



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA  
I CIÈNCIES AFINS  
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



# IMAGEN FUNCIONAL Y MOLECULAR

## Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana

Luis Martí-Bonmatí

Profesor Titular de Radiología

Universidad de Valencia

Área Clínica de Imagen Médica

# Imagen de Moléculas

VALENCIANA

Hospital Universitari i Politècnic

Innovación y experiencia al servicio del paciente

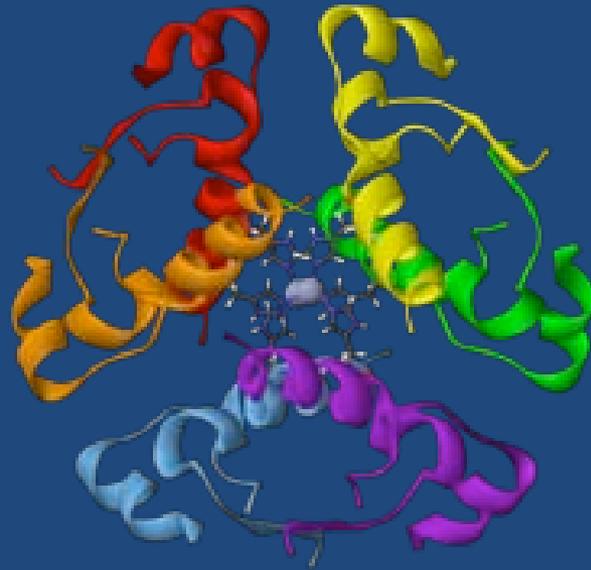
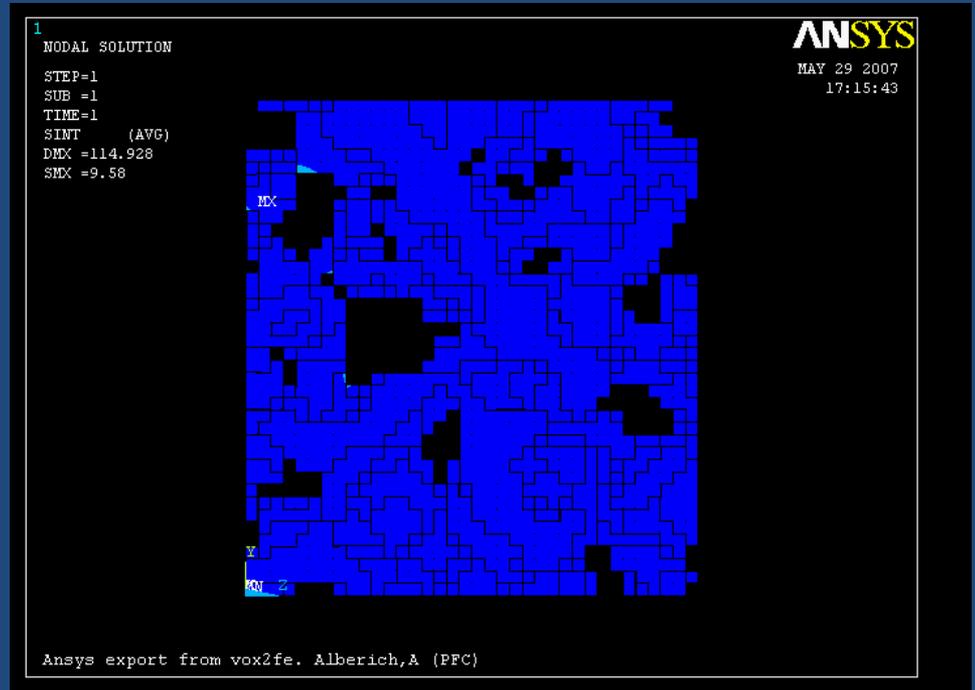
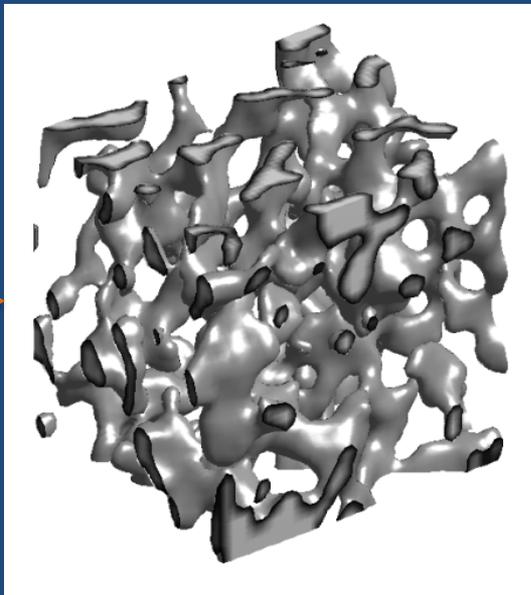
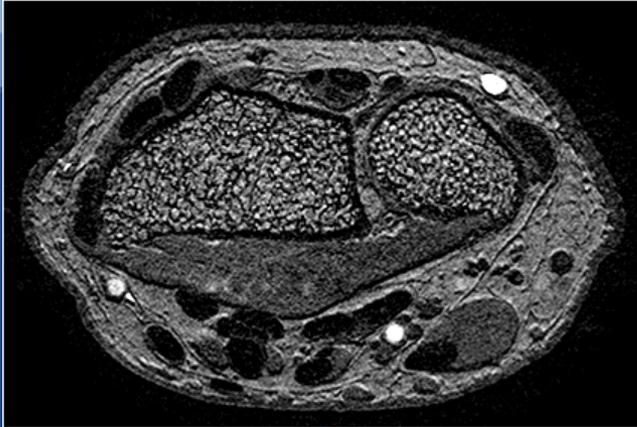


