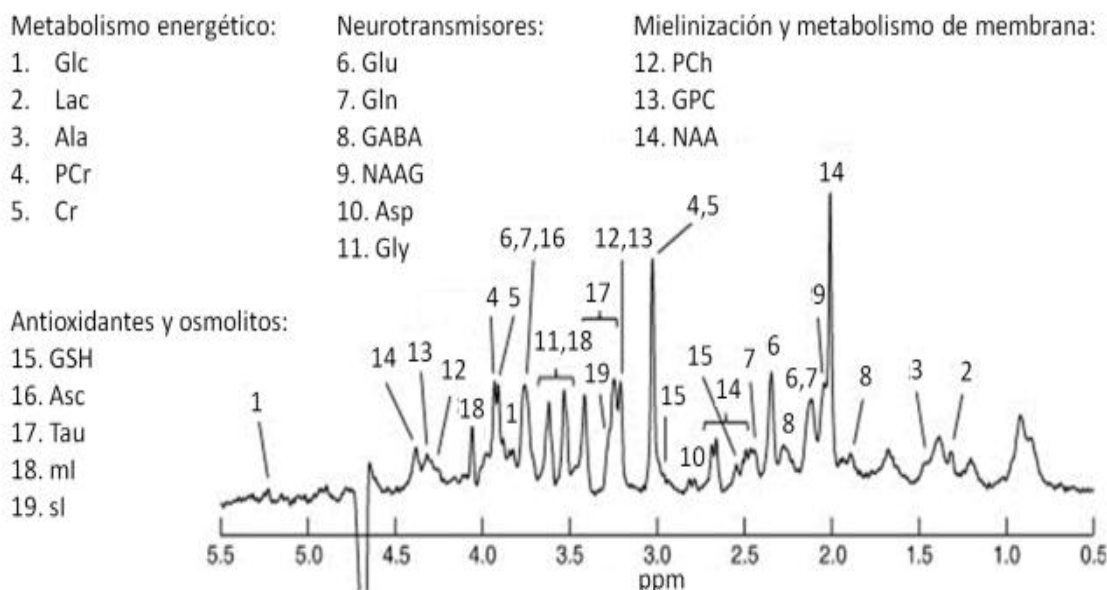


Figura 4.1. Representación del espectro basado en el desplazamiento químico de los principales metabolitos identificables en un cerebro humano sano [19].

4.2.2 Señal espectral en ERM y dinámica de relajación

En espectroscopia por resonancia magnética, la señal se origina a partir de los vectores de magnetización transversal que precesan en el plano xy tras la excitación por un pulso de radiofrecuencia. En un espectro, el eje horizontal representa la frecuencia de precesión (frecuencia temporal), mientras que el eje vertical indica la amplitud de la señal, proporcional a la cantidad relativa de núcleos resonantes [20].

La señal de un metabolito no aparece en una frecuencia única, sino que está distribuida en un rango estrecho de frecuencias. Esta dispersión espectral se debe principalmente a dos factores: la relajación transversal T_2 y la inhomogeneidades del campo magnético $\bar{B}_0$ dentro del vóxel. El decaimiento de la magnetización transversal durante la adquisición causa un ensanchamiento del pico espectral.

Cada núcleo observado en el espectro posee valores específicos de tiempo de relajación longitudinal T_1 y transversal T_2 , determinados por su entorno molecular.

Aunque los mecanismos físicos de relajación son análogos a los del agua, factores intramoleculares adicionales también influyen. El valor de T_1 alcanza su mínimo cuando la frecuencia de rotación molecular coincide con la frecuencia de Larmor, maximizando las transiciones de espín inducidas por campos magnéticos fluctuantes locales. A su vez, T_2 se ve más afectado que T_1 por desfases estáticos, que surgen de moléculas con movimientos muy lentos, reduciendo más significativamente su valor efectivo. En consecuencias en medios biológicos, $T_2 < T_1$ de forma sistemática. Estas propiedades dinámicas influyen directamente en la intensidad y forma de los picos espectrales [18, 20].

4.3 Espectroscopía de un solo vóxel (SVS) mediante la secuencia PRESS

La espectroscopía por resonancia magnética (ERM) de un solo vóxel (Single Voxel Spectroscopy, SVS) es una técnica no invasiva ampliamente utilizada para el análisis cuantitativo y cualitativo de metabolitos cerebrales in vivo. La secuencia PRESS (Point RESolved Spectroscopy) constituye uno de los métodos más robustos y estandarizados para la localización espacial en ERM, particularmente en estudios clínicos y de investigación neurológica. PRESS se basa en una combinación secuencial de tres pulsos de radiofrecuencia (RF): un pulso de 90° seguido de dos pulsos de 180° , cada uno acompañado de gradientes de selección ortogonales que delimitan el volumen de interés (VOI). Esta configuración permite una excitación tridimensional precisa, seleccionando un único vóxel del tejido cerebral en el que se adquirirá la señal espectroscópica.

El enfoque PRESS se caracteriza por una mayor eficiencia en la señal debido al uso de pulsos de inversión (180°), lo que proporciona una mejor relación

señal/ruido (SNR) en comparación con otras técnicas como STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode). Sin embargo, su tiempo de eco (TE) más largo puede limitar la detección de metabolitos con tiempos de relajación T2 cortos.

A pesar de esta limitación, PRESS sigue siendo preferido en aplicaciones clínicas debido a su alta robustez, facilidad de implementación y fidelidad en la cuantificación de metabolitos como N-acetil aspartato (NAA), colina (Cho) y creatina (Cr). La precisión de PRESS depende de una cuidadosa colocación del vóxel, evitando regiones que contengan grasa, líquido cefalorraquídeo o artefactos de susceptibilidad magnética. Adicionalmente, la supresión de agua (water suppression) mediante técnicas como CHESS (CHEmical Shift Selective) es fundamental para optimizar la visibilidad de los metabolitos de interés. En conjunto, la espectroscopía SVS con PRESS constituye una herramienta esencial para la evaluación metabólica de patologías neurológicas, como tumores cerebrales, epilepsia, enfermedades desmielinizantes y trastornos neurodegenerativos, brindando información bioquímica complementaria a la imagen estructural convencional.

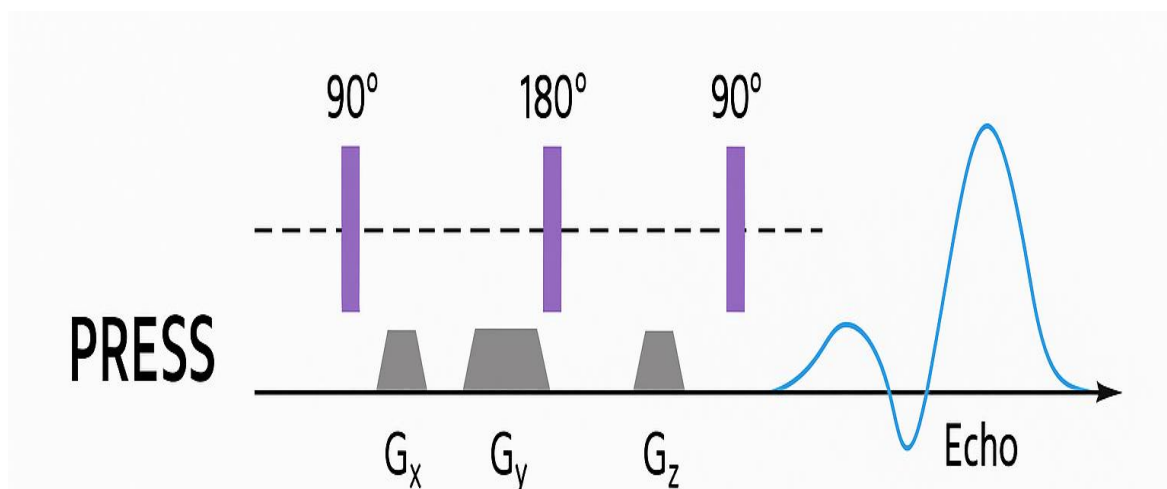


Figura 4.2. Secuencia PRESS utilizada en espectroscopía por RM para localizar un vóxel. Involucra tres pulsos selectivos (90° - 180° - 180°) aplicados junto con gradientes (G_x , G_y , G_z), generando una señal de eco localizada.

4.4 Elección del tiempo de eco

La variación del parámetro más importante, el tiempo de eco (TE), influye en la ponderación T2 de la secuencia ERM y, a menudo, se utiliza para confirmar la asignación de picos en el espectro.

Tiempo de eco (TE)	Metabolitos
30~60 ms	Lípidos (Lip) Lactato (Lac) Alanina (Ala) Macromoléculas (MM) N-acetil aspartato (NAA) Glutamina (Gln) Glutamato (Glu) GABA Creatina (Cr) Colina (Cho) Taurina (Tau) Glucosa (Glc) Myo-inositol (m-Ins)
130~270 ms	Lípidos (Lip) Lactato (Lac) N-acetil aspartato (NAA) Creatina (Cr) Colina (Cho) Scyllo-inositol (s-Ins) Glicina (Gly)

Tabla 4.1. TE en ERM para la localización de metabolitos [7, 21, 22, 23 ,25].

4.5 Física de la Espectroscopia por Resonancia Magnética

4.5.1 Interacción de Espín

Desde el punto de vista de la mecánica cuántica, los espines nucleares interactúan entre sí y con campos magnéticos externos, por lo tanto, el hamiltoniano nuclear comprende términos debido a la interacción entre los espines nucleares y el campo magnético externo, y términos internos debido a interacciones internas entre espines nucleares. Estas interacciones internas incluyen blindaje químico, dipolo-dipolo, acoplamiento en J, rotación de espín y acoplamientos cuadripolares.

En RMN, las interacciones externas son mucho mayores que las internas, estas interacciones internas son consideradas como perturbaciones. En espectroscopía de RMN estas interacciones internas son de importancia para la obtención de un espectro.

El hamiltoniano de RMN efectivo se puede escribir como [30]

$$\hat{H}(RMN) = \hat{H}_{ext} + \hat{H}_{int} = (\hat{H}_{0I} + \hat{H}_{1I}) + (\hat{H}_{CS} + \hat{H}_D + \hat{H}_J + \hat{H}_Q) \quad (4.1)$$

El hamiltoniano $\hat{H}_{0I}$ es el acoplamiento del momento angular total del núcleo $\bar{I}$ al campo externo longitudinal estático $\bar{B}_0$, y $\hat{H}_{1I}$ es el hamiltoniano del acoplamiento del momento angular total del núcleo $\bar{I}$ al campo magnético transversal $\bar{B}_1$ generado por la bobina de radiofrecuencia, $\hat{H}_{CS}$ describe el apantallamiento electrónico de los núcleos, conocido como desplazamiento químico, $\hat{H}_Q$ describe el acoplamiento entre los espines nucleares con momentos cuadripolares ($I > 1/2$) y los gradientes del campo eléctrico, $\hat{H}_D$ corresponde a la interacción dipolar entre espines, mientras que $\hat{H}_J$ representa la interacción indirecta entre núcleos a través de los núcleos electrónicos.

4.5.2 Interacción Zeeman

Como se definió previamente la interacción entre el espín y el campo magnético externo se expresa como:

$$\hat{H}_{0I} = -\hbar\gamma\vec{I} \cdot \vec{B}_0 \quad (\text{véase la Ec. 2.39})$$

4.5.3 Irradiación por un pulso de radiofrecuencia

En Resonancia Magnética Nuclear el campo de radiofrecuencia $\vec{B}_1(t)$ es un campo magnético oscilante que se aplica perpendicularmente al campo magnético estático principal $\vec{B}_0$. Su función es perturbar el sistema de espín, para promover transiciones entre los niveles de energía separados por la interacción Zeeman y para obtener la señal FID tras cesar la excitación.

La interacción entre el espín nuclear $\vec{I}$ y el campo magnético oscilante $\vec{B}_1$ llamado campo de radiofrecuencia presenta una estructura similar a la interacción de Zeeman con el campo magnético estático [9].

$$\hat{H}_{1I} = -\hbar\gamma\vec{I} \cdot \vec{B}_1 \quad (4.2)$$

$$\vec{B}_1(t) = B_1[\cos(\omega_{\text{rf}}t)\hat{x} + \sin(\omega_{\text{rf}}t)\hat{y}] \quad (4.3)$$

Explícitamente

$$\hat{H}_{1I} = -\hbar B_1 \gamma [\hat{I}_x \cos(\omega_{\text{rf}}t) + \hat{I}_y \sin(\omega_{\text{rf}}t)] \quad (4.4)$$

La dependencia temporal del Hamiltoniano de interacción puede eliminarse mediante una transformación de coordenadas desde el sistema estático (conocido como marco de laboratorio) hacia un sistema que gira a la frecuencia de la radiofrecuencia aplicada ω_{rf} .

Esta transformación unitaria conduce al denominado marco giratorio, en el cual el observador rota con la misma frecuencia angular que el campo magnético circularmente polarizado que representa la parte efectiva del campo de radiofrecuencia. Bajo la condición de resonancia exacta, es decir, cuando la frecuencia de la RF coincide con la frecuencia de Larmor del espín nuclear ($\omega_{\text{rf}} = \omega_0$), el campo magnético estático $\bar{B}_0$ se cancela con el campo ficticio inducido por la rotación del sistema de referencia. Como consecuencia el hamiltoniano en el marco giratorio se reduce a [9]:

$$H'_{1I} = -\hbar\gamma\hat{I}_xB_1 \quad (4.5)$$

Donde H'_{1I} es el hamiltoniano que describe la interacción entre el sistema de espín y un pulso en el marco giratorio.

4.5.4 Apantallamiento por los electrones

En cualquier tipo de molécula, la distribución de electrones que rodea al núcleo se comporta como si fuese una corriente en movimiento. Cuando se aplica un campo magnético externo, esta corriente genera un campo inducido $\bar{B}_{ind}$ que se opone al campo original. Como consecuencia, el núcleo experimenta un campo magnético más débil que el aplicado inicialmente $\bar{B}_0$. Este fenómeno, conocido como apantallamiento químico, es fundamental en resonancia magnética, ya que implica que el campo efectivo $\bar{B}_{ef}$ que siente un protón en una molécula será siempre menor que el campo externo [10]:

$$\bar{B}_{ef} = \bar{B}_0 - \bar{B}_{ind} \quad (4.6)$$

El campo magnético interno está conectado al campo magnético externo por la siguiente ecuación [6]:

$$\overline{B}_{ef} = \overline{B}_0 - \overline{B}_{ind} \quad (4.7)$$

$$\overline{B}_{ef} = \overline{B}_0 - \sigma \overline{B}_0 = (1 - \sigma) \overline{B}_0 \quad (4.8)$$

Donde σ es el tensor cartesiano de segundo rango llamado tensor de tensor de apantallamiento químico.

El hamiltoniano del apantallamiento químico es [30]:

$$H_{CS} = \hbar \gamma \vec{I} \cdot \sigma \cdot \overline{B}_0 \quad (4.9)$$

Donde σ se puede expresar como [6]:

$$\sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad (4.10)$$

Dado que este acoplamiento se establece a través del entorno electrónico, las interacciones del apantallamiento químico pueden brindar información valiosa sobre el estado electrónico de las moléculas. El tensor de apantallamiento químico puede expresarse en su componente simétrica σ_s de la siguiente manera [30]:

$$\sigma_s = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \frac{\sigma_{xy} + \sigma_{yx}}{2} & \frac{\sigma_{xz} + \sigma_{zx}}{2} \\ \frac{\sigma_{xy} + \sigma_{yx}}{2} & \sigma_{yy} & \frac{\sigma_{xy} + \sigma_{yz}}{2} \\ \frac{\sigma_{xz} + \sigma_{zx}}{2} & \frac{\sigma_{zy} + \sigma_{yz}}{2} & \sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad (4.11)$$

La componente simétrica solo va afectar el fenómeno de RMN. Se puede diagonalizar para dar tres valores principales [30].

$$\sigma_s = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{yy} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad (4.12)$$

La parte isotrópica del tensor de apantallamiento químico se define como el promedio de sus componentes diagonales:

$$\sigma_i = \frac{\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz}}{3} \quad (4.13)$$

El hamiltoniano del apantallamiento químico se convierte en [30]:

$$H_{CS} = \hbar\gamma\vec{I} \cdot \sigma_i \cdot \vec{B}_0 \quad (4.14)$$

Por lo tanto, surgen frecuencias de resonancia ligeramente diferentes para los núcleos que no son químicamente equivalentes [30]:

$$\omega = -\eta\gamma\hbar IB_0(1 - \sigma_i) \quad (4.15)$$

Las diferencias en el apantallamiento causado por las nubes electrónicas que rodea a cada protón originan variaciones en sus frecuencias de resonancia. Como resultado, el espectro obtenido en un análisis de resonancia magnética nuclear exhibe diversas señales, cada una correspondiente a un grupo específico de núcleos. Este espectro se representa como una curva que relaciona la intensidad de la señal con la frecuencia de la radiación electromagnética emitida por los distintos núcleos presentes en la muestra [5]. Las variaciones químicas se cuantifican respecto a un estándar de referencia utilizando la unidad de partes por millón, la cual no depende de la frecuencia de radiofrecuencia ni de la intensidad del campo magnético. Estas diferencias químicas pueden determinarse mediante la siguiente expresión [30]:

$$\delta(ppm) = \frac{\omega_{muestra} - \omega_{referencia}}{\omega_{referencia}} \times 10^6 \quad (4.16)$$

4.5.5 Acoplamiento espín-espín:

Es una interacción dipolar indirecta que ocurre entre los espines de dos núcleos cercanos mediante la mediación de sus electrones. Tal como se explicó anteriormente, un protón observado en un espectro de resonancia magnética está sujeto no solo al campo magnético externo, sino también al campo generado por los electrones que lo rodean. Asimismo, la presencia de otros protones en las proximidades puede ejercer una influencia adicional, ya que sus campos magnéticos pueden alterar ligeramente la frecuencia de absorción del protón bajo estudio. Así, en un espectro de RMN este acoplamiento espín-espín ocasiona un desdoblamiento de señales en multipletes [5]. El acoplamiento en J suele ser de menor magnitud que el desplazamiento químico. El hamiltoniano de acoplamiento espín-espín se puede expresar como [30]:

$$\hat{H}_J = 2\pi\hbar\hat{I}_i \cdot J_{ij} \cdot \hat{I}_j \quad (4.17)$$

Donde J_{kl} es

$$J = \begin{pmatrix} J_{xx} & J_{xy} & J_{xz} \\ J_{yx} & J_{yy} & J_{yz} \\ J_{zx} & J_{zy} & J_{zz} \end{pmatrix} \quad (4.18)$$

El tensor de acoplamiento J también depende de la orientación molecular. La interacción del acoplamiento J a menudo se ignora en la RMN de estado sólido ya que es mucho más pequeño que la interacción dipolo-dipolo, acoplamiento cuadripolar e interacción por desplazamiento químico. En estado líquido, las moléculas se mueven al azar y rápido, por lo tanto, la dependencia direccional se promediará. El tensor de acoplamiento J se convierte en la constante de acoplamiento J y se puede expresar como:

$$J = \frac{J_{xx} + J_{yy} + J_{zz}}{3} \quad (4.19)$$

4.5.6 Acoplamiento dipolo-dipolo

Un espín nuclear se comporta como un dipolo magnético, que produce un campo local y suma o resta del campo magnético externo de acuerdo con las orientaciones de los espines con respecto al campo magnético externo. Este tipo de interacción nuclear directa entre los momentos magnéticos de espín de dos núcleos vecinos se llama acoplamiento dipolo-dipolo. En sólidos, el acoplamiento dipolar puede causar un ensanchamiento significativo de la línea debido a su dependencia de la orientación y se puede utilizar para determinar distancias internucleares y obtener información estructural de las moléculas. Para moléculas en movimiento rápido y aleatorio, como en líquido y gas, la interacción dipolo-dipolo tiene un promedio de cero. La contribución del Hamiltoniano tiene la forma [5]:

$$\hat{H}_D = \hbar \sum_{k < l} \hat{I}_k \cdot \mathbf{D}_{kl} \cdot \hat{I}_l \quad (4.20)$$

El tensor de interacción dipolar $\mathbf{D}_{ij}$ entre dos momentos de espín $\hat{I}_i$ y $\hat{I}_j$, separados por un vector $\vec{r}_{ij}$ se define como:

$$\mathbf{D}_{ij} = b'_{ij} (\mathbf{1} - 3\hat{r}_{ij} \otimes \hat{r}_{ij}) \quad (4.21)$$

Explícitamente [9]:

$$\hat{H}_D = \hbar b'_{ij} [\hat{I}_i \cdot \hat{I}_j - 3 \frac{1}{r_{ij}^3} (\hat{I}_i \cdot \hat{r}_{ij})(\hat{I}_j \cdot \hat{r}_{ij})] \quad (4.22)$$

Con $b'_{ij} = \mu_0 \gamma_i \gamma_j \hbar / (4\pi r_{ij}^3)$ en unidades SI, constante dipolar de interacción.