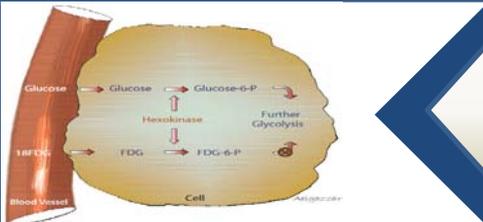
Imagen 3D de la molécula de insulina humana

**Estructura - Función**

# Estructura y Función



# Imagen atrapamiento celular de la glucosa



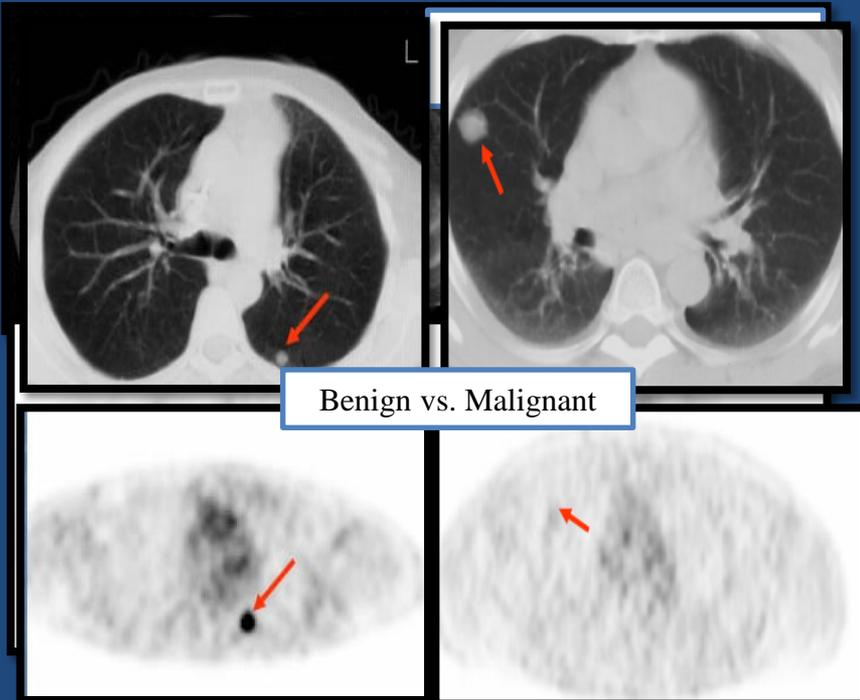
18F

PET



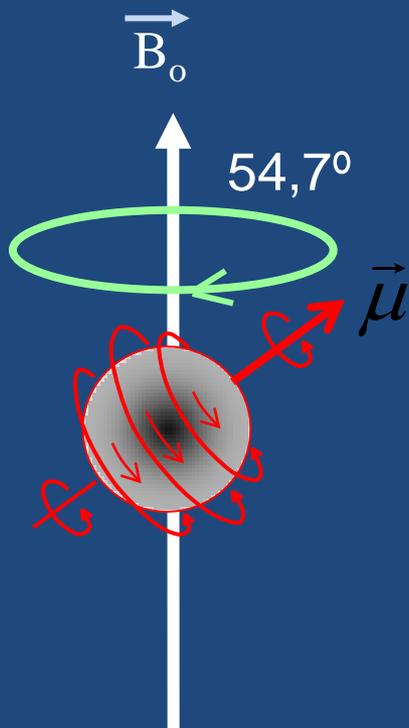
ÓRGANO	OBJETIVO	LIGANDO	PRUEBA	EQUIPAMIENTO	INNOVACIÓN
--------	----------	---------	--------	--------------	------------

- FDG: Fluoro-Desoxi-Glucosa
- Análogo de la glucosa
- Marcador del metabolismo de la glucosa
- Mecanismo: difusión facilitada y transporte metabólico acumulado
- Usos:
  1. Oncología: tumores y seguimiento
  2. Cardiología: viabilidad celular
  3. Neurología: metabolismo cerebral
  4. Otros: Inflamación/Infección



## Conducta en un campo magnético de los protones

### Precesión



El protón de Hidrógeno:

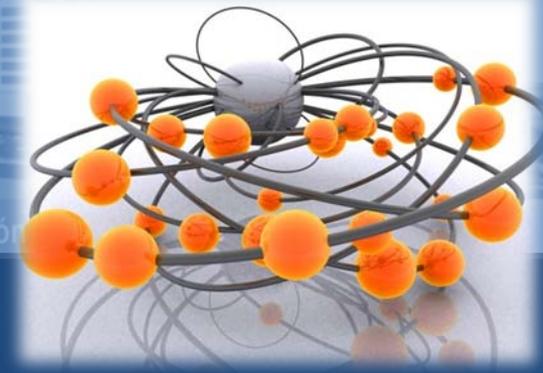
$$f \text{ (MHz)} = \gamma \text{ (MHz/T)} \cdot B_0 \text{ (T)}$$

$$\gamma = 42.58 \text{ MHz/T}$$

### ECUACIÓN DE LARMOR

Núcleo	f (1.5 T)	f (3 T)
$^1\text{H}$	63,8 MHz	127,6 MHz
$^{19}\text{F}$	60,2 MHz	120,4 MHz
$^{31}\text{P}$	25,7 MHz	51,4 MHz
$^{23}\text{Na}$	17,1 MHz	34,2 MHz
$^{13}\text{C}$	16,1 MHz	32,2 MHz

# Imagen espectroscópica



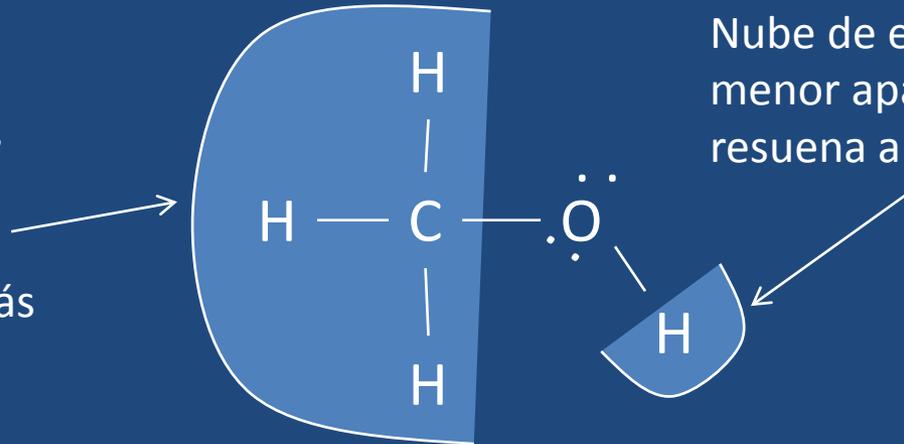
## Desplazamiento químico – apantallamiento magnético

- Los núcleos atómicos en una molécula se encuentran rodeados de una nube electrónica que los protegen parcialmente del campo magnético externo al que se ven sometidos.
- Los electrones se mueven generando un pequeño campo magnético inducido que se opone al campo magnético externo.

## Desplazamiento químico – apantallamiento

- El campo magnético que realmente llega al núcleo es más débil que el campo externo.

Nube de electrones, elevado apantallamiento, resuena a campo más elevado.

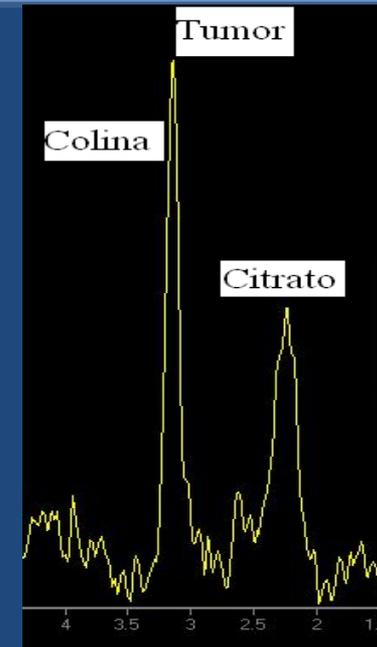
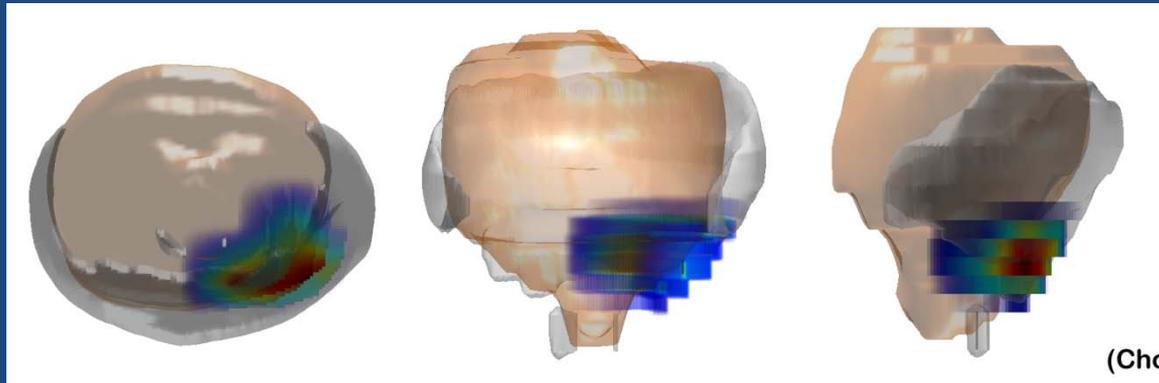


Nube de electrones menor, menor apantallamiento, resuena a campo más bajo.

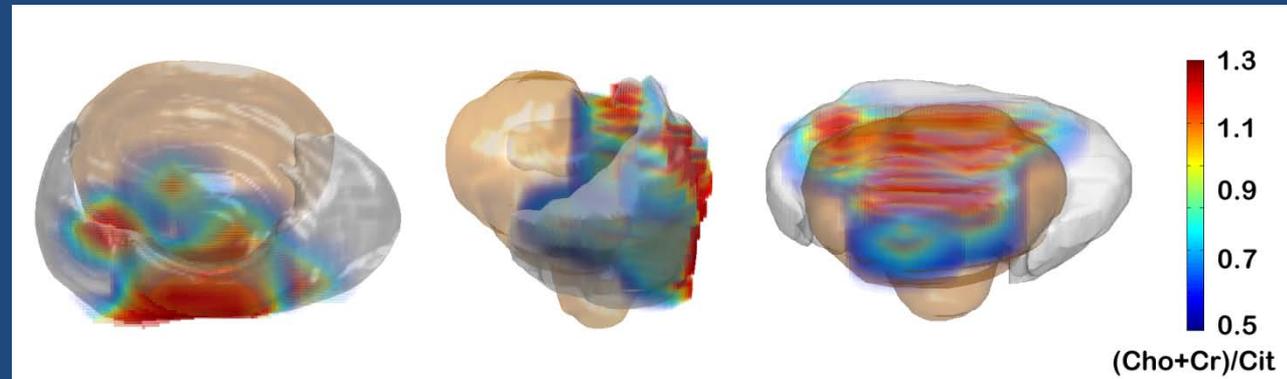
Metanol

## Próstata

- Cálculo del cociente metabólico  $(Co+Cr)/Cit$
- Generación de reconstrucción paramétrica 3D