4.5.7 Interacción de acoplamiento cuadripolar

Los núcleos que tienen un espín mayor que 1/2 poseen un momento cuadripolar y tienen un cuádruplo de interacción de acoplamiento.

La interacción de acoplamiento cuadripolar y su hamiltoniano H_Q no se discutirá, ya que este trabajo solo considera núcleos de espín 1/2 específicamente estamos estudiando núcleos de hidrogeno ^1H [30].

Las interacciones que son relevantes para la Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (^1H RMN) de líquidos son interacción Zeeman (H_{0I}), el apantallamiento electrónico de los núcleos (H_{CS}), y el acoplamiento espín-espín (H_J) [10].

El hamiltoniano se puede expresar como:

$$H_L(ERMN) = H_{0I} + H_{CS} + H_J \quad (4.23)$$

Las interacciones que son relevantes para la Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (^1H RMN) de solidos son interacción Zeeman (H_{0I}), el apantallamiento electrónico de los núcleos (H_{CS}), e interacción dipolo-dipolo (H_D) [10].

El hamiltoniano se puede expresar como:

$$H_S(ERMN) = H_{0I} + H_{CS} + H_D \quad (4.24)$$

4.6 Metabolitos en el cerebro

4.6.1 Creatina

La creatina tiene grupos de dos y tres protones equivalentes que van a contribuir a picos singulete de 3,92 que se origina en el grupo CH_2 y 3,03 ppm que se origina en el grupo CH_3 de la molécula, respectivamente. Se estima que la concentración de este compuesto es de 8,6 mM (10^{-3} molar) en el cerebro humano [15,26].

La Cr y sus derivados (creatina libre y fosfocreatina (PCr) utilizados para mantener los niveles de ATP) contribuyen al metabolismo energético, por lo tanto puede utilizarse como un marcador de la energía potencialmente disponible, y se cree que los niveles de Cr son relativamente constantes en todo el cerebro y no cambia en la mayoría patologías [26], sin embargo, se debe tener precaución en los casos donde hay destrucción tisular, ya que el nivel de Cr podría caer. [15]. Por lo tanto, se aplican en el cálculo de las proporciones de metabolitos. Aunque la variación local existe, algunas patologías como el cáncer disminuyen la concentración de Cr. Por el contrario, algunas situaciones como la gliosis en la sustancia blanca pueden aumentar ligeramente su concentración [12]. Sabemos que la concentración absoluta de la creatina total (tCr) sirve como reserva de fosfatos de alta energía y como un amortiguador en el depósito de adenosín trifosfato (ATP) y adenosín difosfato (ADP), el ATP puede suministrar energía a las células para proteger los tejidos del daño inducido por la hipoxia, por lo tanto la concentración de la tCr disminuye únicamente si existe gran destrucción tisular, como en tumores e isquemia en accidentes cerebrovasculares (ACV); estudios previos también han demostrado que la creatina total puede proteger a las neuronas contra la toxicidad del glutamato y el β -amiloide, y la suplementación con Cr mejora la función cerebral en condiciones normales y de estrés. Otros estudios que utilizaron métodos de cuantificación absoluta también demostraron que el nivel de Cr, en lugar de permanecer estable como se suponía, en realidad estaba alterado en el trastorno depresivo, bipolar y de pánico [44, 42, 46].

4.6.2 Colina

El segundo pico prominente en el espectro se conoce comúnmente como "colina total" (tCho= colina libre (Cho), fosfocolina (PCho) y glicerofosfocolina (GPCho) a pesar de su concentración cerebral relativamente baja (solo 1–2 mmol/kg) [26].

La colina tiene nueve protones equivalentes protones de tres grupos metilo que contribuyen a su pico singulete a 3,21 ppm [12]. La fosforilcolina (~0,6 mM) y la glicerofosforilcolina (GPCho, ~1 mM) representan la mayor parte de la tCho detectada con H^1 MRS en el cerebro normal [26]. La colina es un componente esencial de la membrana celular, por lo que los componentes derivados de esta molécula están vinculados a los procesos metabólicos relacionados con la producción y descomposición de fosfolípidos. En consecuencia, su presencia indica la actividad de síntesis y degradación de las membranas celulares [26,27]. El nivel de Cho corresponde a la capacidad de proliferación y la existencia de malignidad. Por lo tanto, un aumento de la señal Cho es un marcador de la presencia de un tumor cerebral. Algunos de los trastornos que conducen a un aumento de las señales Cho son hinchazón, esclerosis múltiple (EM), accidente cerebrovascular, necrosis inducida por radiación, etc [12].

4.6.3 N-Acetilaspártato (NAA)

El NAA se sintetiza a partir de acetil coenzima A y aspartato en las mitocondrias neuronales, se difunde a lo largo de los axones y se descompone por desacetilación citosólica en los oligodendrocitos [26]. El NAA tiene tres protones equivalentes que contribuyen a su pico de 2,01 ppm. Al contrario de Cho, la señal de NAA, que es un marcador neuronal, típicamente disminuye en los tumores cerebrales. Esta reducción de la señal se debe a que una gran cantidad de tumores cerebrales no tienen una base neuronal. Además, cabe señalar que la NAA reducida no pertenece exclusivamente a los tumores cerebrales y puede ocurrir en otras patologías también [12]. También es interesante que haya aproximadamente concentraciones iguales de NAA en materia blanca y gris, lo que plantea la cuestión de si NAA es un marcador de la integridad axonal también.

La utilidad de NAA como marcador axonal está respaldada por la pérdida de NAA en muchas enfermedades de la sustancia blanca, incluidas las leuco distrofias, la esclerosis múltiple y la encefalopatía hipóxica [15].

Dado que el nivel de la señal Cho y NAA se altera, respectivamente, en tumores cerebrales, el cálculo de esta proporción de metabolitos, que se llama índice Cho-NAA, puede ser útil para la interpretación de espectros MRSI del tumor cerebral [12].

No. P ico	Metabolito	Grupo	¹ H Chemical Shift (ppm)	Multiplicidad	Función	Ubicación Celular
2	Lactato (Lac)	CH ₂ , CH ₃	1.28, 1.33	m, d	Marcador del metabolismo anaeróbico	Mitocondria (ciclo de Krebs)
4	N-acetil aspartato (NAA)	COCH ₃	2.02	s	Marcador neuronal. Marcador neuronal. Aminoácido precursor del NAAG junto con el glutamato.	Diferentes tipos de neuronas, Oligodendrocitos.
	N-acetil aspartilglutamato (NAAG)	COCH ₃	2.04	s	Péptido modulador de la sinapsis. Es el responsable junto con las células gliales, de la plasticidad sináptica	Neuronas, astrocito y Oligodendrocito
5	Glutamato (Glu)	βCH ₂ d, βC	2.36, 2.06, 2.14, 3.77	dt, m	Neurotransmisor excitatorio e inhibitorio de la sinapsis	Vesículas presinápticas. Neuronas, glía y actividades nosinápticas (metabolismo celular)
	Glutamina (Gln)	H ₂	2.44, 2.14, 3.78		Marcador glial. Actúa como neurotransmisor inhibitorio a nivel encefálico.	Astroцитos
6	Ácido gamma-aminobutírico (GABA)	CH ₂	2.280	m	Neurotransmisor	Vesículas presinápticas. Neuronas, glía y actividades nosinápticas (metabolismo celular)
11	Creatina (Cr),	N(CH ₃) ₃	3.030	s	Marcador de la energía (indicador de formación del ATP)	Citosol de músculos y Neuronas
	Fosfocreatina (PCr)		3.030, 3.910	s	Marcador de la energía	Citosol de músculos y Neuronas
12	Fosforilcolina (PCh)	CH ₂ -NH ₃	3.22, 3.61, 4.22	s	Marcador de la síntesis y degradación de membranas celulares	Membrana de células nerviosas, musculares.
	Glicerofosforilcolina (GPC)	CH ₂ -NH ₃	3.22, 3.68, 4.33	s	Marcador de la síntesis y degradación de membranas celulares	Membrana de células nerviosas, musculares.
15	Myo-inositol (Mio)	C ₄ H ₉ , C ₆ H ₁₃	3.610	t	Marcador de la célula glial	Glía, Astroцитos

Tabla 4.2. Asignaciones de resonancia de los metabolitos más significativos de muestras sanas de control [12, 15, 26, 27].

Capítulo 5

Volumetría de Resonancia Magnética

5.1 Introducción

La volumetría cerebral es una técnica avanzada de análisis posprocesamiento semiautomático que utiliza imágenes de resonancia magnética tridimensionales con realce en T1 para segmentar y medir el volumen de distintas estructuras del cerebro, tanto corticales como subcorticales. FreeSurfer, un software ampliamente reconocido, es una de las herramientas más empleadas a nivel global en este campo. Este programa permite, a partir de una o más exploraciones volumétricas, calcular automáticamente parámetros como el grosor de la corteza cerebral, el volumen de la sustancia blanca, diferentes estructuras subcorticales, y otras métricas relevantes [31, 32]. El objetivo de la visualización volumétrica en medicina, también conocida como imagen 3D, es generar representaciones precisas y realistas de las estructuras corticales y subcorticales [32].

5.2 Imagen ponderada en T1 3D mediante la secuencia MPAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo)

La secuencia MPAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) es una técnica de adquisición tridimensional que permite obtener imágenes con ponderación T1 de alta resolución espacial y gran contraste anatómico.

Esta secuencia es ampliamente utilizada en estudios clínicos y de investigación, particularmente en neuroimagen estructural y análisis volumétrico cerebral automatizado.

5.2.1 Fundamento Físico

MPRAGE combina una preparación de magnetización por inversión con una rápida adquisición tipo eco de gradiente. Su diseño permite enfatizar el contraste T1 mientras mantiene tiempos de adquisición razonables.

La secuencia se compone de las siguientes etapas (Figura 5.1):

1. Pulso de inversión ($\alpha = 180^\circ$):
Un pulso de RF de 180° invierte la magnetización longitudinal M_z , llevando los protones desde su estado de equilibrio a un estado de magnetización negativa.
2. Período de recuperación longitudinal (TI, inversion time):
Se permite que M_z se recupere parcialmente durante un tiempo de inversión TI, antes de aplicar los pulsos de excitación.
3. Adquisición rápida tipo Gradient Echo:
Luego de TI, se aplican múltiples pulsos de bajo ángulo θ , típicamente 8° a 15° , durante un tren de eco rápido, recolectando datos 3D con técnica Fast Low Angle Shot (FLASH).
4. TR (Tiempo de Repetición entre preparaciones):
Tiempo total entre dos pulsos de inversión sucesivos; mucho mayor que el TR típico.

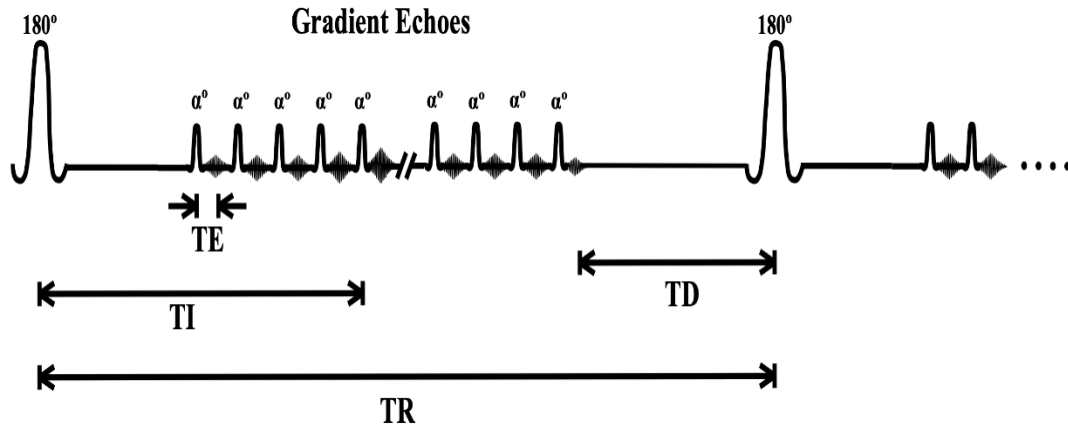


Figura 5.1. Esquema de la secuencia MPRAGE.

5.2.2 Ecuaciones de Contraste y Señal

La intensidad de la señal S en una imagen MPRAGE puede describirse por la siguiente expresión derivada del modelo de recuperación de magnetización longitudinal, considerando una secuencia de inversión con adquisiciones GRE rápidas:

$$S = M_0 \cdot \sin(\theta) \cdot (1 - 2e^{-TI/T1} + e^{-TR/T1}) \cdot \frac{1 - e^{-n \cdot TR_{GRE}/T1}}{1 - \cos(\theta) \cdot e^{-TR_{GRE}/T1}} \quad (5.1)$$

Dónde:

- M_0 = magnetización en equilibrio
- θ = ángulo de giro del pulso GRE
- TI = tiempo de inversión
- TR = tiempo de repetición entre preparaciones
- $T1$ = tiempo de relajación longitudinal del tejido
- n = número de ecos adquiridos
- TR_{GRE} = tiempo entre ecos en la adquisición FLASH

Este modelo demuestra cómo la señal depende fuertemente de TI y de T1 de cada tejido, permitiendo una diferenciación efectiva entre sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo (LCR).

5.2.3 Parámetros Típicos

Parámetro	Rango Típico
TI	900–1100 ms
TR	2000–2500 ms
TE	2–5 ms
Ángulo de giro θ	8°–15°
Resolución	1.0 × 1.0 × 1.0 mm ³ o menor
Duración	4–6 minutos

Tabla 5.1. Parámetros típicos en secuencia MPAGE.

Capítulo 6

Objetivos

Se hará un estudio de la técnica de espectroscopía y volumetría por resonancia magnética para pacientes pediátricos post-Covid-19 graves.

Encontrar e identificar la alteración de los principales metabolitos N-ácetil aspartato (NAA), N-acetilaspartilglutamato (NAAG), Fosforilcolina (PCh), Glicerofosforilcolina (GPC), Creatinina (Cr), y fosfocreatina (PCr) en la corteza prefrontal medial (CPFm) del cerebro mediante espectroscopía por resonancia magnética y el cambio volumétrico de las principales estructuras del sistema nervioso central (SNC) para pacientes pediátricos post-Covid-19 graves.

Comprobar la utilidad de la técnica de espectroscopía y volumetría por resonancia magnética (ERM) para mejorar el diagnóstico y seguimiento para los pacientes pediátricos post-Covid-19.

Capítulo 7

Estado del arte

La infección con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) resulta en COVID-19 (Enfermedad por coronavirus 2019), y declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020. A principios de junio de 2020, millones de personas en todo el mundo se han enfermado y cientos de miles han muerto a causa de esta enfermedad. El COVID-19 afecta principalmente el tracto respiratorio inferior, pero muchos los órganos pueden estar involucrados, incluido el sistema nervioso central [33].

Diversos estudios recientes de investigación han informado que la enfermedad también provoca trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, lo que sugiere que el virus es potente como se ha mencionado para afectar el sistema nervioso central (SNC). Además, el daño al SNC puede continuar aumentando incluso después de que la infección por COVID-19 disminuya, lo que puede inducir aún más un impacto a largo plazo en el cerebro, lo que resulta en un deterioro cognitivo. Las técnicas de neuroimagen son la plataforma ideal para detectar y cuantificar manifestaciones patológicas en el cerebro [33]. En este sentido, un análisis estructural basado en la identificación de metabolitos, por medio de la técnica de espectroscopia de RM, puede ayudarnos a cuantificar el impacto de COVID-19.

Investigadores del Hospital General de Massachusetts (MGH) reportaron uno de los primeros estudios que emplean imágenes espectroscópicas para analizar lesiones neurológicas en adultos con COVID-19, publicado en la *American Journal of Neuroradiology*.

Avantika Samkariaa y colaboradores publicaron un artículo enfocado en afecciones cerebrales del sistema nervioso en la corteza prefrontal del cerebro en un paciente voluntario joven post-COVID-19 [33].

Katarzyna Sklinda y colaboradores publicaron un artículo enfocado en evaluar los cambios cerebrales en pacientes que sufrían síntomas variables de niebla mental después de COVID-19 [34].

Rapalino, A y colaboradores publicaron un artículo en donde realizaron imágenes espectroscópicas de RM Multivoxel cerebral en 3 pacientes consecutivos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Estos incluyeron 1 paciente (edad 63 años) con leucoencefalopatía necrosante asociada a COVID-19, otro paciente (edad 53 años) que tuvo un paro cardíaco reciente por actividad eléctrica sin pulso con cambios sutiles en la sustancia blanca y un paciente (edad 72 años) sin encefalopatía franca o un episodio hipóxico grave reciente. La reducción de NAA, la elevación de colina y la elevación de glutamato/glutamina encontradas en el paciente con leucoencefalopatía necrotizante asociada a COVID-19 y, en menor grado, en el paciente con paro cardíaco por COVID-19, siguen un patrón similar al observado con el paciente con leucoencefalopatía poshipóxica retardada [36].

Ala Mohamed Reda y colaboradores publicaron un artículo enfocado en evaluar los cambios cerebrales debido al COVID-19 en la población egipcia (edad media: 52 años) con espectroscopía de resonancia magnética. Los pacientes restantes tuvieron reducción de NAA, elevación de colina, elevación de glutamato/glutamina y lactato [37].

Mohammad Haghani Dogahe y colaboradores publicaron un artículo enfocado en Hallazgos de espectroscopía de resonancia magnética de áreas olfativas cerebrales en 7 pacientes (edad media: 29,57 años) con anosmia relacionada con COVID-19. Se encontraron Los niveles reducidos de NAA, Cr y relación NAA/Cho dentro de la corteza orbitofrontal (OFC) caracterizan la anosmia relacionada con COVID-19 [38].

Yiping Lu y colaboradores publicaron un artículo en donde muestran los cambios microestructurales cerebrales en pacientes adultos (edad 44 años) con COVID-19: un estudio de seguimiento de 3 meses basado en resonancia magnética [50].

Moriguchi T y colaboradores llevaron a cabo una investigación en la que, a través de resonancia magnética cerebral, identificaron una señal hiperintensas en la pared del ventrículo lateral derecho, junto con alteraciones de alta intensidad en el lóbulo temporal mesial derecho y el hipocampo. Estos hallazgos apuntan a una posible meningitis vinculada a la infección por Covid-19, caracterizada por la inflamación de los tejidos que rodean el cerebro, la cual puede provocar cefalea [35].

Huanca Roger y su equipo hicieron un estudio de resonancia magnética a una paciente pediátrica con Covid-9 grave el 21 de marzo del 21 donde visualizaron imágenes hiperintensas en la sustancia blanca compatible con una leucoencefalopatía [52].

Gabor Perlaki PhD y colaboradores en el artículo publicado en el *Jornal of Magnetic Resonance Imaging* en 2023 analizaron los cambios en la materia gris después de un caso leve de Covid-19 en jóvenes sanos [53].

K.Duan et al. Realizaron un estudio de neuroimagen publicado en la revista *Neurobiology of Stress* en 2023. El estudio analiza como la infección por Covid-19 afecta el volumen de materia gris en las regiones frontal y temporal del cerebro en adultos mayores, y como estos cambios se relacionan con medidas clínicas. [54]

El estudio de Douaud et al. (2022), publicado en *Nature*, investiga los efectos del Covid-9 utilizando datos del UK biobank. Los investigadores analizaron imágenes cerebrales de 785 participantes, de los cuales 40 habían contraído Covid-19 entre su primera y segunda exploración por resonancia magnética. Comparados estos datos con 384 controles que no había sido infectados.

Los principales hallazgos fue reducción en el volumen de materia gris en corteza orbitofrontal y parahipocampal [55].

El estudio de Planchuelo Gómez et al. (2023), publicado en *Journal of Neurology*, analiza los cambios estructurales en el cerebro de pacientes que experimentan dolor de cabeza persistente tras la resolución del Covid-19 mediante resonancia magnética, reducción del volumen de la materia gris en regiones como tálamo y la corteza somatosensorial [56].

Aún persisten importantes dudas respecto a las particularidades de la enfermedad provocada por el nuevo coronavirus (Covid-19) en la población pediátrica, que será el foco de este estudio, así como sobre los factores que influyen en la aparición de manifestaciones clínicas severas, en la literatura médica hasta la fecha no se ha informado los hallazgos espectroscópicos y volumétricos de RM sobre la caracterización del perfil metabólico y volumétrico en una población infantil (edad promedio 7-11 años) con Covid-19.