## Multivóxel (TE 100)



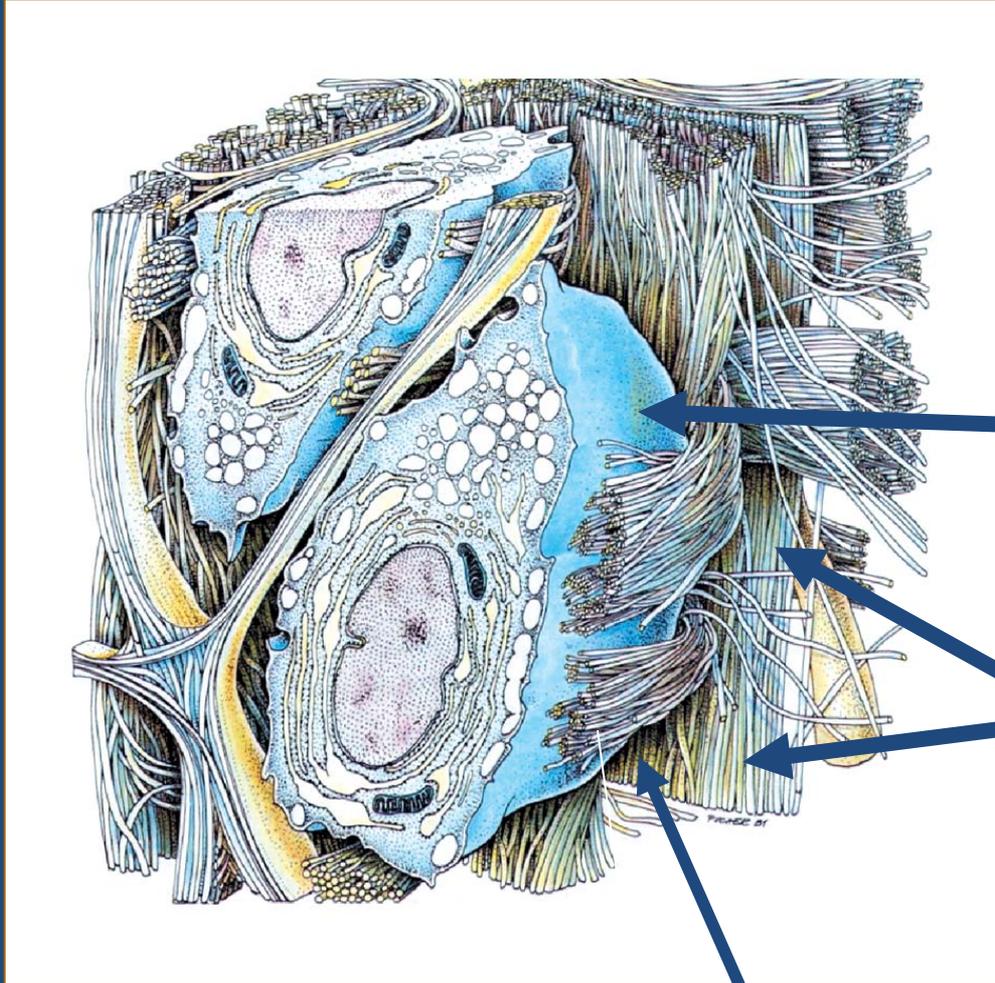
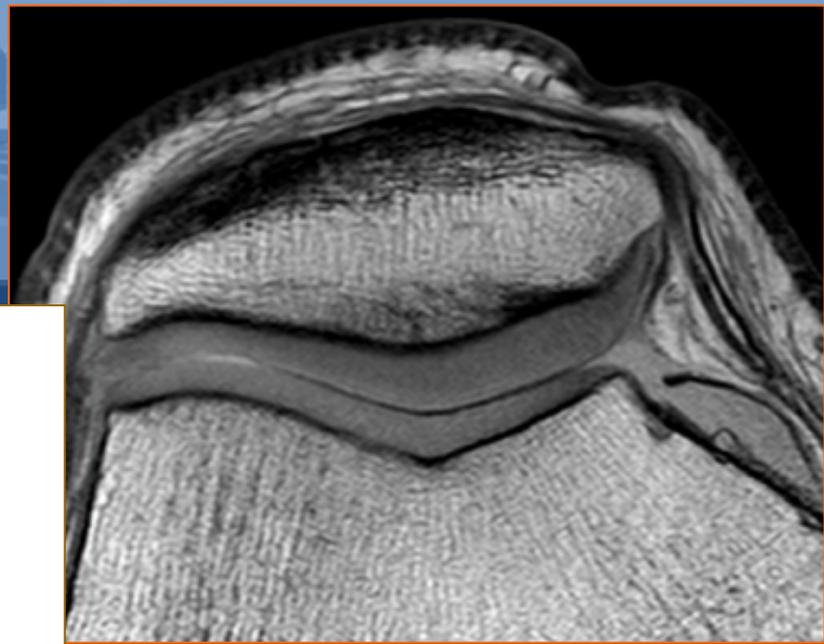
- La Imagen Médica es una herramienta clave del diagnóstico, la monitorización del tratamiento y la predicción de la respuesta terapéutica de la enfermedad. Es también una herramienta fundamental para guiar muchos procedimientos terapéuticos mínimamente cruentos.
- El diagnóstico radiológico tradicional se basa en la valoración cualitativa e integrada de hallazgos presentes en imágenes obtenidas a partir de la radiografía convencional, la ecografía, la TC y la RM.
- Con la aparición de los entornos digitales, las imágenes han pasado de ser un producto final para el diagnóstico a un producto intermedio del cual se puede extraer mucha más información que la meramente cualitativa o visual.
- La tecnología y la ingeniería han modificado la aproximación a la información que subyace en la imagen médica. El conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad ha dinamizado la utilización de estos nuevos parámetros, conocidos como biomarcadores.



# Imagen Médica Digital

VALENCIANA

Hospital Universitari i Politècnic



Condrocitos

Fibrillas de colágeno libres,  
proteoglicanos y  
glicosaminoglicanos

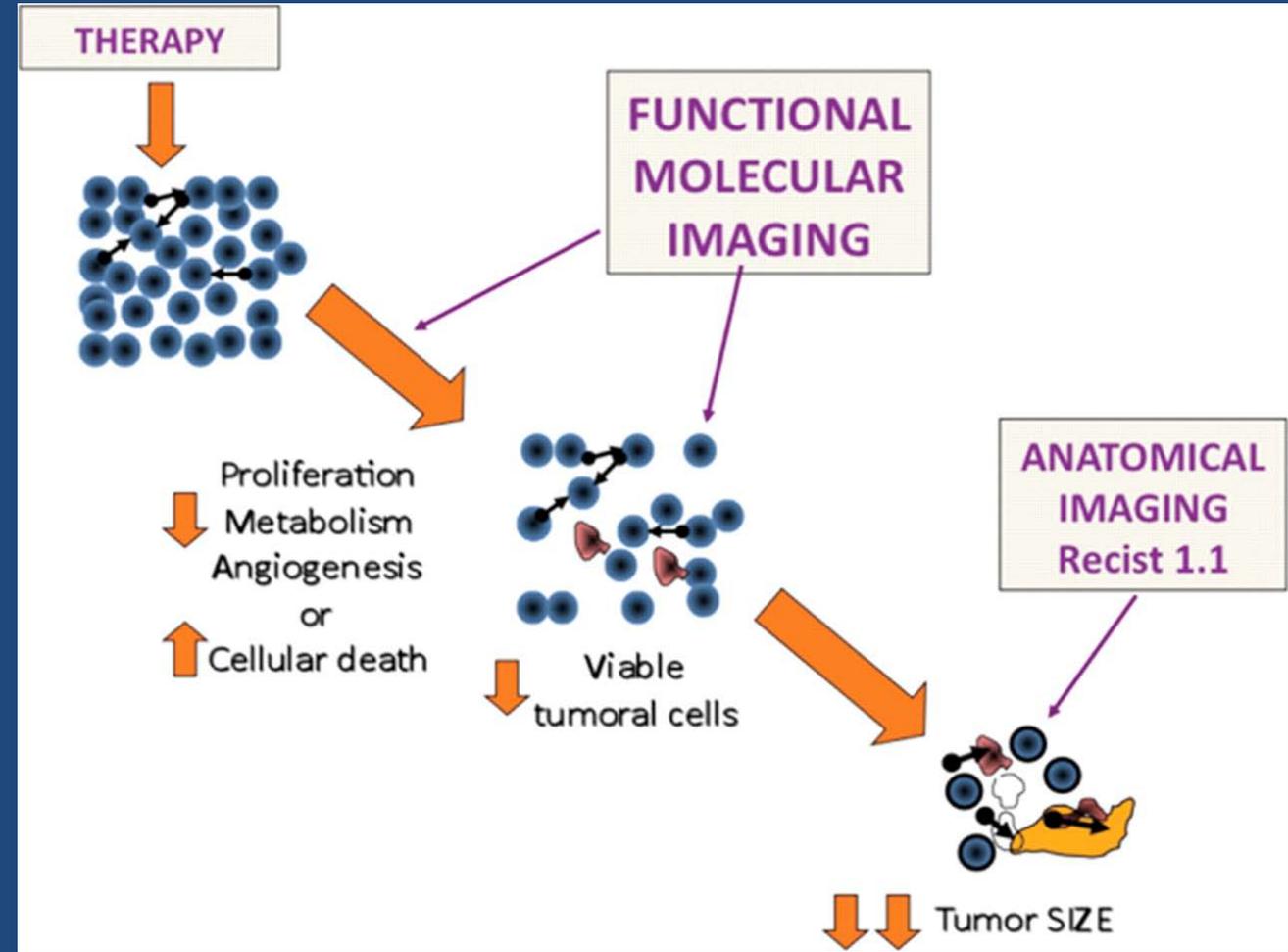
Fibrillas de colágeno alrededor de los condrocitos

# Respuesta temprana del tumor



La imagen funcional y molecular puede demostrar una respuesta temprana del tumor y/o áreas diana persistentes antes de que aparezcan cambios anatómicos relevantes (como la disminución de tamaño)