Capítulo 8

Metodología

8.1 Parámetros de Espectroscopía de RM

Los trabajos que conformaran esta tesis valoraran 10 espectros por resonancia magnética nuclear de la zona frontal del cerebro de pacientes pediátricos masculinos graves (requirieron de hospitalización) post Covid-19, con edades comprendidas entre los 7 a 11 años. Para efectuar un examen de espectroscopia se identificara en primer lugar el volumen (vóxel) a estudiar. Para ello se realizaron primero unas secuencias localizadoras de resonancia magnética que nos proporcionara imágenes de referencia. En todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado. Los 10 pacientes se dividieron en dos grupos, de 5 y 12 meses después de la alta médica.

La ERM se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en una máquina SIEMENS Skyra de 3 Teslas, con bobina de cerebro de 8 canales, se efectúa con el sistema automático incluido en el software de la resonancia. Para la espectroscopía de un solo vóxel (SVS) se utilizó la secuencia de espectroscopía de resolución puntual (PRESS) con un volumen de interés de $13 \times 13 \times 13 \text{ mm}^3$ (2.197mL). La estrategia para el posicionamiento del vóxel fue la corteza prefrontal medial (CPFm) del cerebro.

Tabla 8.1. Parámetros para los espectros.

Parámetros utilizados para la realización del espectro	
Tiempo de adquisición	3.26 m
Tiempo de repetición (TR)	2000 ms
Tiempo de eco (TE)	135 ms
Ángulo del pulso de RF (<i>Flip angle</i>)	90°

8.2 Post-procesado de los espectros

El análisis del espectro se realizara con ayuda del software externo TARQUIN versión 4.3.10, la identificación de las resonancias de los distintos metabolitos (N-acetil aspartato (NAA), N-acetilaspartilglutamato (NAAG), Fosforilicolina (PCh), Glicerofosforilicolina (GPC), Creatinina (Cr), y fosfocreatina (PCr)) se realizara definiendo siempre todas las resonancias de interés, cada una de estas resonancias de los distintos metabolitos se considerara por separado para su cuantificación. Posteriormente analizaremos los resultados obtenidos para poder emitir las correspondientes conclusiones.

Los pasos de procesamiento automático de los espectros consistieron en seleccionar el formato del archivo en SIMENS RDA (Figura 8.3), después se realiza la eliminación automática de la señal del agua (Figura 8.4), finalmente se hace una calibración y ajuste del espectro de manera automática para obtener los resultados generados por el procesamiento con TARQUIN en un archivo de formato postscript (Figura 8.5), el cual contiene un resumen de las concentraciones estimadas de cada metabolito junto con sus respectivos límites de Cramér-Rao.

Antes de proceder con el análisis de dichas concentraciones, es crucial examinar la desviación estándar en la columna correspondiente, expresada como porcentaje (%SD).

Estas estimaciones se basan en los límites inferiores de Cramér-Rao, que, aunque no representan valores absolutos, son considerados como los indicadores de mayor relevancia en cuanto a la fiabilidad de las mediciones, junto con la relación señal-ruido (SNR) y el FWHM. La fiabilidad, indicada mediante el %SD, se resume en la tabla que se representa a continuación.

Las concentraciones absolutas, se reportan en unidades de mM. Durante el posprocesamiento, se llevó a cabo la detención de los picos más relevantes (tNAA, tCr y tCho), para su análisis únicamente se consideraron aquellos metabolitos cuyo porcentaje de error estimado por Cramér-Rao fue inferior a 50%. Los límites inferiores de Cramér-Rao proporcionan estimaciones útiles y confiables ya que cuanto más pequeño sea el %SD, menor error estará asociado a la medición del dato.

Cota Cramér-Rao Rango % SD	Indicador de fiabilidad
< 50%	Criterio aproximado para evaluar la aceptabilidad de las estimaciones de fiabilidad.

Tabla 8.2. Indicador de fiabilidad para los metabolitos.

Input Data | Data Parameters | Preprocessing | Fitting | Postprocessing | External Basis

Provide the format and location of the data files you wish to fit.

File Format (required)
Siemens RDA

Water Suppressed Data File (required)
C:/Users/Brandon/Desktop/MAESTRIA/espectros-covid/SVS_ST_135_ESPECTRO_FRONTAL_0023_gomez/MrSpec.20230116.123809.rda

Water Unsuppressed Data File (optional)

Parameter file (optional)

Cancel Load Fit

Figura 8.1. Selección del formato en SIMENS con extensión .RDA y transferencia del espectro.

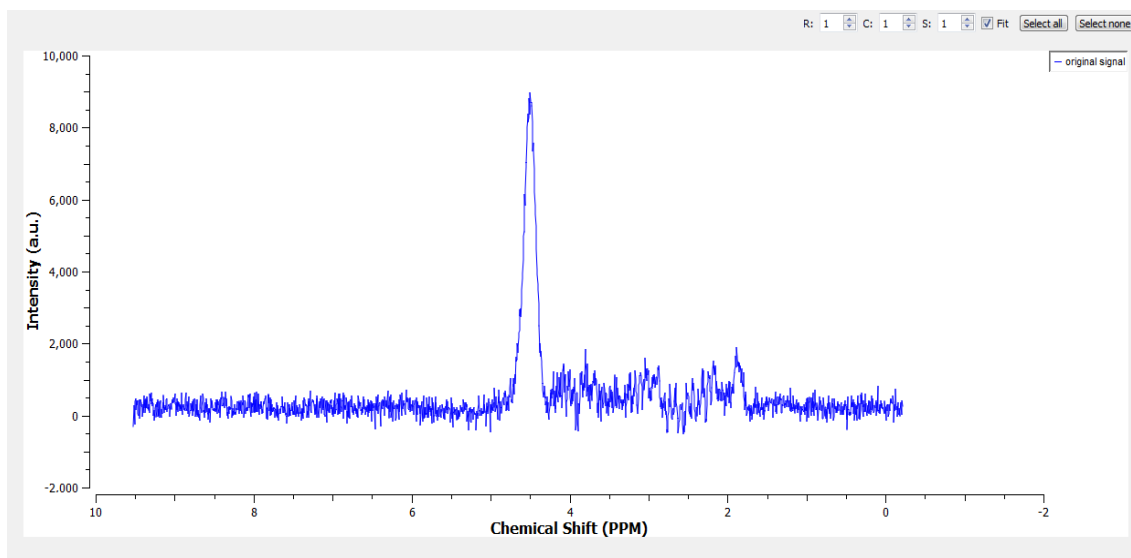


Figura 8.2. Espectro sin la eliminación de la señal del agua.

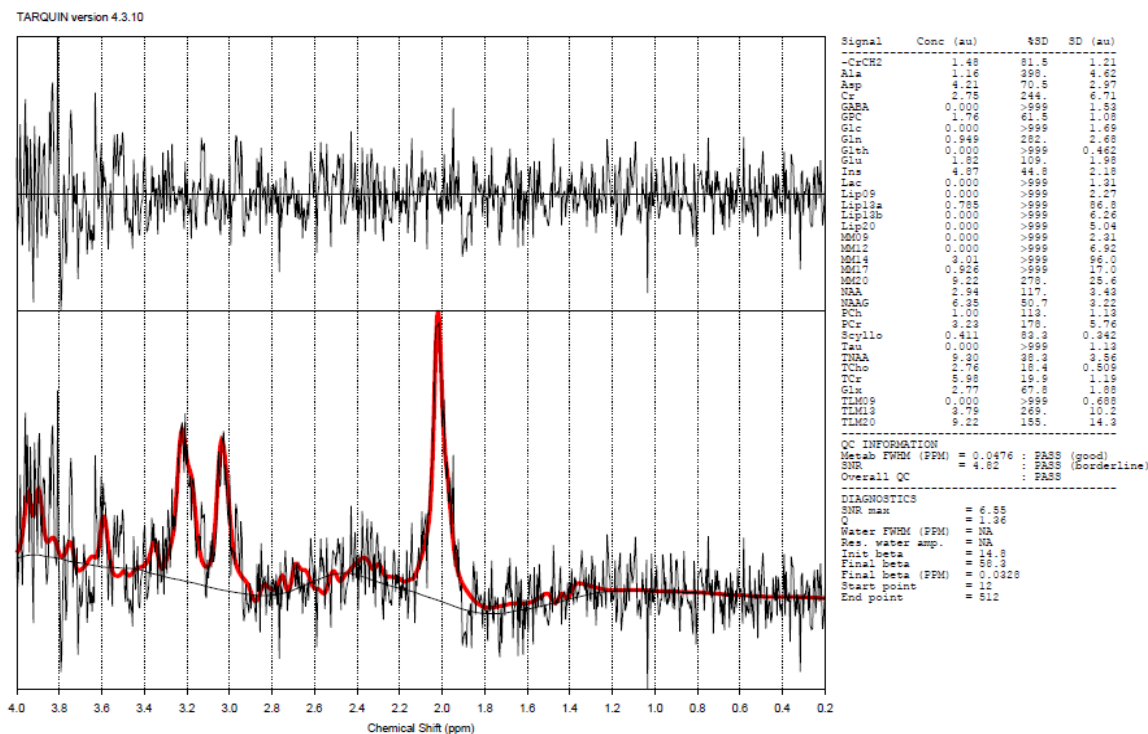


Figura 8.3. El espectro con ruido detrás de la línea roja corresponde al espectro obtenido del equipo, el espectro de la línea roja corresponde al ajuste realizado por el software, la línea negra es la línea base y la parte superior del espectro corresponde al ruido.

Para el estudio estadístico primeramente, se estudiarán los cambios de concentración de los metabolitos totales tNAA (NAA+NAAG), tCr (Cr+PCr) y tCho (GPC+PCh), después se realizara el estudio a partir de los datos normalizados por tCr. En base a este último se relacionaron las distintas señales. Se tomó como referencia el valor de este metabolito debido a que presenta una señal estable con el tiempo si el paciente no presenta patologías importante. Por lo tanto, las proporciones relativas se calcularon usando la creatina total tCr como referencia para los metabolitos totales tNAA, tCr y tCho, obteniendo los índices tNAA/tCr, tCho/tCr y tNAA/tCho, observaremos si presentan variaciones metabólicas en la corteza prefrontal medial (CPFm) del cerebro en pacientes 5 meses después de tener Covid 19 con pacientes 12 meses de tener Covid 19, y con pacientes pediátricos sanos.

8.3 Parámetros de Volumetría de RM

Para la elaboración del análisis volumétrico tendremos tres grupos el primero de 10 pacientes de 5 meses después de la alta médica y el segundo grupo de 10 pacientes de 12 meses después del alta médica y el grupo control conformado por 10 personas, se obtendrá el volumen de las diferentes regiones cerebrales en centímetros cúbicos para comparar los tres grupos. Las edades comprendidas de los pacientes pediátricos y el grupo control son entre 7 a 11 años.

Para la volumetría de los pacientes se obtuvo imágenes volumétricas ponderadas en T1 sin contraste (3D con eco de gradiente) mediante la secuencia MPRAGE. Las imágenes se realizaron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en una máquina SIEMENS Skyra de 3 Teslas, con bobina de cerebro de 8 canales.

Tabla 8.3. Parámetros para las imágenes volumétricas.

Parámetros utilizados para la realización de la volumetría	
Tiempo de repetición (TR)	2200 ms
Tiempo de eco (TE)	2.45 ms
Tiempo de inversión (TI)	900 ms
Ángulo del pulso de RF (<i>Flip angle</i>)	8°
Matriz	256 X 256
Espesor de corte	1.2 mm
Espacio entre cortes	0 mm

8.4 Post-procesado volumétrico

Para el procesamiento de las imágenes usaremos el software FreeSurfer versión 7.3.20, desarrollado por el Laboratorio de Imágenes Médicas del Hospital General de Massachusetts, EE. UU, este software obtiene de manera automática la materia blanca, materia gris, el volumen de la corteza y diferentes estructuras subcorticales. Para ejecutar el flujo de trabajo, se utiliza el comando “recon-all” (Figura 8.4), indicando el directorio de trabajo, el nombre del archivo de imágenes de resonancia magnética en un formato denominado Nifti (.nii), así como la carpeta de salida destinada al almacenamiento de los resultados generados.

```
Last login: Tue Jul 29 10:01:37 on ttys000
----- freesurfer-darwin-macOS-7.3.2-20220804-6354275 -----
Setting up environment for FreeSurfer/FS-FAST (and FSL)
FREESURFER_HOME   /Applications/freesurfer/7.3.2
FSFAST_HOME       /Applications/freesurfer/7.3.2/fsfast
FSF_OUTPUT_FORMAT nii.gz
SUBJECTS_DIR       /Applications/freesurfer/7.3.2/subjects
MNI_DIR            /Applications/freesurfer/7.3.2/mni

The default interactive shell is now zsh.
To update your account to use zsh, please run `chsh -s /bin/zsh`.
For more details, please visit https://support.apple.com/kb/HT208050.
(base) MacBook-Pro-de-Brandon:~ brandonmacias$ recon-all -all -s santos
fs-check-version --s santos --o /var/folders/vt/qlqkqsz960q4tkphxcrbw3nh0000gn/T/tmp.nSj9HN
```

Figura 8.4. Entrada del comando recon-all para la obtención de la segmentación de las imágenes T1 volumétricas (3D).

A continuación se presenta una descripción detallada de cada uno de los pasos necesarios para completar el flujo de trabajo en FreeSurfer.

1. El procesamiento inicial implica la eliminación del cráneo y de los tejidos que no forman parte directa del cerebro (Figura 8.5). Para ello, se utiliza un histograma que refleja los niveles de intensidad de los distintos vóxeles, lo cual permite generar un mapa integral. Si se compara con un mapa topográfico, las zonas de mayor altura representan los vóxeles con mayor intensidad, mientras que las áreas más bajas, como depresiones o valles, corresponden a vóxeles de menor intensidad. En las imágenes T1, se distingue una alta densidad de vóxeles brillantes que conforman las estructuras cerebrales, rodeadas por zonas más oscuras. Esta distribución permite visualizar el encéfalo como una meseta delimitada por valles, lo cual facilita la segmentación de los vóxeles que pertenecen a esta región.

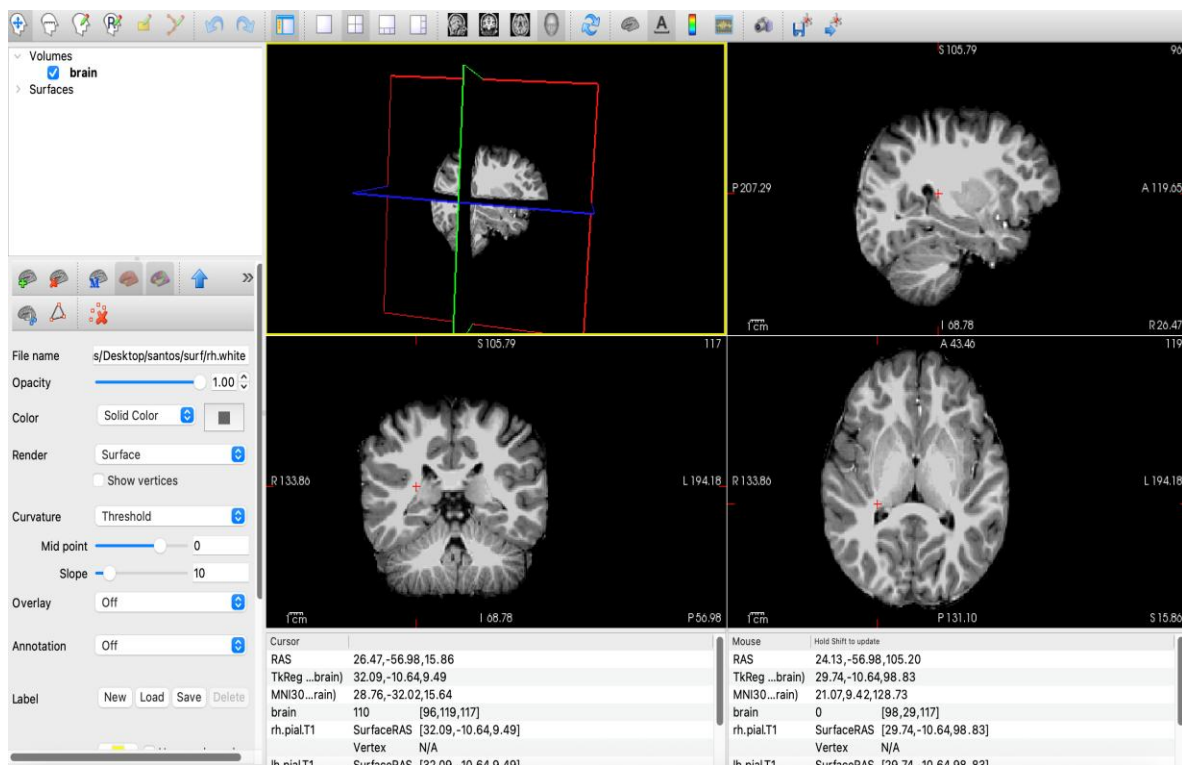


Figura 8.5. Representación del cerebro en los tres planos anatómicos axial, sagital y coronal.

2. El siguiente paso es el etiquetado volumétrico, que permite diferenciar la sustancia gris de la sustancia blanca y realizar la parcelación de las estructuras subcorticales (Figura 8.6). Para ello, se emplean histogramas de intensidad y atlas probabilísticos, los cuales consisten en un conjunto de cerebros previamente etiquetados manualmente con sus respectivas estructuras corticales y subcorticales. Esto facilita la identificación y clasificación de las distintas regiones subcorticales.

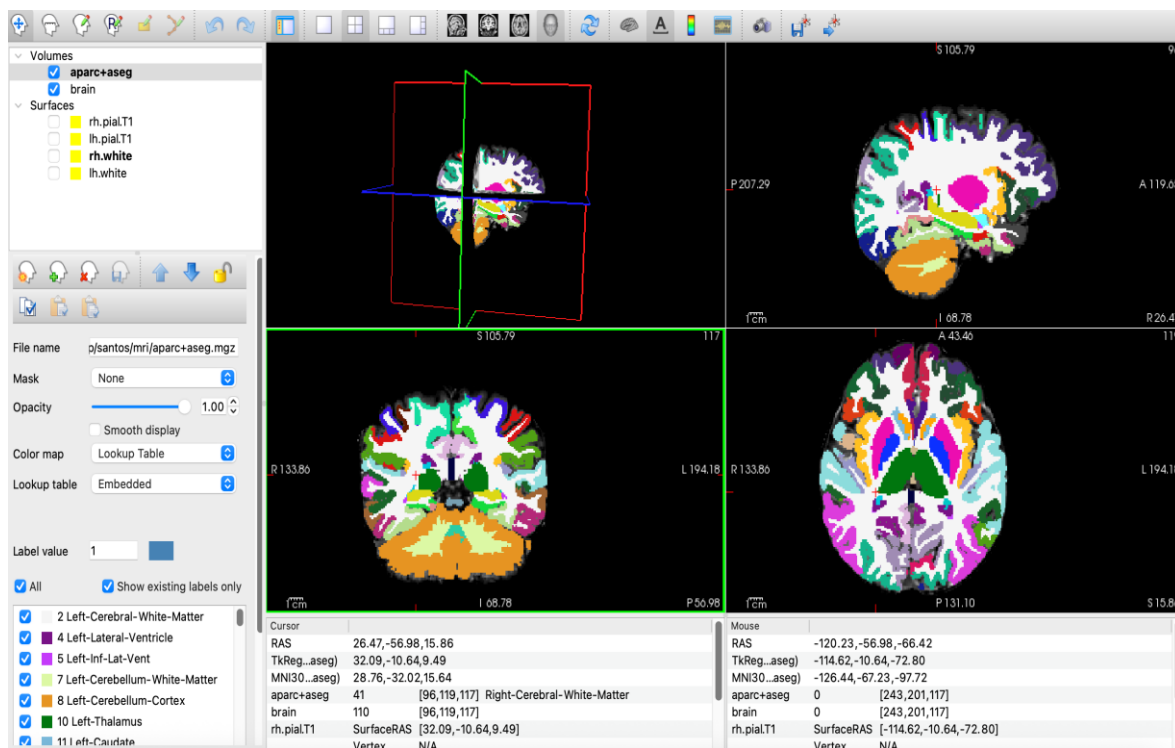


Figura 8.6. Representación de la segmentación del cerebro en estructuras subcorticales, materia blanca y materia gris en los tres planos anatómicos axial, sagital y coronal.

3. La normalización de la intensidad en las imágenes cumple dos funciones fundamentales: eliminar el fondo y ajustar la imagen. Estos pasos resultan clave para mejorar el contraste entre la sustancia gris y la sustancia blanca, así como para permitir una delimitación más clara entre los hemisferios del cerebro (Figura 8.7).