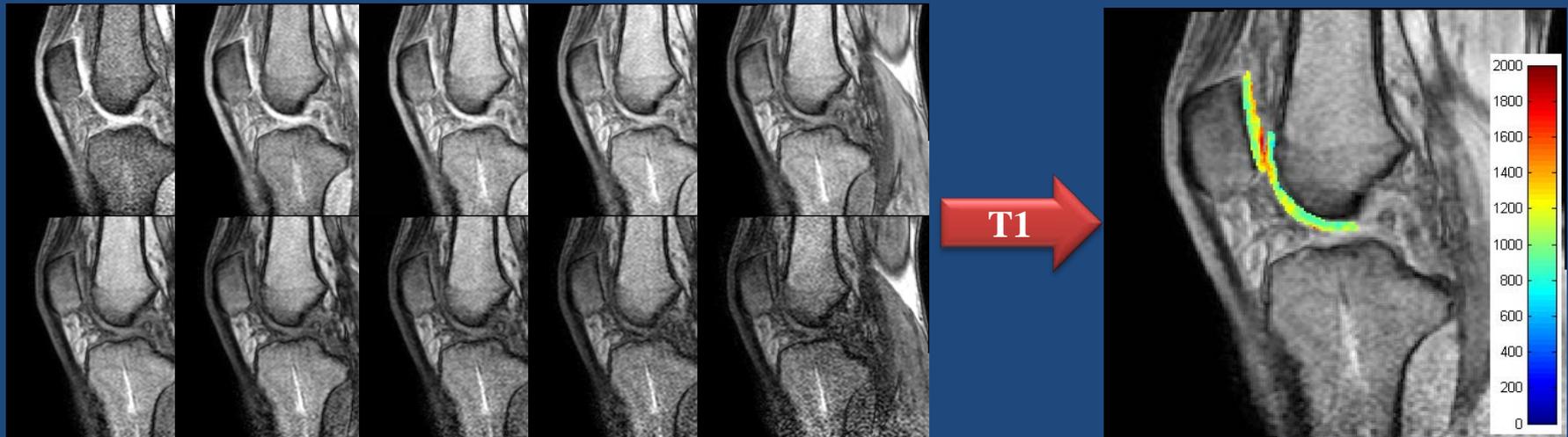
¿cómo?



# ¿Qué son los biomarcadores?



-  Cualquier característica de un tejido que se pueda medir objetivamente (biomarcadores de muestra, biomarcadores de señal).
-  Será un Biomarcador de Imagen cualquier parámetro obtenido desde imágenes estandarizadas que explote y cuantifique una propiedad biológico-tisular específica.
-  Estas propiedades (estructurales, biológicas, celulares, bioquímicas) se extraen tras aplicar a las imágenes adquiridas modelos computacionales y procesamientos estadísticos específicos.

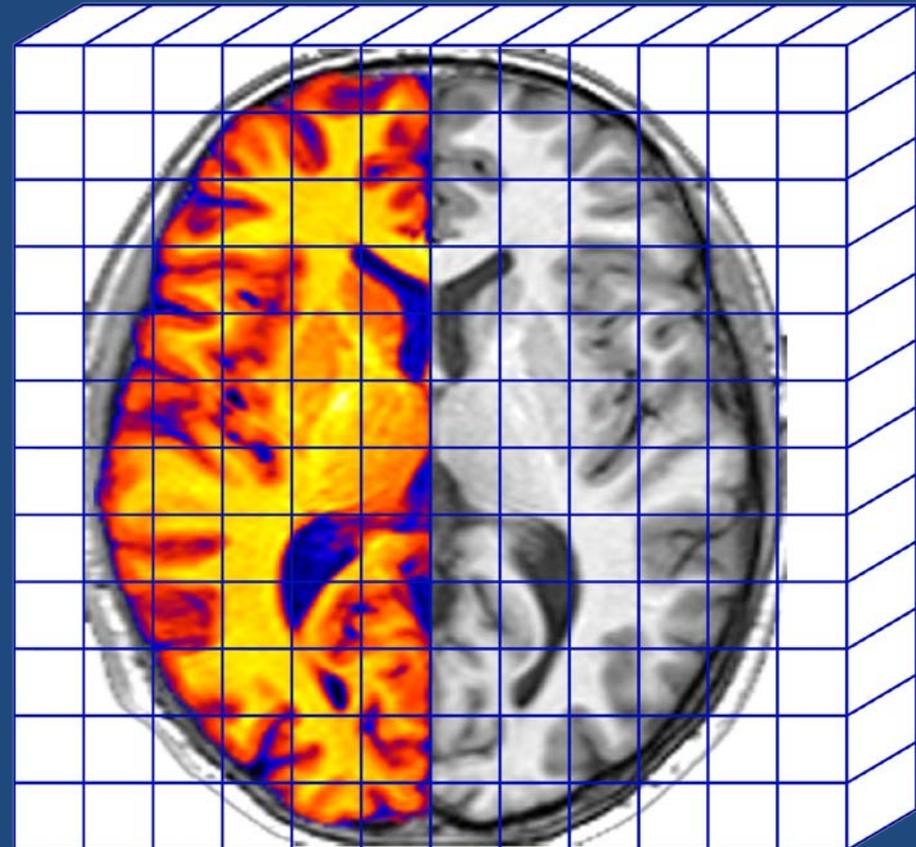


# Imagen Paramétrica



 Los Mapas paramétricos representan la distribución espacial del biomarcador en el tejido analizado. En estas imágenes sintéticas la señal del píxel es proporcional a la magnitud del biomarcador.

 Es pues una imagen derivada en la que los píxeles representan valores de un parámetro (morfológico, funcional, molecular) obtenido mediante el ajuste numérico de un modelo matemático.



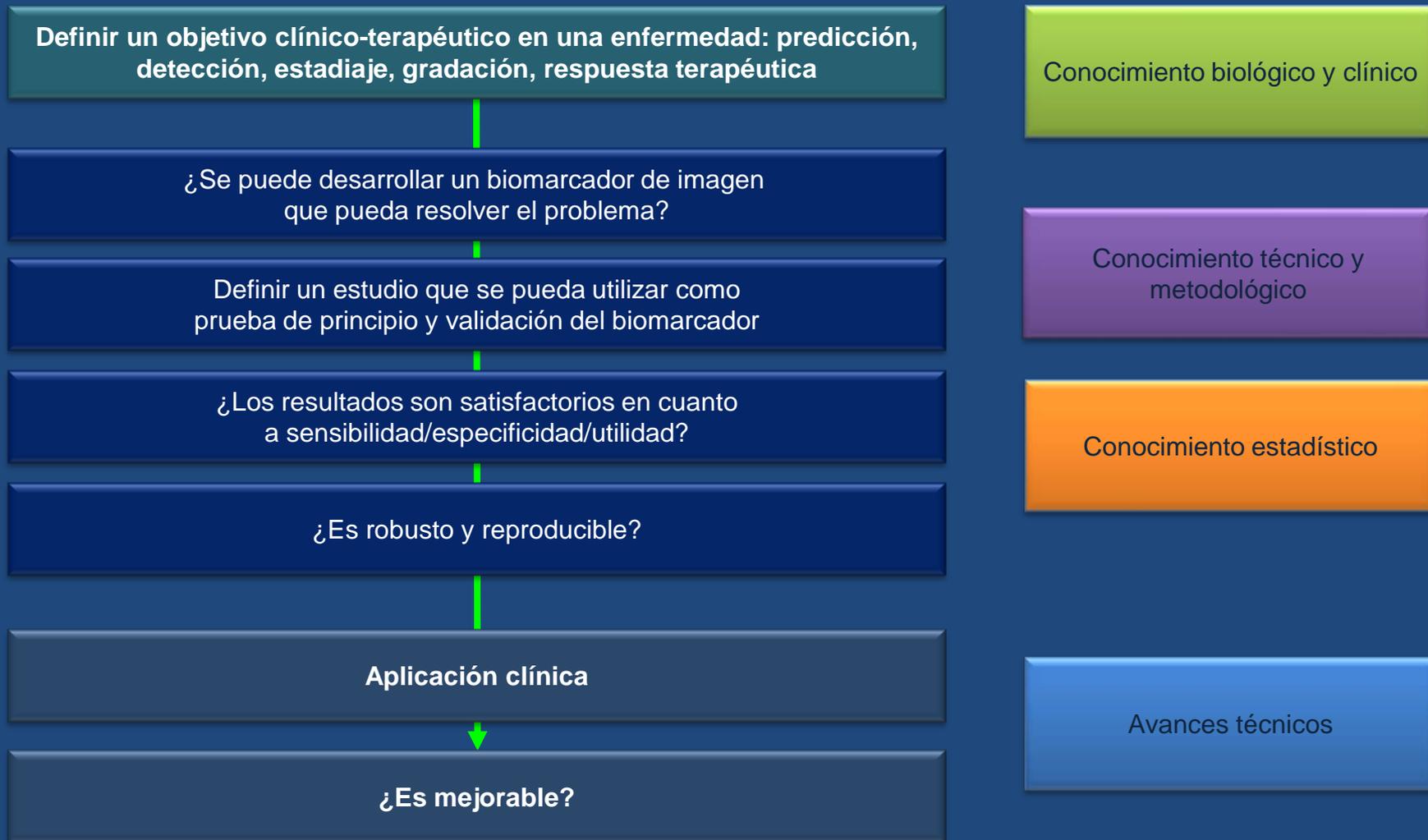
# Biomarcadores e Imagen Médica



GENERALITAT  
VALENCIANA

Hospital Universitari i Politècnic

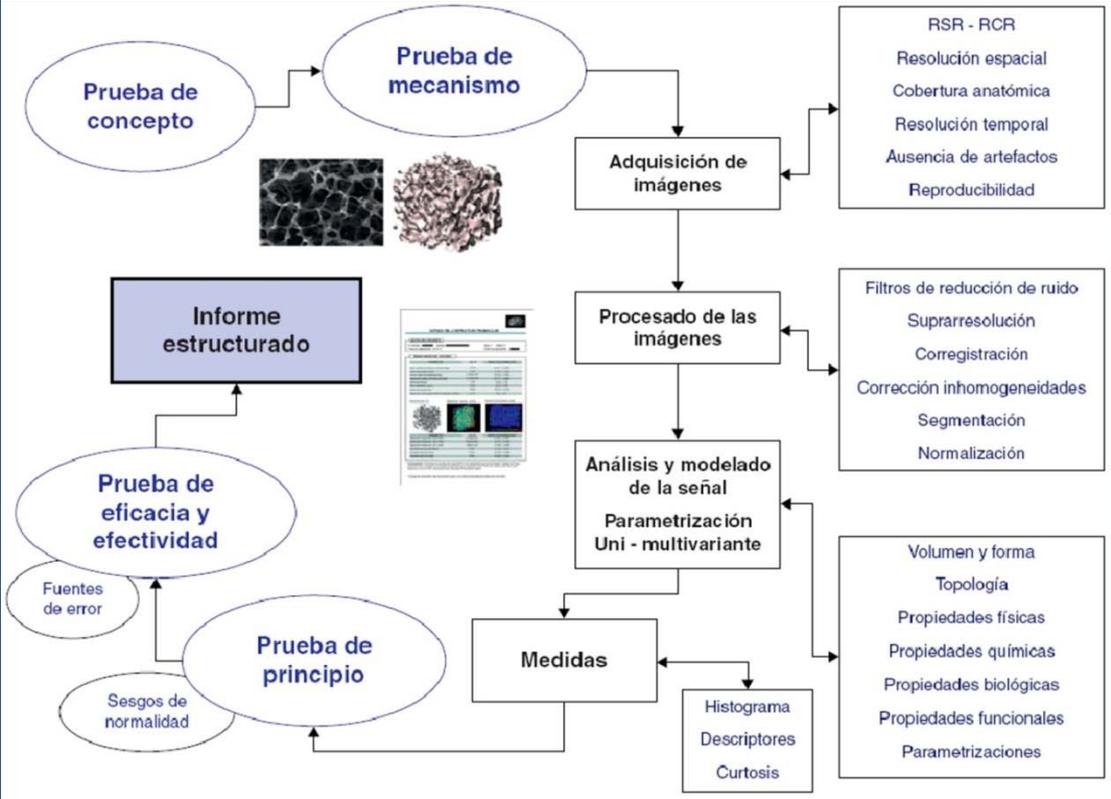
Innovación y experiencia al servicio del paciente