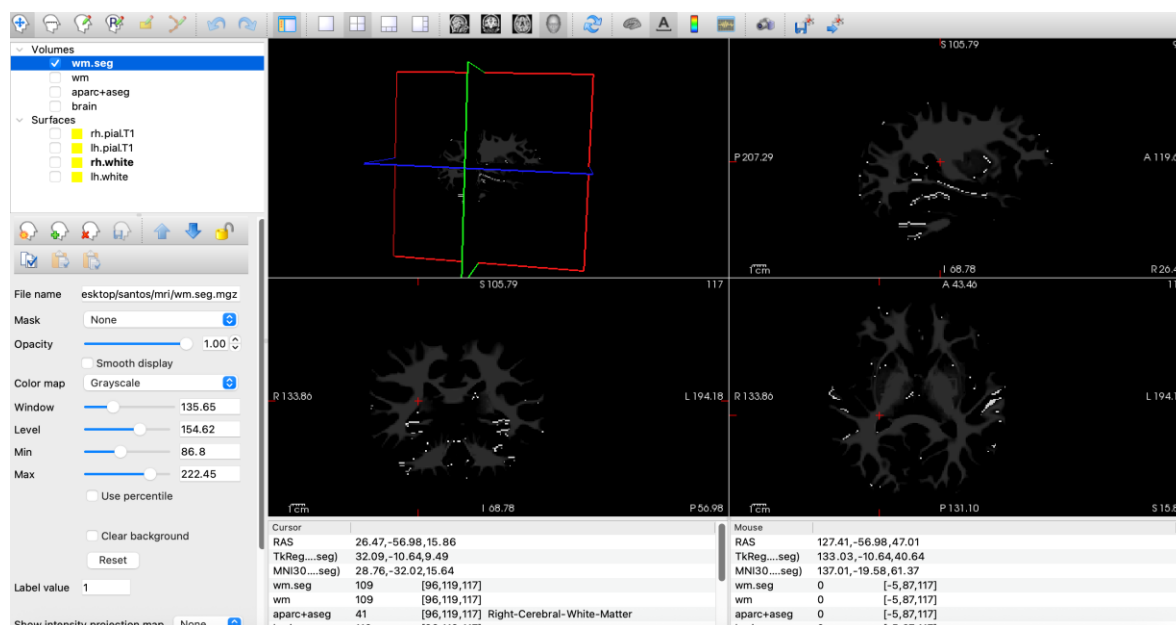


Figura 8.7. Representación de la normalización de la intensidad y segmentación de la materia blanca en los tres planos anatómicos axial, sagital y coronal.

4. Una vez segmentada la materia gris de la materia blanca, se procede al “inflado” cortical (Figura 8.8). El propósito del proceso de inflado cortical es facilitar la representación visual de los surcos y de los giros de la corteza cerebral.

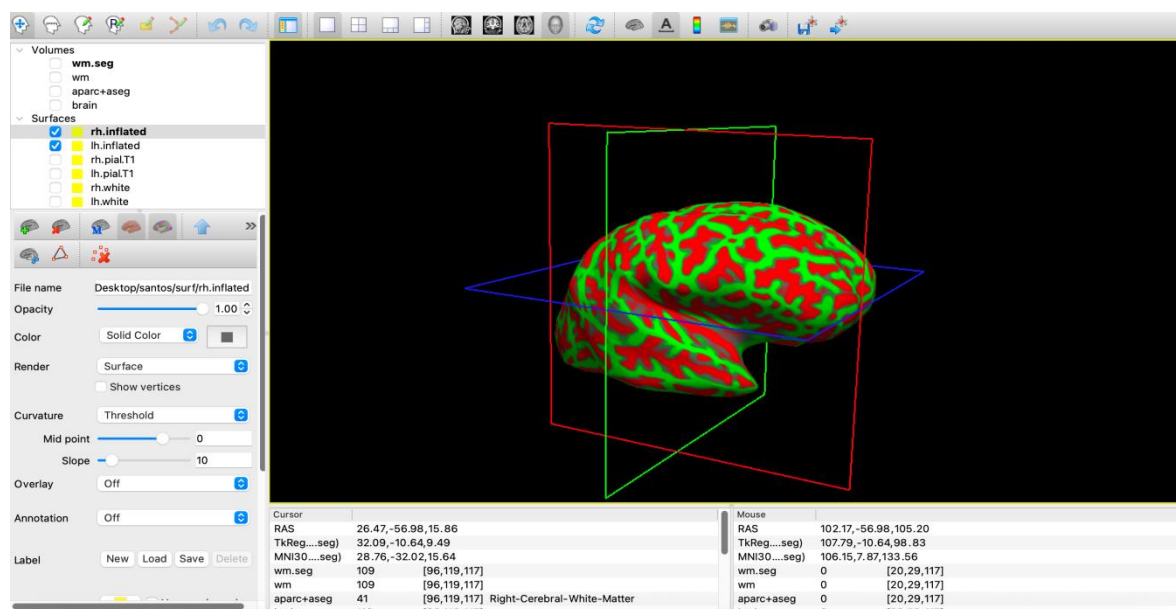


Figura 8.8. Representación del inflado cortical del cerebro en 3D.

6. Seguidamente, se realiza la extracción de la corteza cerebral y se calcula el espesor de la materia gris, estableciendo sus fronteras tanto con la materia blanca como la superficie pial.

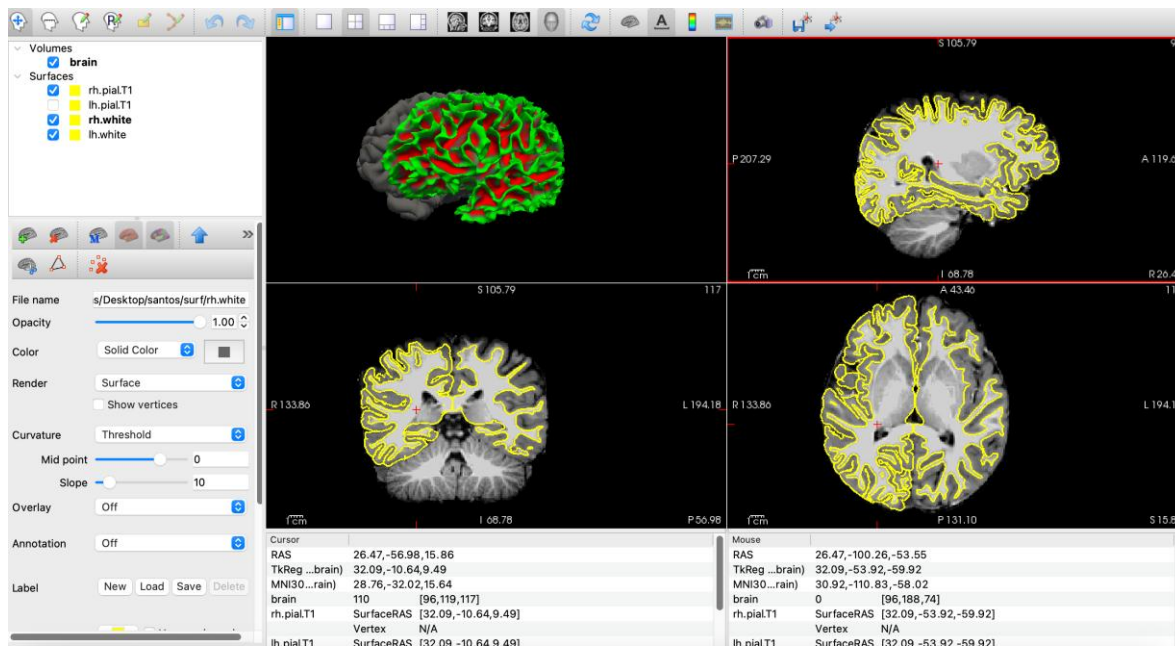


Figura 8.9. Representación de la extracción de la superficie.

7. Finalmente, se lleva a cabo el etiquetado del córtex utilizando distintos atlas probabilísticos anatómicos (Atlas de Etiquetado Automático), lo que permite obtener los datos estadísticos correspondientes.

El resultado final se obtienen ocho carpetas: label, mri, scripts, stats, surf, tmp, touch y trash (Figura 8.10), la carpeta “mri” contienen archivos en formato .mgz, con las imágenes procesadas, como el cerebro sin cráneo o las segmentaciones de la sustancia gris, sustancia blanca y subestructuras (Figura 8.11), reconstrucción tridimensionales de diversas subestructuras cerebrales (Figura 8. 12). En la carpeta “stats” se obtienen archivos con datos cuantitativos sobre distintas estadísticas de las áreas parceladas, incluyendo el volumen en mm^3 , el área en mm^2 , el espesor de la materia gris en mm, el número de vóxeles y la curvatura (Figura 8.13).

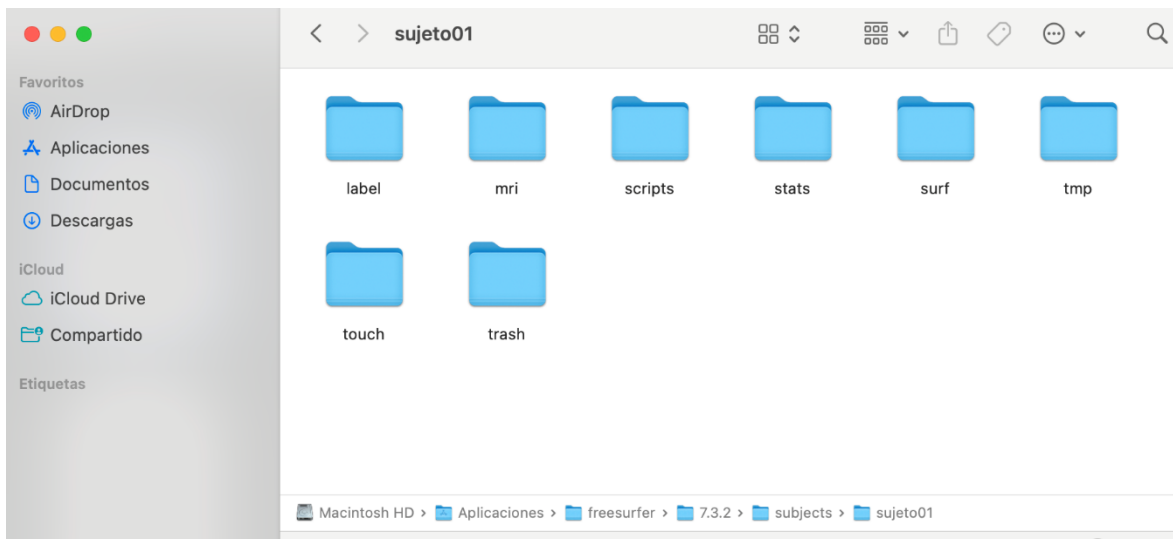


Figura 8.10. Se obtuvieron ocho carpetas que contienen información de la superficie reconstruida a partir de la imagen analizada por el comando recon-all en FreeSurfer.

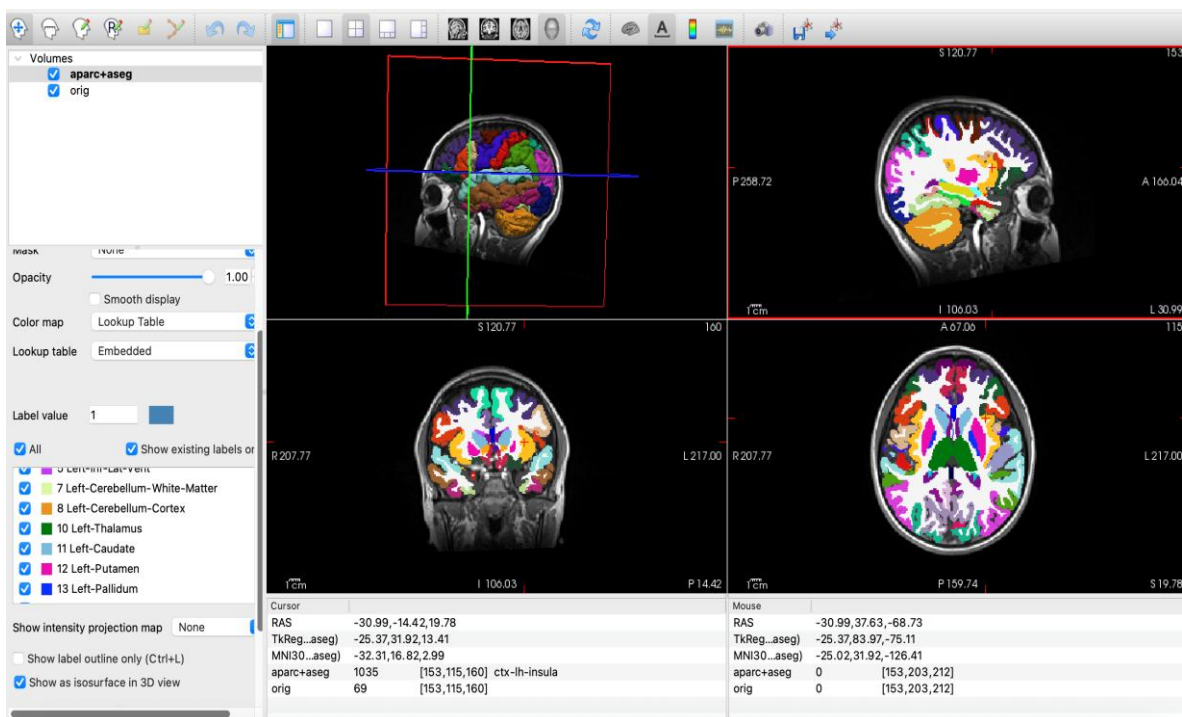


Figura 8.11. Representación de la segmentación realizada por FreeSurfer, en los planos sagital, coronal, axial y en 3D.

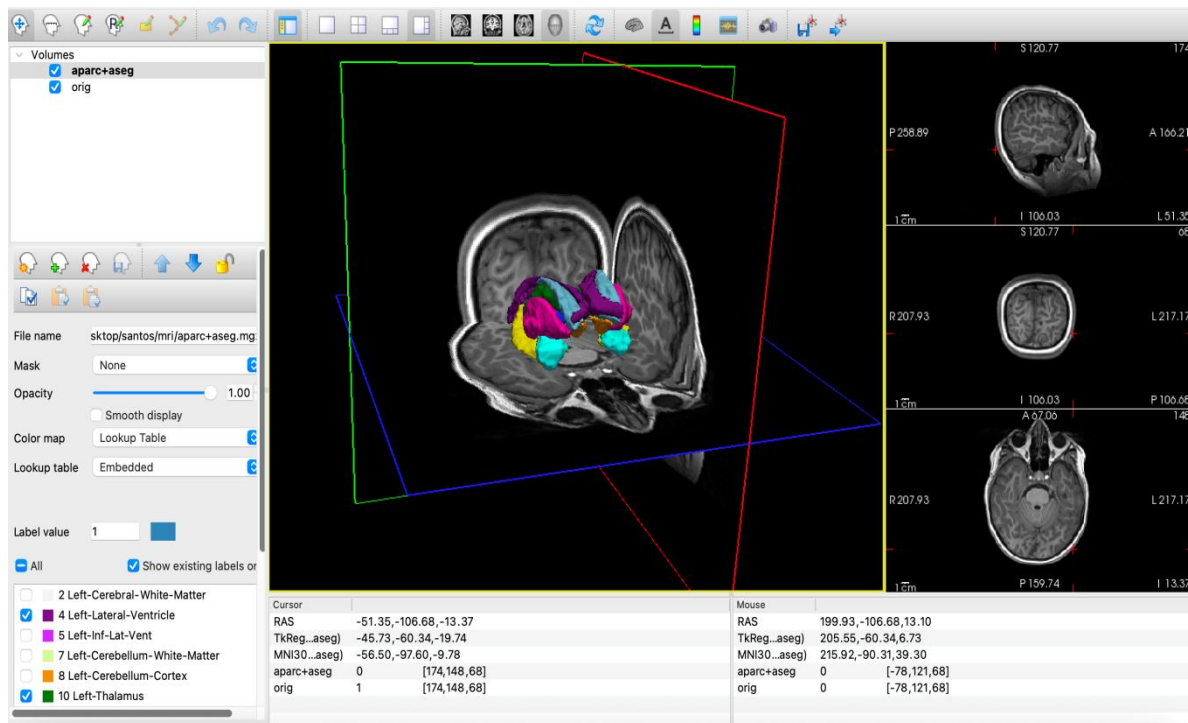


Figura 8.12. Reconstrucción volumétrica de las subestructuras cerebrales mediante FreeSurfer (tálamo, caudado, putamen, pálido, hipocampo, amígdala, accumbens y ventrículos laterales)

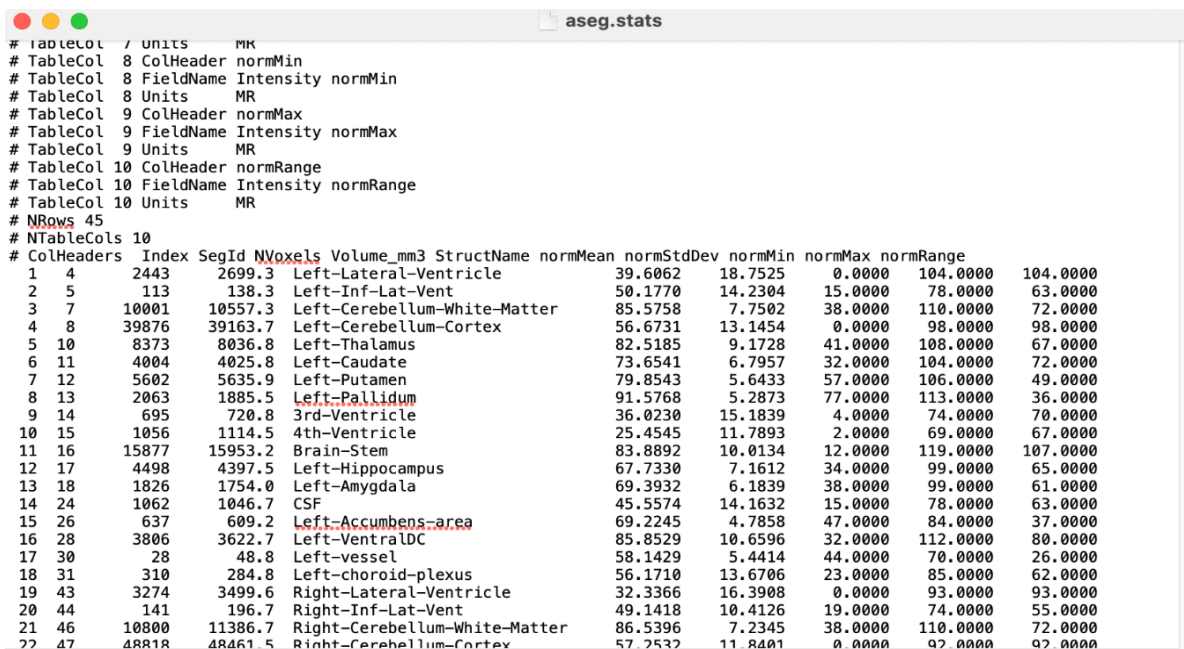


Figura 8.13. Archivo de texto donde se pueden ver los volúmenes de las diferentes estructuras segmentadas en unidades de mm^3 .

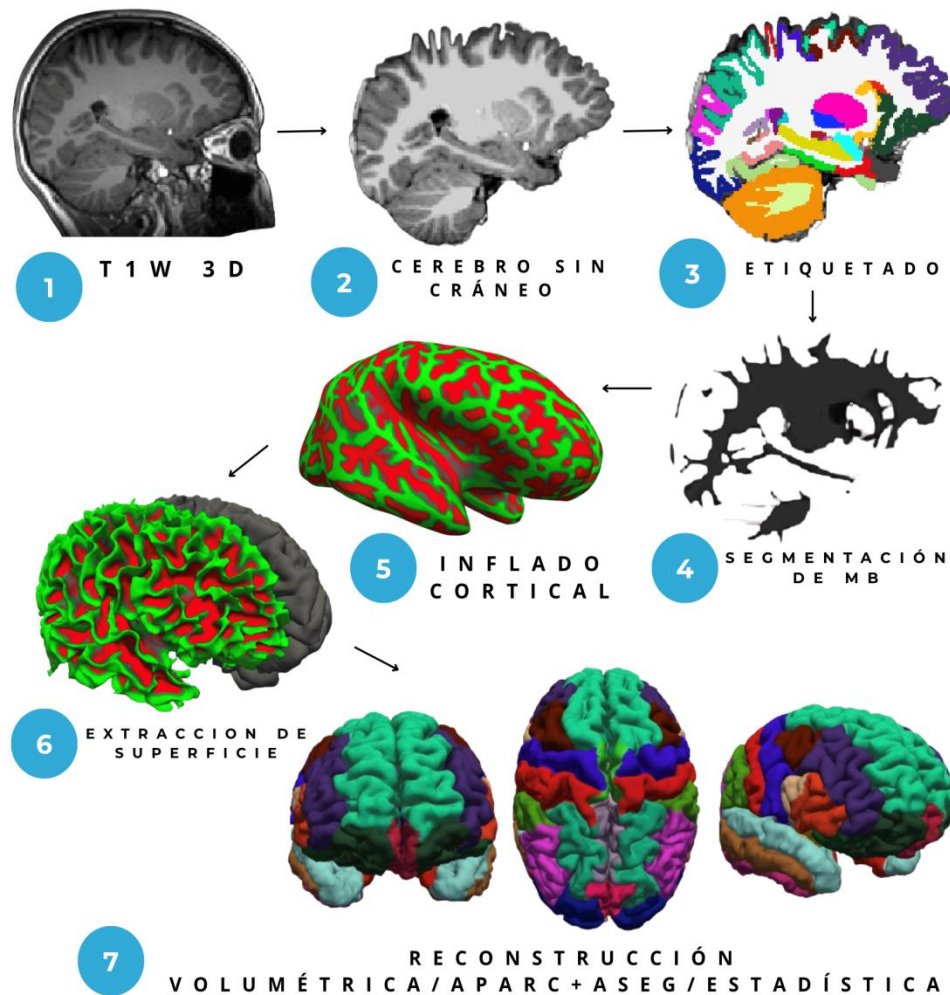


Figura 8.14. Descripción general del post-procesado volumétrico mediante el software FreeSurfer.

8.5 Análisis estadístico

Para comparar los grupos, se emplearon análisis estadísticos que incluyeron la prueba paramétrica t-Student y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes. Además, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de los datos, considerando tanto los valores absolutos como los relativos de los neurometabolitos. Los análisis fueron realizados con el software SPSS versión 26, aceptándose únicamente valores de $p < 0.05$.

Capítulo 9

Análisis y Resultados

El cambio en los índices de tNAA/tCr, tCho/tCr y tNAA/tCho del grupo 1 respecto al grupo 2 no fue estadísticamente significativo después de 12 meses. Comparando los índices de tNAA/tCr y tCho/tCr para el grupo 1 con respecto a los grupos control (¹Kreis, R. et al. (2002); ²Stanley, J. et al. (2007); ³Choi, C. et al. (2005). *NeuroImage*, 25(4), 1271-1277) se observa una diferencia estadísticamente significativa para ambos índices. Después de los 12 meses no sigue existiendo una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control.

Hemos observado que los pacientes pediátricos a los 5 meses de tener Covid-19 presentan una reducción de tNAA, tCho y en sus niveles, en comparación con el grupo de pacientes pediátricos a los 12 meses de tener Covid-19. El valor de tNAA del grupo 1 y del grupo 2 fue de 10.77 ± 1.10 y 12.52 ± 0.83 respectivamente con un valor de $p=0.023$, lo que indica un aumento de la concentración de N-acetil aspartato total, indicando una recuperación de este metabolito después de los 12 meses.

La concentración de Colina total (tCho) del grupo 1 respecto al grupo 2 represento cambios estadísticamente significativos después de 12 meses.

Los cambios en la volumetría cerebral en pacientes pediátricos post-covid-19 en 5 meses después presentan cambios significativos en los ventrículos laterales respecto a los pacientes pediátricos post-covid-19 en 12 meses después.

Grupo 1 (n=10) lado izquierdo $6.5813 \pm 0.7461 \text{ cm}^3$ y grupo 2 (n=10) lado izquierdo $4.4395 \pm 0.7550 \text{ cm}^3$ con un valor de $p=0.002$, grupo 1 (n=10) lado derecho 6.0574 ± 0.6857 y grupo 2 (n=10) lado derecho $4.3165 \pm 0.5162 \text{ cm}^3$ con un valor de $p=0.002$.

Se presentan también cambios significativos en la volumetría cerebral del grupo 1 (pacientes pediátricos post-covid-19, 5 meses después) con el grupo control en ambos ventrículos laterales (izquierdo y derecho), grupo 1 (n=10) lado izquierdo $6.5813 \pm 0.7461 \text{ cm}^3$ y grupo control (n=10) lado izquierdo $3.9450 \pm 1.022 \text{ cm}^3$ con un valor de $p=0.002$, grupo 1 (n=10) lado derecho $6.0574 \pm 0.6857 \text{ cm}^3$ y grupo control (n=10) lado derecho $3.1123 \pm 0.5736 \text{ cm}^3$ con un valor de $p=0.001$.

5 meses después			
GRUPO 1	tNAA (mM)	tCho (mM)	tCr (mM)
1	12.7 ± 1.68	2.73 ± 0.32	4.28 ± 0.64
2	10.6 ± 1.78	1.78 ± 0.45	6.97 ± 1.51
3	10.1 ± 2.09	1.39 ± 0.21	5.87 ± 0.70
4	10.5 ± 3.58	1.61 ± 0.43	4.38 ± 1.25
5	9.97 ± 5.10	1.81 ± 0.45	3.02 ± 1.10
PROMEDIO	10.77 ± 1.10	1.86 ± 0.51	4.90 ± 1.53

12 meses después			
GRUPO 2	tNAA (mM)	tCho (mM)	tCr (mM)
1	12.9 ± 3.18	2.41 ± 0.63	7.24 ± 2.21
2	12.4 ± 5.36	1.76 ± 0.33	6.96 ± 1.66
3	11.5 ± 2.17	2 ± 0.240	5.82 ± 0.86
4	13.7 ± 0.89	2.32 ± 0.17	8.90 ± 0.53
5	12.1 ± 1.9	1.28 ± 0.26	5.86 ± 0.98
PROMEDIO	12.52 ± 0.83	1.95 ± 0.45	6.95 ± 1.26

Tabla 9.1. Concentración en metabolitos en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.

Metabolitos (mM)	Grupo 1 (n=5) Edad de 7-11 años	Grupo 2 (n=5) Edad de 7-11 años	P valor
tNAA	10.77 ± 1.10	12.52 ± 0.83	0.022
tCho	1.86 ± 0.51	1.95 ± 0.45	NS
tCr	4.90 ± 1.53	6.95 ± 1.26	NS

Tabla 9.2. Comparación en la concentración de metabolitos ((tNAA, tCho y tCr)) en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.

* tNAA (N -acetilaspártato [NAA] y N -acetilaspártilglutamato [NAAG] sumados), tCr (creatina [Cr] y fosfocreatina [PCr] sumados), tCho (glicerofosocolina [GPC] y fosfocolina [PCh] sumados).

5 meses después			
GRUPO 1	tNAA/tCr	tCho/tCr	tNAA/tCho
1	2.9672	0.6378	4.6520
2	1.5208	0.2553	5.9550
3	1.7206	0.2367	7.2661
4	2.3872	0.3675	6.5217
5	3.3013	0.5993	5.5082
PROMEDIO	2.37 ± 0.76	0.41 ± 0.18	5.98 ± 0.99
12 meses después			
GRUPO 2	tNAA/tCr	tCho/tCr	tNAA/tCho
1	1.7817	0.3328	5.3526
2	1.7816	0.2528	7.0454
3	1.9759	0.3436	5.7500
4	1.5393	0.2606	5.9051
5	2.064	0.218	9.453
PROMEDIO	1.82 ± 0.20	0.28 ± 0.05	6.70 ± 1.66

Tabla 9.3. Índices en metabolitos en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.

INDICES	Grupo 1 (n=5) Edad de 7-11 años	Grupo 2 (n=5) Edad de 7-11 años	P valor
tNAA/tCr	2.37 ± 0.76	1.82 ± 0.20	0.022
tCho/tCr	0.41 ± 0.18	0.28 ± 0.05	NS
tNAA/tCho	5.98 ± 0.99	6.70 ± 1.66	NS

Tabla 9.4. Comparación en la concentración de índices (tNAA/tCr, tCho/tCr y tCr/tCho) en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.

Nota: Los datos son la media ± desviación estándar. NS indica que no es estadísticamente significativo.

Parámetro	R. Kreis et al. (2002) ¹	Stanley et al. (2007) ²	Choi et al. (2005) ³	Valor p (ANOVA)	Significancia
tNAA/tCr	1.68 ± 0.04	1.58 ± 0.16	1.65 ± 0.14	0.20	NO
tCho/tCr	0.28 ± 0.01	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.03	0.32	NO
tNAA/tCho	6.15 ± 0.18	5.85 ± 0.65	6.35 ± 0.58	0.15	NO

Tabla 9.5. Índices en metabolitos en pacientes control, tomados de ¹Kreis, R. et al. (2002). "Metabolic disorders of the brain in children studied with proton MR spectroscopy". En *Magnetic Resonance Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders* (pp. 1-32). Springer; ²Stanley, J. et al. (2007). *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 156(2), 153-160; ³Choi, C. et al. (2005). *NeuroImage*, 25(4), 1271-1277.

Parámetro	Control ^{1,2,3}	5 meses	Valor p	Significancia
tNAA/tCr	1.79 ± 0.15	2.37 ± 0.76	0.003*	SI
tCho/tCr	0.26 ± 0.04	0.41 ± 0.18	0.008*	SI
tNAA/tCho	6.44 ± 0.86	5.98 ± 0.99	0.415	NO

Tabla 9.6. Comparación entre índices del grupo1 y el grupo control.

Parámetro	Control ^{1,2,3}	12 meses	Valor p	Significancia
tNAA/tCr	1.79 ± 0.15	1.82 ± 0.20	0.580	NO
tCho/tCr	0.26 ± 0.04	0.28 ± 0.05	0.132	NO
tNAA/tCho	6.44 ± 0.86	6.70 ± 1.66	0.528	NO

Tabla 9.7. Comparación entre índices del grupo 2 y el grupo control.

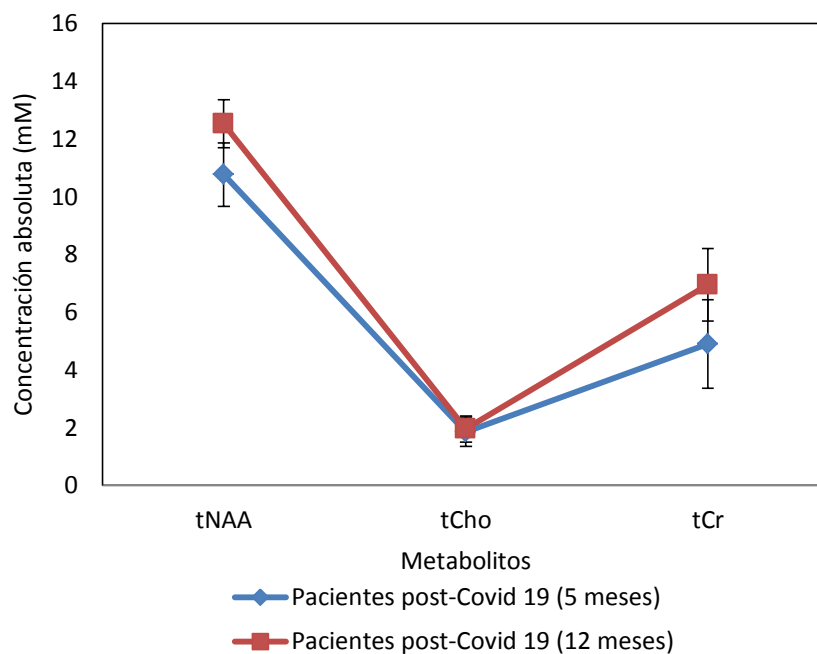


Figura 9.1. Comparación en la concentración de metabolitos (tNAA, tCho y tCr) en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.

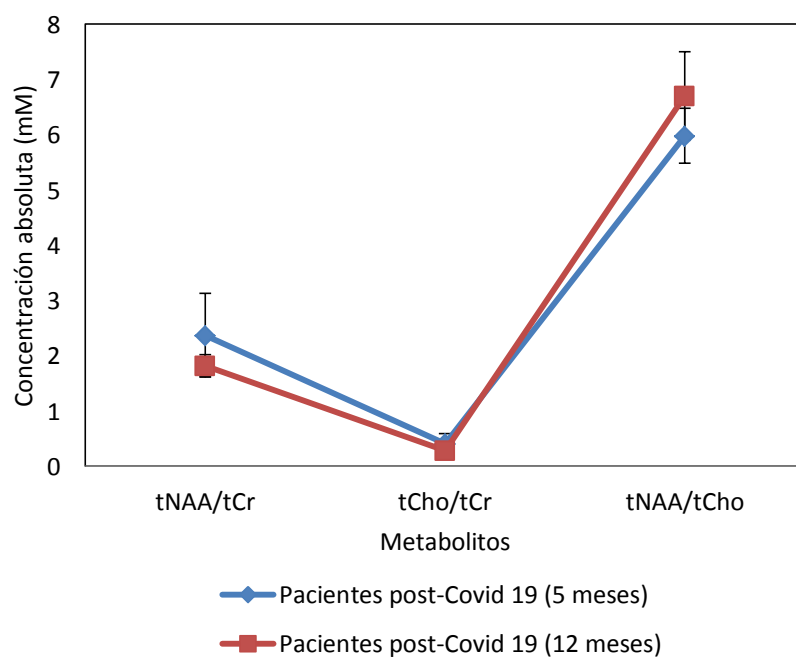


Figura 9.2. Comparación en la concentración de índices (tNAA/tCr, tCho/tCr y tCr/tCho) en pacientes post-Covid -19, 5 y 12 meses después.

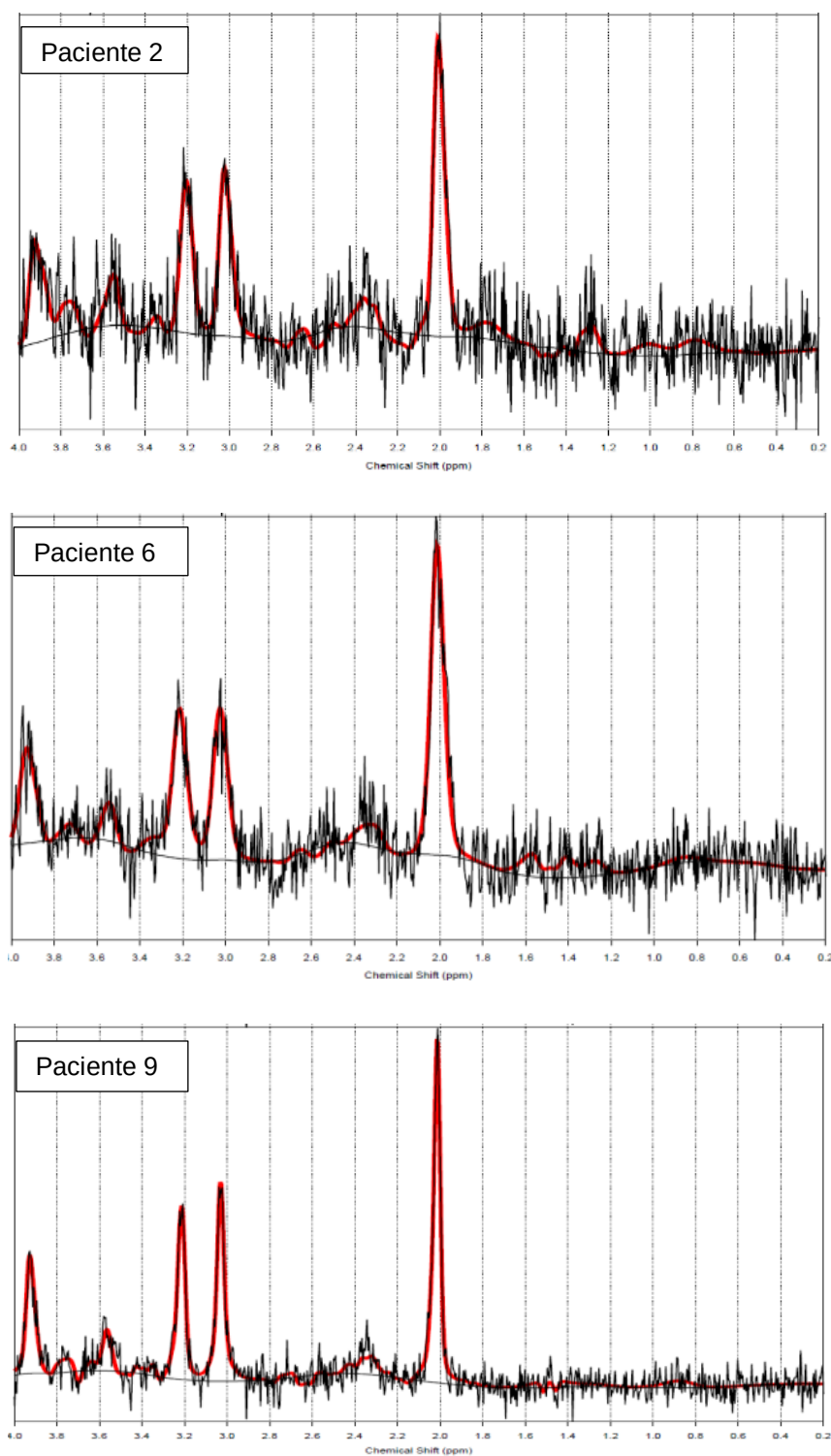


Figura 9.3. Espectros obtenidos de los pacientes 2 ,6 y 9 .La línea roja corresponde al ajuste realizado por el software, la línea negra es la línea base.

	Grupo 1 (n=10)		Grupo 2 (n=10)		Grupo Control (n=10)	
Subcortical	Izquierdo (cm^3)	Derecho (cm^3)	Izquierdo (cm^3)	Derecho (cm^3)	Izquierdo (cm^3)	Derecho (cm^3)
Ventrículos Laterales	6.5813 $\pm$ 0.7461	6.0574 $\pm$ 0.6857	4.4395 $\pm$ 0.7550	4.3165 $\pm$ 0.5162	3.9450 $\pm$ 1.022	3.1123 $\pm$ 0.5736
Tálamo	7.6783 $\pm$ 0.4375	7.1288 $\pm$ 0.1321	7.0206 $\pm$ 0.3268	6.8388 $\pm$ 0.2408	7.9440 $\pm$ 0.4511	7.5820 $\pm$ 0.3556
Caudado	3.4066 $\pm$ 0.3781	3.3928 $\pm$ 0.4121	3.1782 $\pm$ 0.2898	3.1287 $\pm$ 0.2950	3.6589 $\pm$ 0.2971	3.709 $\pm$ 0.1419
Putamen	4.8255 $\pm$ 0.5856	5.2357 $\pm$ 0.3987	4.9371 $\pm$ 0.2956	4.9267 $\pm$ 0.4058	5.5783 $\pm$ 0.2233	5.4975 $\pm$ 0.1444
Pálido	1.9114 $\pm$ 0.2649	1.7878 $\pm$ 0.1528	1.7011 $\pm$ 0.2215	1.5876 $\pm$ 0.2216	1.9053 $\pm$ 0.0924	1.8244 $\pm$ 0.1110
Hipocampo	3.8643 $\pm$ 0.2758	4.1487 $\pm$ 0.2369	3.8483 $\pm$ 0.2197	4.0031 $\pm$ 0.1308	4.0773 $\pm$ 0.4486	4.3665 $\pm$ 0.5126
Amígdala	1.6718 $\pm$ 0.1757	1.7001 $\pm$ 0.1107	1.5640 $\pm$ 0.1862	1.7002 $\pm$ 0.2240	1.7871 $\pm$ 0.3266	1.7910 $\pm$ 0.2568
Accumbens	0.5501 $\pm$ 0.0487	0.6307 $\pm$ 0.1251	0.5877 $\pm$ 0.1361	0.5959 $\pm$ 0.1438	0.6153 $\pm$ 0.0829	0.6953 $\pm$ 0.0500

Tabla 9.8. Estructuras subcorticales de ambos hemisferios del grupo 1, grupo 2 y grupo control.

	Grupo 1 (n=10)	Grupo 2 (n=10)	Grupo Control (n=10)
Cerebro	Total (cm^3)	Total (cm^3)	Total (cm^3)
Materia Blanca	391.837 $\pm$ 29.616	359.634 $\pm$ 35.474	398.6096 $\pm$ 22.2617
Materia Gris	660.166 $\pm$ 56.953	619.583 $\pm$ 37.963	683.0380 $\pm$ 40.6650
Volumen Total	1334.138 $\pm$ 109.297	1254.386 $\pm$ 87.280	1339.4787 $\pm$ 97.0195

Tabla 9.9. Materia blanca, materia gris y volumen total del cerebro del grupo 1, grupo 2 y grupo control.

	Grupo 1 (n=10)		Grupo 2 (n=10)			
Subcortical	Izquierdo (cm^3)	Izquierdo (cm^3)	P valor	Derecho (cm^3)	Derecho (cm^3)	P valor
Ventrículos Laterales	6.5813 $\pm$ 0.7461	4.4395 $\pm$ 0.7550	0.002	6.0574 $\pm$ 0.6857	4.3165 $\pm$ 0.5162	0.002
Tálamo	7.6783 $\pm$ 0.4375	7.0206 $\pm$ 0.3268	NS	7.1288 $\pm$ 0.1321	6.8388 $\pm$ 0.2408	NS
Caudado	3.4066 $\pm$ 0.3781	3.1782 $\pm$ 0.2898	NS	3.3928 $\pm$ 0.4121	3.1287 $\pm$ 0.2950	NS
Putamen	4.8255 $\pm$ 0.5856	4.9371 $\pm$ 0.2956	NS	5.2357 $\pm$ 0.3987	4.9267 $\pm$ 0.4058	NS
Pálido	1.9114 $\pm$ 0.2649	1.7011 $\pm$ 0.2215	NS	1.7878 $\pm$ 0.1528	1.5876 $\pm$ 0.2216	NS
Hipocampo	3.8643 $\pm$ 0.2758	3.8483 $\pm$ 0.2197	NS	4.1487 $\pm$ 0.2369	4.0031 $\pm$ 0.1308	NS
Amígdala	1.6718 $\pm$ 0.1757	1.5640 $\pm$ 0.1862	NS	1.7001 $\pm$ 0.1107	1.7002 $\pm$ 0.2240	NS
Accumbens	0.5501 $\pm$ 0.0487	0.5877 $\pm$ 0.1361	NS	0.6307 $\pm$ 0.1251	0.5959 $\pm$ 0.1438	NS

Tabla 9.10. Comparación entre estructuras subcorticales de ambos hemisferios del grupo 1 y grupo 2.

	Grupo 1 (n=10)		Grupo 2 (n=10)			
Cerebro	Total (cm^3)	Total (cm^3)	Total (cm^3)	Total (cm^3)	P valor	
Materia Blanca	391.837 $\pm$ 29.616	359.634 $\pm$ 35.474	359.634 $\pm$ 35.474	359.634 $\pm$ 35.474	NS	
Materia Gris	660.166 $\pm$ 56.953	619.583 $\pm$ 37.963	619.583 $\pm$ 37.963	619.583 $\pm$ 37.963	NS	
Volumen Total	1334.138 $\pm$ 109.297	1254.386 $\pm$ 87.280	1254.386 $\pm$ 87.280	1254.386 $\pm$ 87.280	NS	

Tabla 9.11. Comparación entre materia blanca, materia gris y volumen total del cerebro del grupo 1 y grupo 2.

	Grupo 1 (n=10)		Grupo Control (n=10)			
	Grupo 1 (n=10)		Grupo Control (n=10)			
Subcortical	Izquierdo (cm^3)	Izquierdo (cm^3)	P valor	Derecho (cm^3)	Derecho (cm^3)	P valor
Ventrículos Laterales	6.5813 $\pm$ 0.7461	3.9450 $\pm$ 1.022	0.002	6.0574 $\pm$ 0.6857	3.1123 $\pm$ 0.5736	0.001
Tálamo	7.6783 $\pm$ 0.4375	7.9440 $\pm$ 0.4511	NS	7.1288 $\pm$ 0.1321	7.5820 $\pm$ 0.3556	NS
Caudado	3.4066 $\pm$ 0.3781	3.6589 $\pm$ 0.2971	NS	3.3928 $\pm$ 0.4121	3.709 $\pm$ 0.1419	NS
Putamen	4.8255 $\pm$ 0.5856	5.5783 $\pm$ 0.2233	NS	5.2357 $\pm$ 0.3987	5.4975 $\pm$ 0.1444	NS
Pálido	1.9114 $\pm$ 0.2649	1.9053 $\pm$ 0.0924	NS	1.7878 $\pm$ 0.1528	1.8244 $\pm$ 0.1110	NS
Hipocampo	3.8643 $\pm$ 0.2758	4.0773 $\pm$ 0.4486	NS	4.1487 $\pm$ 0.2369	4.3665 $\pm$ 0.5126	NS
Amígdala	1.6718 $\pm$ 0.1757	1.7871 $\pm$ 0.3266	NS	1.7001 $\pm$ 0.1107	1.7910 $\pm$ 0.2568	NS
Accumbens	0.5501 $\pm$ 0.0487	0.6153 $\pm$ 0.0829	NS	0.6307 $\pm$ 0.1251	0.6953 $\pm$ 0.0500	NS

Tabla 9.12. Comparación entre estructuras subcorticales de ambos hemisferios del grupo 1 y grupo control.

	Grupo 1 (n=10)		Grupo Control (n=10)	
Cerebro	Total (cm^3)	Total (cm^3)	P valor	
Materia Blanca	391.837 $\pm$ 29.616	398.6096 $\pm$ 22.2617	NS	
Materia Gris	660.166 $\pm$ 56.953	683.0380 $\pm$ 40.6650	NS	
Volumen Total	1334.138 $\pm$ 109.297	1339.4787 $\pm$ 97.0195	NS	

Tabla 9.13. Comparación entre materia blanca, materia gris y volumen total del cerebro del grupo 1 y grupo control.

	Grupo 2 (n=10)		Grupo Control (n=10)			
	Grupo 2 (n=10)		Grupo Control (n=10)			
Subcortical	Izquierdo (cm^3)	Izquierdo (cm^3)	P valor	Derecho (cm^3)	Derecho (cm^3)	P valor
Ventrículos Laterales	4.4395 $\pm$ 0.7550	3.9450 $\pm$ 1.022	NS	4.3165 $\pm$ 0.5162	3.1123 $\pm$ 0.5736	0.008
Tálamo	7.0206 $\pm$ 0.3268	7.9440 $\pm$ 0.4511	NS	6.8388 $\pm$ 0.2408	7.5820 $\pm$ 0.3556	NS
Caudado	3.1782 $\pm$ 0.2898	3.6589 $\pm$ 0.2971	NS	3.1287 $\pm$ 0.2950	3.709 $\pm$ 0.1419	NS
Putamen	4.9371 $\pm$ 0.2956	5.5783 $\pm$ 0.2233	NS	4.9267 $\pm$ 0.4058	5.4975 $\pm$ 0.1444	NS
Pálido	1.7011 $\pm$ 0.2215	1.9053 $\pm$ 0.0924	NS	1.5876 $\pm$ 0.2216	1.8244 $\pm$ 0.1110	NS
Hipocampo	3.8483 $\pm$ 0.2197	4.0773 $\pm$ 0.4486	NS	4.0031 $\pm$ 0.1308	4.3665 $\pm$ 0.5126	NS
Amígdala	1.5640 $\pm$ 0.1862	1.7871 $\pm$ 0.3266	NS	1.7002 $\pm$ 0.2240	1.7910 $\pm$ 0.2568	NS
Accumbens	0.5877 $\pm$ 0.1361	0.6153 $\pm$ 0.0829	NS	0.5959 $\pm$ 0.1438	0.6953 $\pm$ 0.0500	NS

Tabla 9.14. Comparación entre estructuras subcorticales de ambos hemisferios del grupo 2 y grupo control.

	Grupo 2 (n=10)		Grupo Control (n=10)	
Cerebro	Total (cm^3)	Total (cm^3)	P valor	
Materia Blanca	359.634 $\pm$ 35.474	398.6096 $\pm$ 22.2617	NS	
Materia Gris	619.583 $\pm$ 37.963	683.0380 $\pm$ 40.6650	NS	
Volumen Total	1254.386 $\pm$ 87.280	1339.4787 $\pm$ 97.0195	NS	

Tabla 9.15. Comparación entre materia blanca, materia gris y volumen total del cerebro del grupo 2 y grupo control.

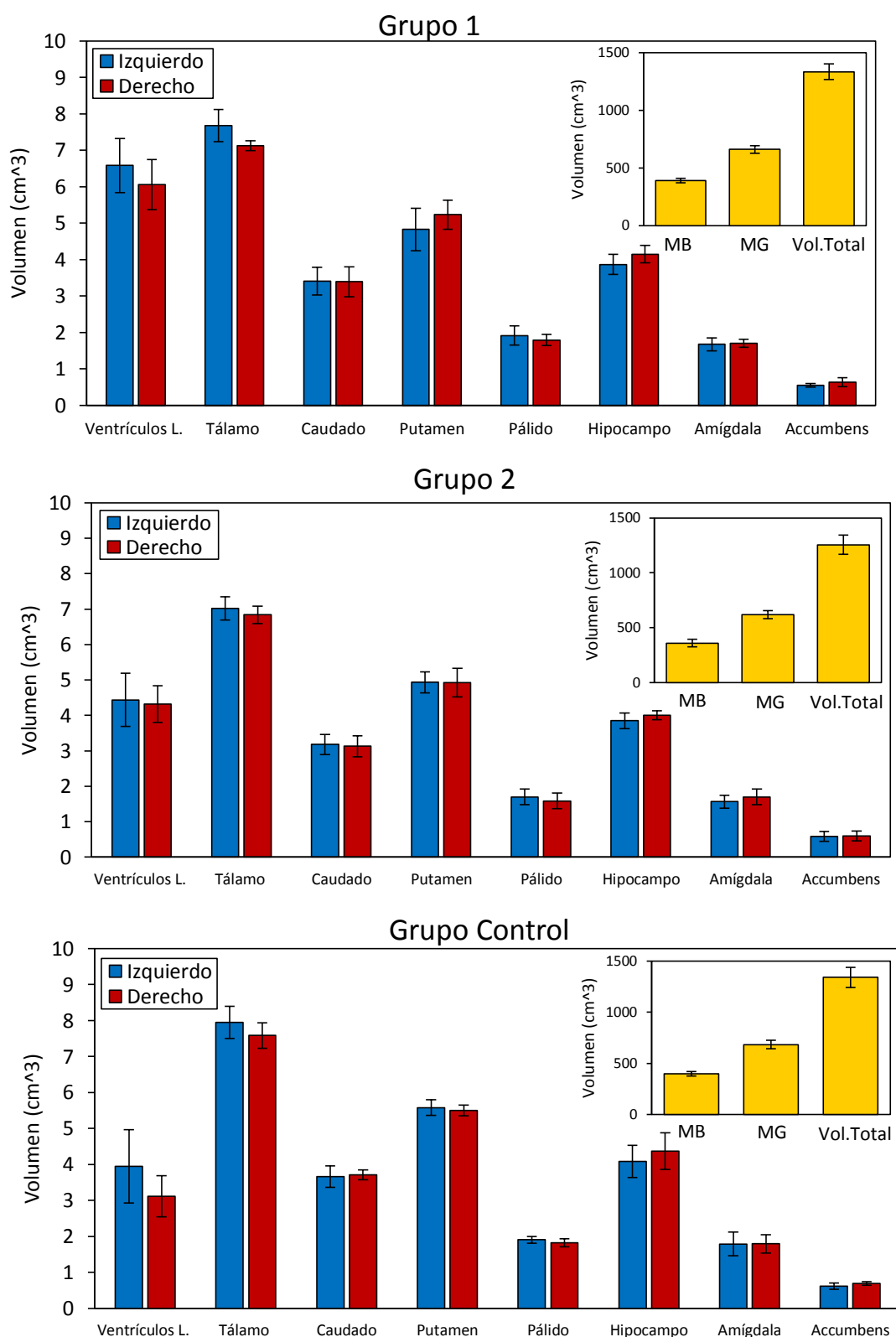


Figura 9.4. Volumen en cm^3 de las estructuras subcorticales, materia blanca, materia gris y volumen total de ambos hemisferios del grupo 1, grupo 2 y grupo control.

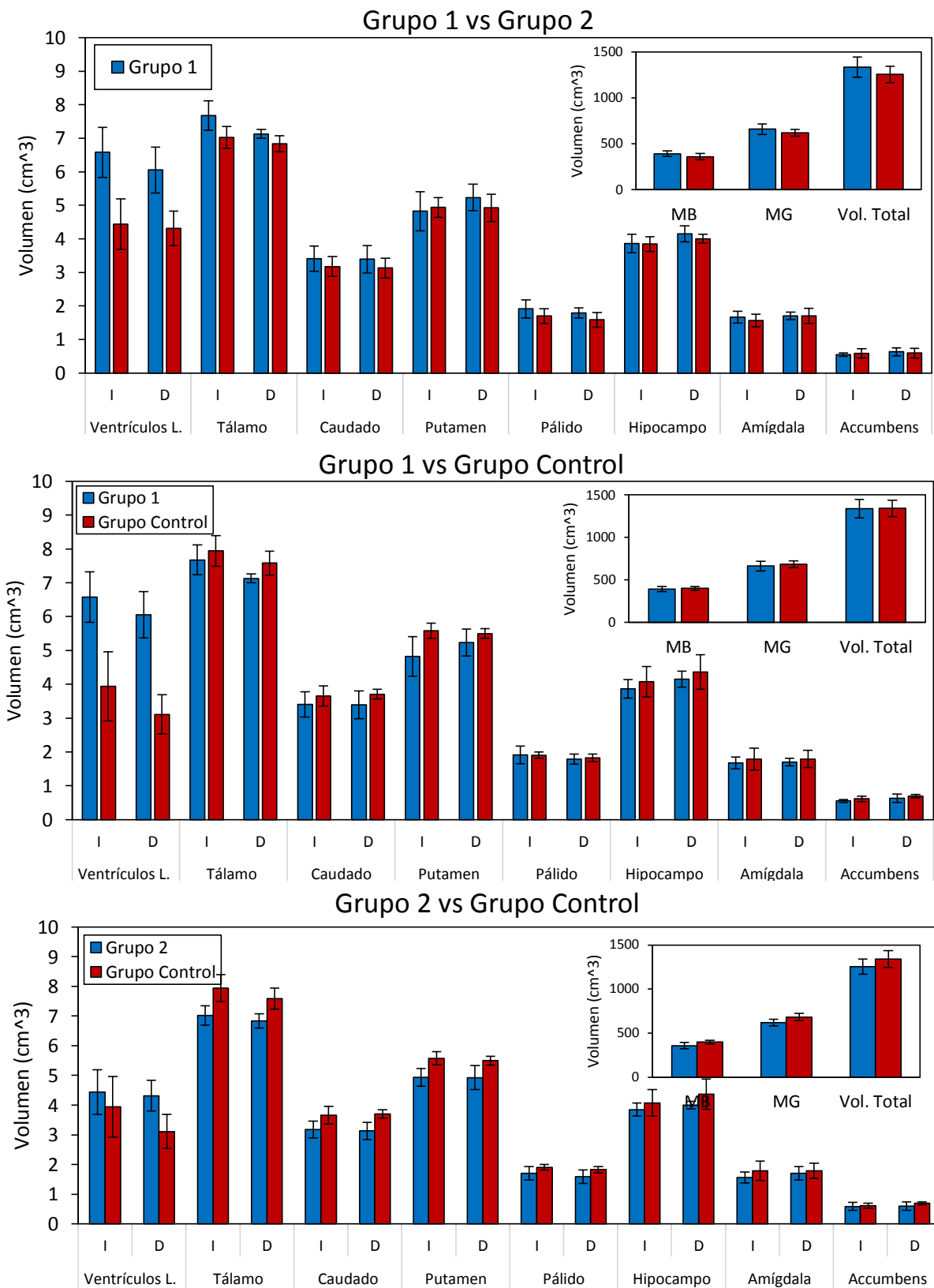


Figura 9.5. Comparación del volumen en cm^3 de las estructuras subcorticales, materia blanca, materia gris y volumen total de ambos hemisferios del grupo 1 vs grupo 2, grupo 1 vs grupo control y grupo 2 vs grupo control.

SEGMENTACIÓN DE ESTRUCTURAS

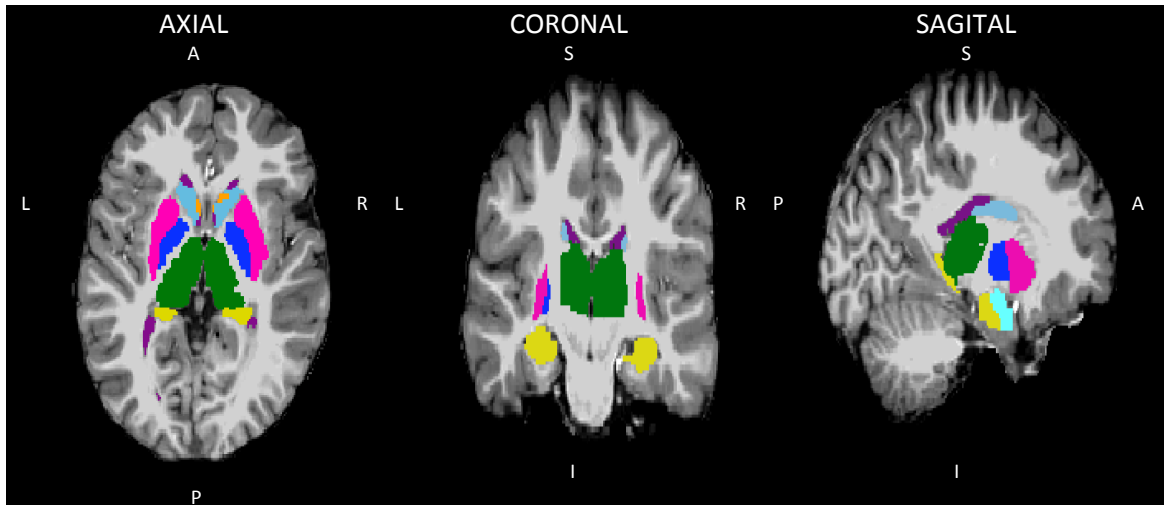


Figura 9.6. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 2 del grupo 1 en donde se muestra la segmentación de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.

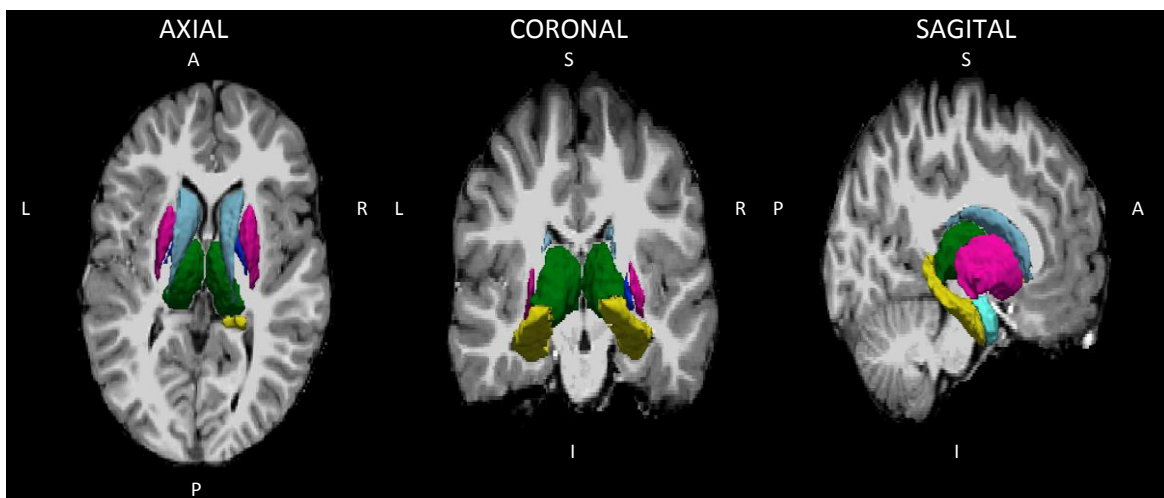


Figura 9.7. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 2 del grupo 1 en donde se muestra la reconstrucción volumétrica de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.

SEGMENTACIÓN DE ESTRUCTURAS

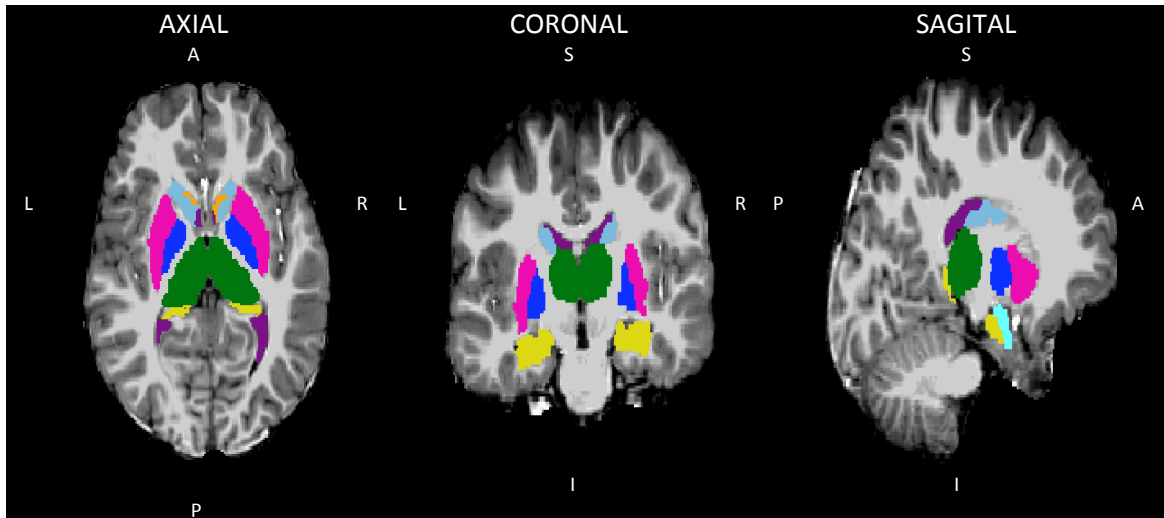


Figura 9.8. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 5 del grupo 2 en donde se muestra la segmentación de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.

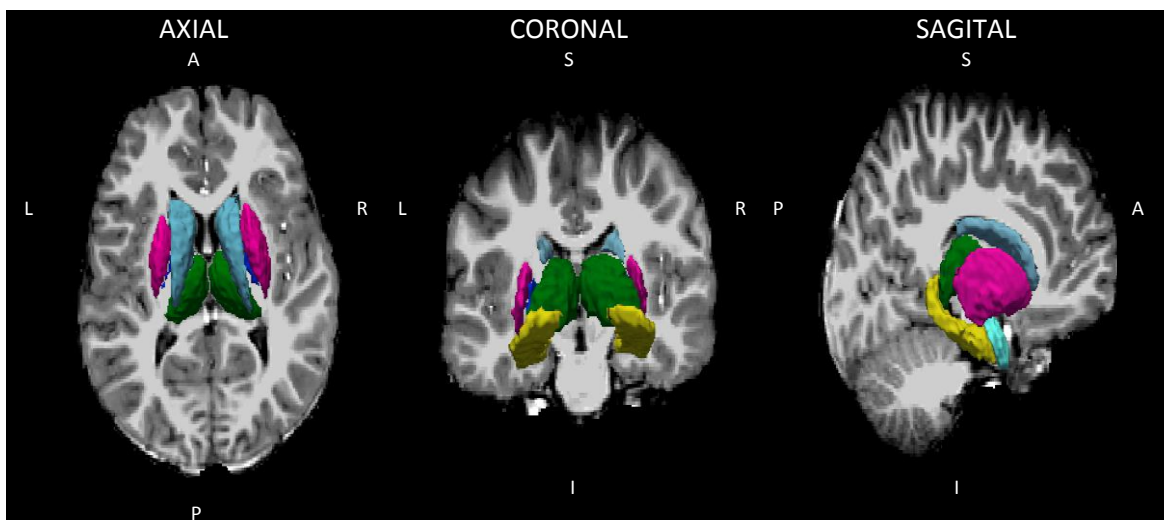


Figura 9.9. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 5 del grupo 2 en donde se muestra la reconstrucción volumétrica de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.

SEGMENTACIÓN DE ESTRUCTURAS

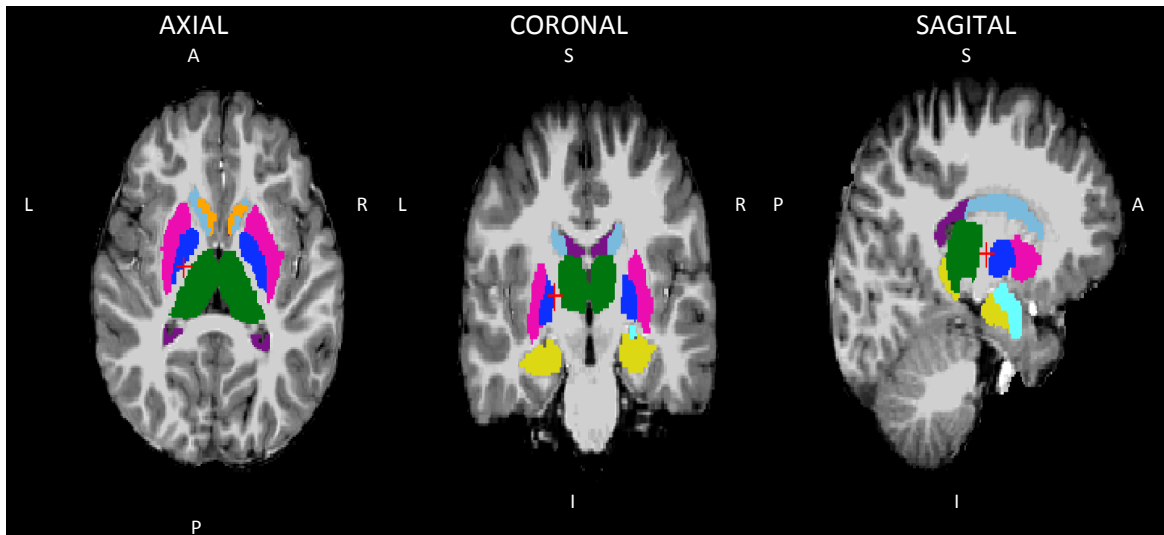


Figura 9.10. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 3 del grupo control en donde se muestra la segmentación de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.

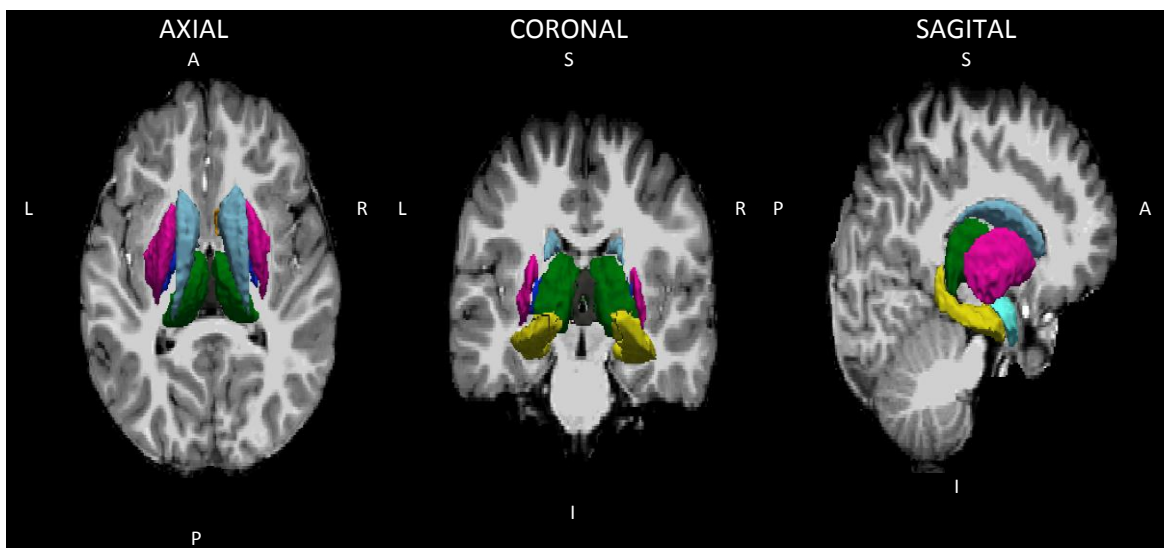


Figura 9.11. Imagen de resonancia magnética (secuencia volumétrica ponderada T1 sin contraste) del paciente 3 del grupo control en donde se muestra la reconstrucción volumétrica de las estructuras cerebrales después de procesamiento con el software FreeSurfer. (A) corte axial. (B) corte coronal. (C) corte sagital.

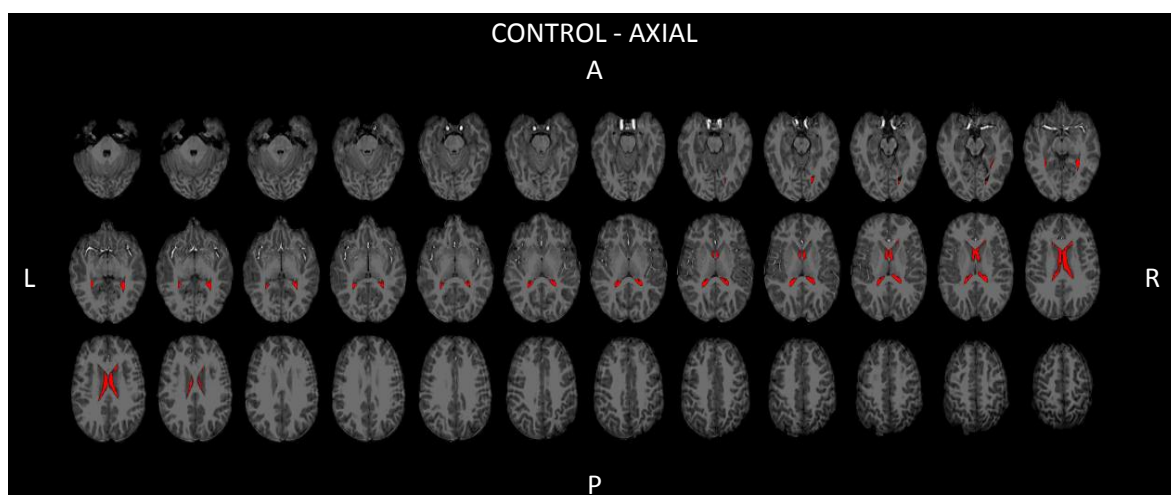


Figura 9.12. Corte axial en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 6 del grupo control.

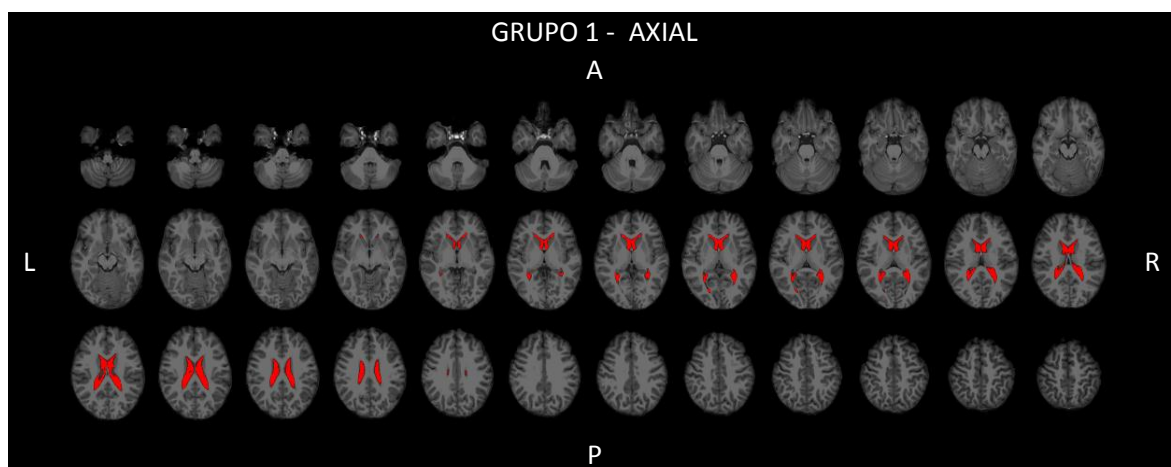


Figura 9.13. Corte axial en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 7 del grupo 1.

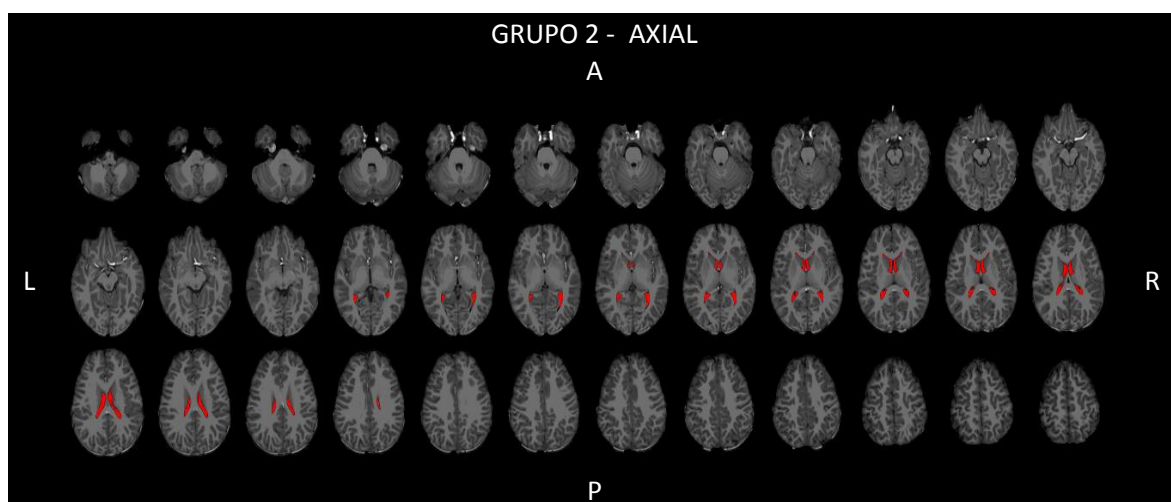


Figura 9.14. Corte axial en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 4 del grupo 2.

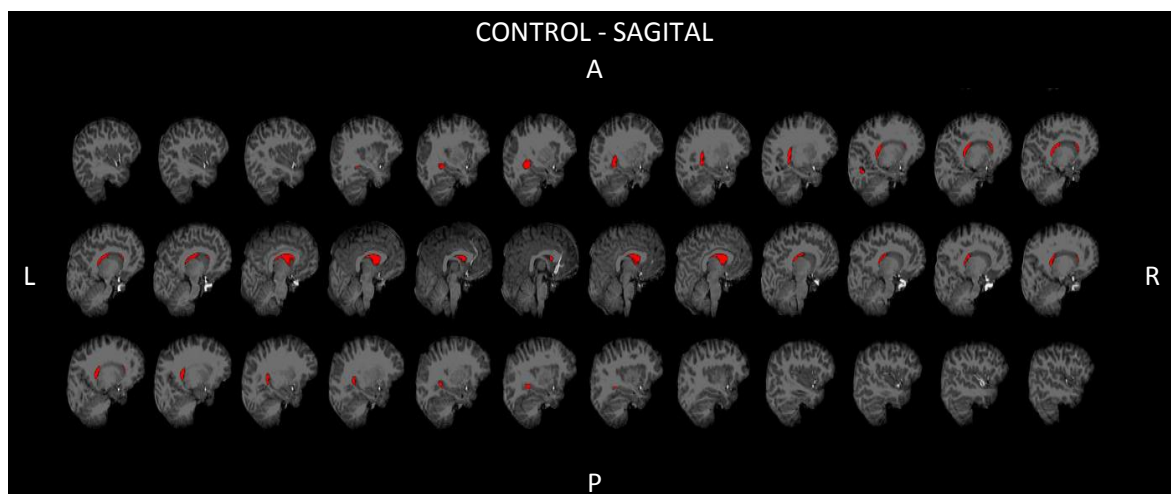


Figura 9.15 Corte sagital en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 6 del grupo control.

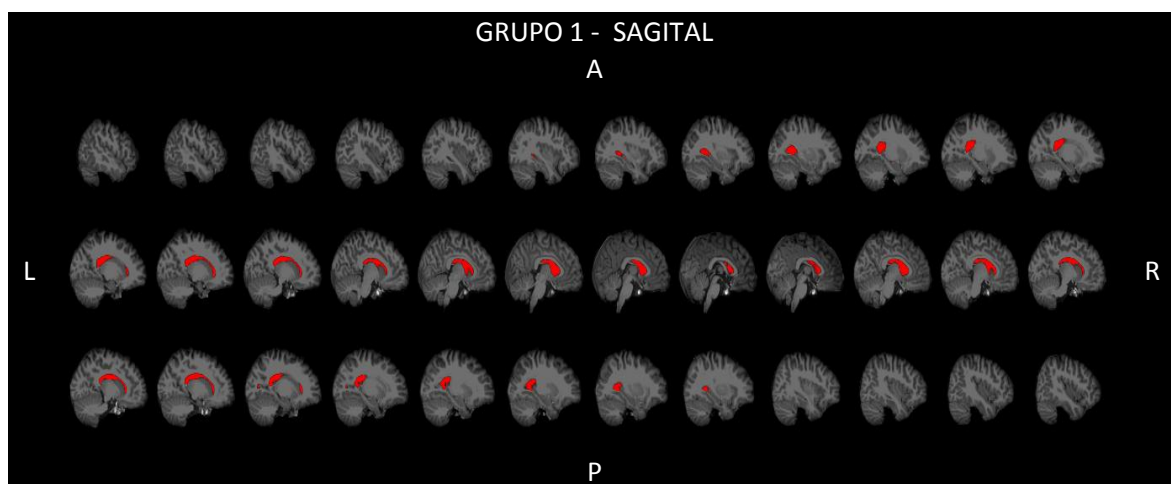


Figura 9.16. Corte sagital en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 7 del grupo

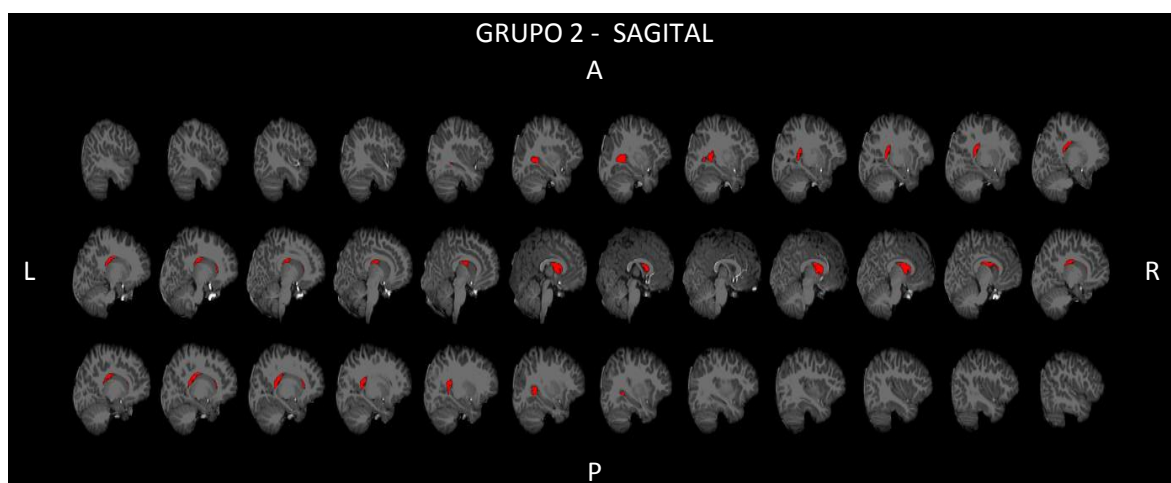


Figura 9.17. Corte sagital en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 4 del grupo 2.

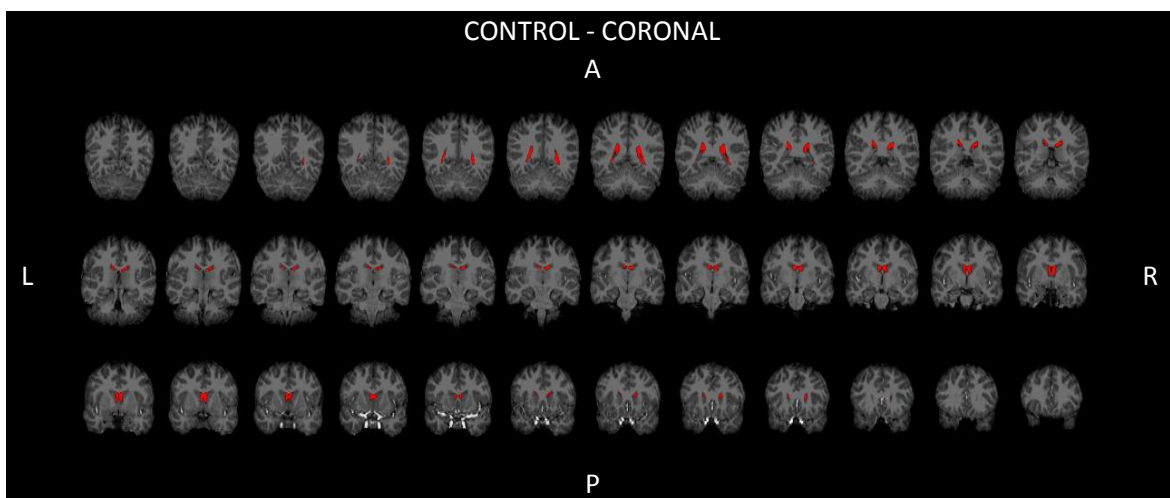


Figura 9.18 Corte coronal en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 6 del grupo control.

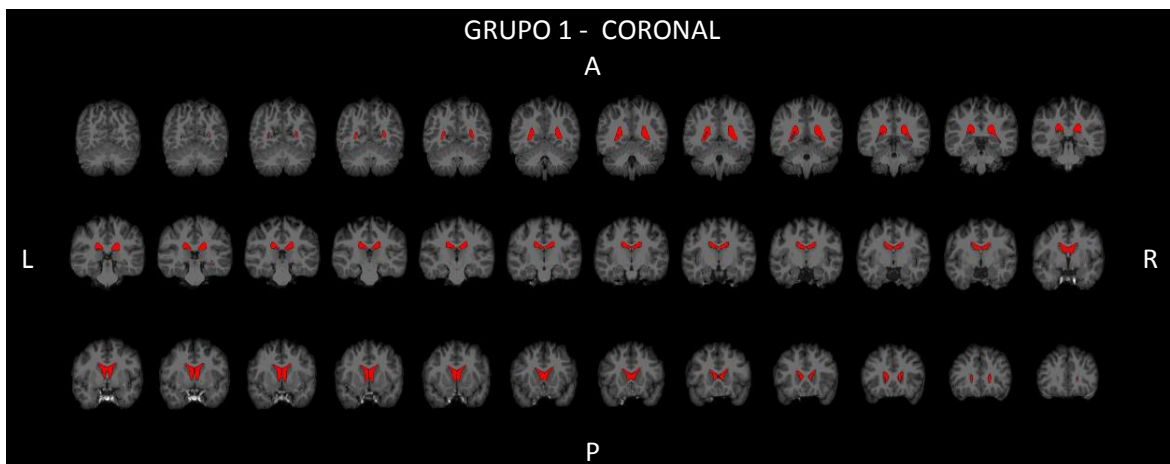


Figura 9.19. Corte coronal en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 7 del grupo 1.

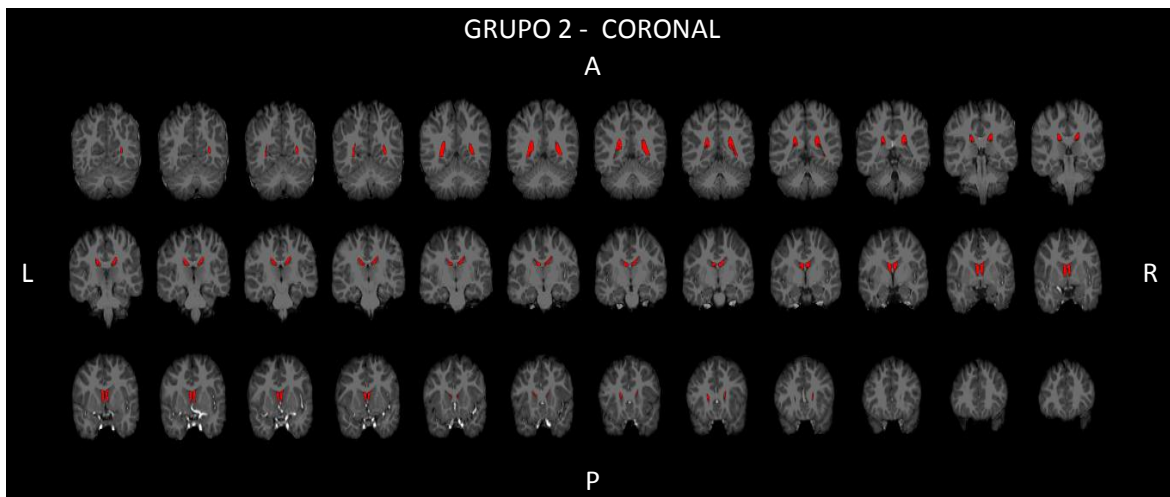


Figura 9.20. Corte coronal en donde se muestra los ventrículos laterales del paciente 4 del grupo 2.

Capítulo 10

Discusiones y Conclusión

Los resultados de ERM mostraron alteración en los metabolitos NAA, asociadas con daño neuronal en la corteza prefrontal medial (CPFM), posiblemente provocado por un entorno metabólico anaeróbico derivado de la hipoxia cerebral, el daño en la CPFM provoca posibles problemas en funciones cognitivas, incluidas la atención, el control inhibitor, la formación de hábitos y la memoria de trabajo, espacial o a largo plazo.

Nuestros resultados son consistentes con los reportados por Rapalino et al. (2021), quienes observaron disminución de NAA y aumento de colina en pacientes adultos con encefalopatía asociada a COVID-19, indicando daño neuronal e inflamación glial. Asimismo, Reda et al. (2022) describieron patrones metabólicos similares en pacientes egipcios con COVID-19, reforzando la idea de que la alteración neuronal es un marcador común en la afectación cerebral por SARS-CoV-2. En comparación con estudios en población adulta, nuestros hallazgos pediátricos evidencian un comportamiento análogo pero con signos de recuperación progresiva, lo cual podría estar relacionado con una mayor plasticidad cerebral en etapas tempranas del desarrollo.

La relación $tNAA/tCr$ y $tCho/tCr$ puede originar una interpretación equivocada en el caso de un nivel de tCr modificad. Por lo tanto, el trabajo actual también demuestra que tanto la concentración total de metabolitos y las relaciones metabolito/ tCr deben usarse en conjunto para una interpretación correcta de los cambios en los metabolitos de pacientes pediátricos post-Covid-19.

En relación con la volumetría cerebral, los pacientes pediátricos post-covid-19 graves después de 5 meses comparándolos con pacientes sanos presentar un aumento del volumen de los ventrículos laterales (izquierdo y derecho), tenemos una recuperación del volumen del ventrículo lateral izquierdo después de 12 meses de tener covid-19 comparado con el ventrículo izquierdo de pacientes sanos, sin embargo, todavía tenemos un aumento del volumen en el ventrículo derecho después de los 12 meses de tener covid-19, demostrando una recuperación más lenta del ventrículo derecho. A diferencia de lo observado en adultos (Douaud et al., 2022; Duan et al., 2023), donde se reporta una reducción sostenida de la materia gris en regiones frontales y temporales, en nuestro estudio pediátrico no se evidenció pérdida de materia gris ni blanca, sino una reducción del volumen ventricular entre los 5 y 12 meses post-Covid-19. Este hallazgo sugiere un proceso reversible, posiblemente relacionado con la resolución de edema o inflamación transitoria, más que con atrofia cerebral permanente. Por tanto, la dinámica ventricular observada podría interpretarse como un marcador de recuperación estructural en la población infantil post-COVID-19.

Una limitación importante del presente estudio radica en el tamaño muestra reducido, lo que restringe la generalización de los resultados. Además, la ausencia de correlaciones clínicas y neuropsicológicas detalladas impide establecer una relación directa entre los cambios metabólicos y las manifestaciones cognitivas. Sería conveniente incluir evaluaciones longitudinales con muestras más amplias, junto con pruebas neurocognitivas, para confirmar la recuperación metabólica observada y explorar su relación con la función cerebral.

En conjunto, los resultados sugieren que la infección por COVID-19 puede provocar alteraciones metabólicas y estructurales cerebrales medibles incluso en población pediátrica, aunque con una tendencia hacia la recuperación con el paso del tiempo. Por tanto, la ERM y la volumetría cerebral constituyen herramientas no invasivas prometedoras para el seguimiento de pacientes pediátricos post-COVID

-19, y podrían contribuir a la detección temprana de posibles secuelas neurológicas.

Referencias

- [1] Laura Oleaga Zufiría, Javier Lafuente Martínez., 2007. Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. Editorial Médica Panamericana
- [2] Dominik Weishaupt, Victor D. Köchli, Borut Marincek., 2008. How Does MRI Work? An introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging, Segunda Edición. Springer.
- [3] E. Mark Haacke, Robert W. Brown, Michael R. Thompson, Ramesh Venkatesan., 2008. Magnetic Resonance Imaging. Physical Principles and Sequence Design. Segunda Edición. John Wiley & Sons, Ltd
- [4] Griffiths, D., 1995 [2018], Introduction to Quantum Mechanics (2nd edition), Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 3rd edition, 2018.
- [5] Sergio Luis L., (2016). Resonancia magnética nuclear, Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares. Primera edición. Facultad de Ciencias Exactas UNLP.
- [6] Giménez Martínez, J.J. y Expósito López J.M. (1998). RMN para químicos orgánicos. Almería: Universidad de Almería, Servicio de Publicaciones e Instituto de Estudios Almerienses. Hore, P.J. (2000). Resonancia Magnética Nuclear. Buenos Aires: Eudeba
- [7] Jaume Gili., 2003. Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen,. Registro Propiedad Intelectual: B-5124-02. Barcelona
- [8] Vadim Kuperman., 2000. Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and applications. Academic Press. A Harcourt Science and Technology Company.
- [9] Abragam, A. (1961). Principles of nuclear magnetism. Clarendon Press, Oxford, U.K
- [10] Lambert, J.B.; Mazzola, E.P.: Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods; Pearson Prentice Hall, New Jersey ,1999.

- [11] Tiago Bueno Moraes. Transformada inversa de Laplace para el análisis de señales de resonancia magnética nuclear de campo bajo. *Quim. Nova*, Vol. 44, No. 8 (2021), págs. 1020-1027. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170751>
- [12] Reza Faghihi, Banafsheh Zeinali-Rafsanjani, Mohammad-Amin Mosleh-Shirazi, Mahdi Saeedi-Moghadam, Mehrzad Lotfi, Reza Jalli, & Vida Iravani. Magnetic Resonance Spectroscopy and its Clinical Applications: A Review. *Journal of Medical and Radiation Sciences* 48 (2017) , págs 233-253.
- [13] Marco Essig, Craig Snell, & Lawrence Ryner. MR Spectroscopy in Neuroimaging- A practical Guide to Integrate a Complex Technology into a Clinical Workflow. *MAGNETOM* 71 (2018).
- [14] Brian Ross* and Stefan Bluml. Magnetic Resonance Spectroscopy of the Human Brain. *The Anatomical Record* 265 (2001), págs 54-84.
- [15] R.E. Lenkinski. MR Spectroscopy. Harvard Medical School, USA. <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/294/115-127.pdf>
- [16] 1 Brown TR , Kincaid BM , Ugurbil K. Imágenes de desplazamiento químico de RMN en tres dimensiones . *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 3523 - 3526 .
- [17] 2 Maudsley AA , Hilal SK , Perman WH , Simon HE . Espectroscopía de alta resolución resuelta espacialmente por RMN “cuatridimensional” . *J Magn Reson* (1969) 1983 ; 51 : 147 - 152 .
- [18] R.E. Lenkinski, PhD Director of Experimental Radiology and 3T Magnetic Resonance Imaging/Spectroscopy Program, Department of Radiology, Beth Israel Deaconess Medical Center; Professor of Radiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
- [19] Robin A. de Graaf, *In Vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques*, 3rd Edition. Wiley, 2018
- [20] Buonocore MH, Maddock RJ. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: a review of physical principles and technical methods. *Rev Neurosci*. 2015;26(6):609-32. doi: 10.1515/revneuro-2015-0010. PMID: 26200810.
- [21] Ana Londoño, MD. Andrés Arbeláez, MD. José Luís Ascencio, MD. (2006). Aplicación de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de las enfermedades del sistema nervioso central. *Acta Neurol Colomb* Vol. 22 No. Págs. 42-54.

- [22] Michael H. Buonocore and Richard J. Maddock. (2015).Magnetic resonance spectroscopy of the brain: a review of physical principles and technical methods.Journal Reviews in the Neurosciences.<https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0010>
- [23] Roberto Liserre, Lorenzo Pinelli , Roberto Gasparotti. (2021). An Updated Practical Guide MR spectroscopy in pediatric neuroradiology. Pediatric Neuroradiology for Trainees and Fellows. <http://dx.doi.org/10.21037/tp-20-445>
- [25] Lester Kwock. (2002). Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy in Oncology. Technology in Cancer Research & Treatment ISSN 1533-0346 Volume 1, Number 1.
- [26] MR spectroscopy in pediatric neuroradiology Roberto Liserre^{1^}, Lorenzo Pinelli¹, Roberto Gasparotti², Transl Pediatr 2021;10(4):1169-1200 | <http://dx.doi.org/10.21037/tp-20-445>
- [27] Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. J Lipid Res. 2008;49(6):1187-1194.
- [28] METABOLITE CHARACTERIZATION IN SERUM SAMPLES FROM NORMAL HEALTHY HUMAN SUBJECTS BY ¹H AND ¹³C NMR SPECTROSCOPY Divya Misra* and Usha Bajpai, Bull. Chemical Society of Ethiopia. 2009, 23(2), 211-221.
- [29] Robin A. de Graaf, In Vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques, 3rd Edition.Wiley,2018
- [30] M.Mehring,Principles of High Resolution NMR in Solids, 1983.
- [31] Spalletta G, Piras F, GiliT. Brain Morphometric, Neuromethods, vol. 136. Human press, 2018:165-170.
- [32] Daudinot López M, Miller Clemente R, Gonce Hernández E. iMagis 2.0: a platform toward image-based processes inherent to radiation therapy. 2015, (pp. 1CD-ROM)
- [33] Avantika Samkariaa, Khushboo Punjabia, Shallu Sharmaa, Shallu Joona, Kanika Sandala, Tirthankar Dasguptab, Pooja Sharmac and Pravat K. Mandala,d,*.
Brain Stress Mapping in COVID-19 Survivors Using MR Spectroscopy: New Avenue of Mental Health Status Monitoring. Journal of Alzheimer's Disease 83 (2021), págs. 523–530.
<https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad210287>.

- [34] Katarzyna Sklinda, Andrzej Górecki, Małgorzata Dorobek, Jerzy Walecki, Aneta Modrzyńska, Bartosz Mruk. Ischaemic background of brain fog in long-haul COVID-19 - a nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabonomic analysis. Preliminary results. Polish Medical Society of Radiology 86 (2021), págs. 654-e660. : <https://doi.org/10.5114/pjr.2021.111100>
- [35] Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251791; PMCID: PMC7195378.
- [36] Rapalino, A. Weerasekera, S.J. Moum, K. Eikermann-Haerter, B.L. Edlow, D. Fischer, A. Torrado-Carvajal, M.L. Loggia, S.S. Mukerji, P.W. Schaefer, R.G. Gonzalez, M.H. Lev and E.-M. Ratai. Brain MR Spectroscopic Findings in 3 Consecutive Patients with COVID-19: Preliminary Observations. *American Journal of Neuroradiology* January 2021, 42 (1) 37-41; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6877>
- [37] Reda, A.M., Elsharkawy, A. & Dawoud, T.M. COVID-19's effects on the Egyptian population's brain: Could MRI and specialized MR spectroscopic analysis be beneficial?. *Egypt J Radiol Nucl Med* 53, 226 (2022). <https://doi.org/10.1186/s43055-022-00911-z>
- [38] Mohammad Haghani Dogahe, Shadman Nemati, Alia Saberi, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy Findings of Brain Olfactory Areas in Patients with COVID-19 Related Anosmia: a Preliminary Comparative Study. *Authorea*. December 28, 2022. DOI: 10.22541/au.167224776.66174666/v1
- [39] Levitt, M. H., *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*, 2nd Ed. Wiley- Blackwell (2008). pág. 26-36.
- [40] Leila B. H-Magnetic resonance spectroscopy study of stimulant medication effect on brain metabolites in French Canadian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. January 2014; 10: 47—54. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S52338>

- [41] Hernández Rodríguez, M. C., Gonzalo Domínguez, M., Juanes Mendez, J. A., Martín García, I., Santos Montón, C., & Marín Balbín, J. (2018). ESPECTROSCOPIA.: APLICACIONES EN RM CEREBRAL. *Seram*. Recuperado a partir de <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2034>.
- [42] Dezortova, M., Jiru, F., Petrasek, J. et al. ¹H MR spectroscopy as a diagnostic tool for cerebral creatine deficiency. *Magn Reson Mater Phy* 21, 327–332 (2008). <https://doi.org/10.1007/s10334-008-0137-z>
- [43] P. Sarchielli, O. Presciutti, G. P. Pelliccioli, R. Tarducci, G. Gobbi, P. Chiarini, A. Alberti, F. Vicinanza, V. Gallai, Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients, *Brain*, Volume 122, Issue 3, March 1999, Pages 513–521, <https://doi.org/10.1093/brain/122.3.513>
- [44] Brian R. & Stefan B. Magnetic Resonance Spectroscopy of the Human Brain. *The Anatomical Record* 2001; 265: 54-84.
- [45] Pouwels PJW, Frahm J. Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson Med* 1998; 39: 53–60.
- [46] Yue Q, Liu M, Nie X, Wu Q, Li J, et al. (2012) Quantitative 3.0T MR Spectroscopy Reveals Decreased Creatine Concentration in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Patients with Social Anxiety Disorder. *PLOS ONE* 7(10): e48105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048105>
- [47] Filippi CG, Uluğ AM, Deck MD, Zimmerman RD, Heier LA. Developmental delay in children: assessment with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 May;23(5):882-8. PMID: 12006297; PMCID: PMC7974746.
- [48] Artículo: Poca, MA; Sahuquillo, J; Mataro, M; Benejam, B; Arikan, F; Baguena, M "Ventricular enlargement after moderate or severe head injury: A frequent and neglected problem" *JOURNAL OF NEUROTRAUMA*, 22 (11): 1303-1310 NOV 2005.
- [49] Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect*

Dis. 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251791; PMCID: PMC7195378.

[50] Yiping Lu, Xuanxuan , Daoying Geng, Nan Mei, Pu-Yeh Wu, Chu-Chung Huang, Tianye Jia, Yajing Zhao, Dongdong Wang, Anling Xiao, Bo Yin. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *eClinicalMedicine* August 2020. (25). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>

[51] Costa Subias, J., & Soria Jerez, J. A. (2021). *Resonancia magnética dirigida a técnicos superiores en imagen para el diagnóstico* (2ª ed.). Elsevier.

[52] Ildefonso HR, García BR, Zegarra EL, et al. Encefalopatía por COVID-19 en niños: a propósito de dos casos. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2022;35(2):88-91. doi:10.35366/106661.

[53] Perlaki, G., Darnai, G., Arató, Á., Alhour, H. A., Szente, A., Áfra, E., Nagy, S. A., Horváth, R., Kovács, N., Doczi, T., Orsi, G., & Janszky, J. (2023). Gray matter changes following mild COVID-19: An MR morphometric study in healthy young people. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. <https://doi.org/10.1002/jmri.28970>

[54] Duan, K., Premi, E., Pilotto, A., Cristillo, V., Benussi, A., Libri, I., Giunta, M., Bockholt, H. J., Liu, J., Campora, R., Pezzini, A., Gasparotti, R., Magoni, M., Padovani, A., & Calhoun, V. D. (2021). Alterations of frontal-temporal gray matter volume associate with clinical measures of older adults with COVID-19. *Neurobiology of Stress*, 14, 100326. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100326>

[55] Douaud, G., Lee, S., Alfaro-Almagro, F., et al. (2022). SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, 604(7907), 697–707. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>

[56] Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Rodríguez M, Aja-Fernández S, de Luis-García R. Structural brain changes in patients with persistent headache after COVID-19 resolution. *J Neurol*. 2023 Jan;270(1):13-31. doi: 10.1007/s00415-022-11398-z. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36178541; PMCID: PMC9522538.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00157

Matrícula: 2213801213

Espectroscopia y Volumetría
de Resonancia Magnética
Nuclear en Pacientes
Pediátricos Post-Covid 19.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas
del día 4 del mes de noviembre del año 2025 en la Unidad
Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los
suscritos miembros del jurado:

DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON
DR. BENITO DE CELIS ALONSO
DR. JUAN CARLOS AXAYACATL MORALES GUADARRAMA

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

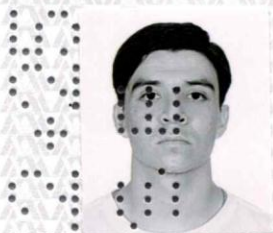
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA)

DE: BRANDON ARMANDO MACIAS AYALA

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

Aprobar

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



Brandon Armando Macias Ayala B.A

BRANDON ARMANDO MACIAS AYALA
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

Román Linares Romero
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTA

S. S. H. D.
DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON

VOCAL

Benito de Celis
DR. BENITO DE CELIS ALONSO

SECRETARIO

J. C. A. M. G.
DR. JUAN CARLOS AXAYACATL MORALES
GUADARRAMA