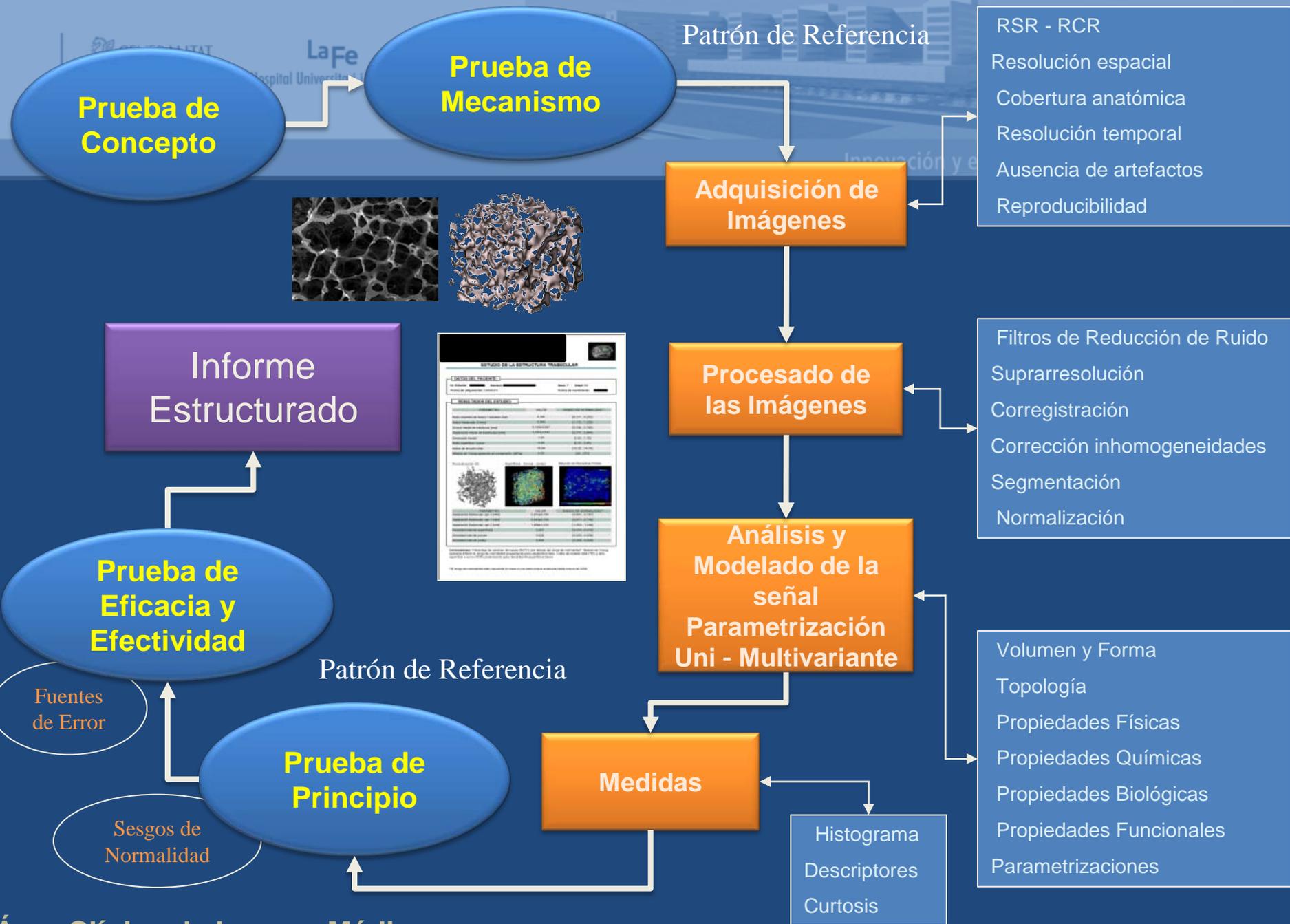


# Biomarcadores de Imagen en Oncología

El proceso necesario para el desarrollo e integración de los biomarcadores de imagen, tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos, es complejo y debe basarse en criterios de consistencia conceptual, reproducibilidad técnica (estandarización) y validación clínica.

El desarrollo, expansión e implementación de los biomarcadores conlleva un número de pasos consecutivos



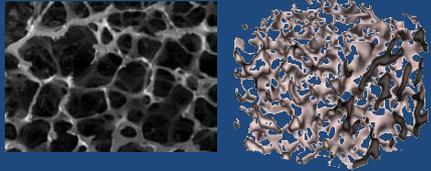


**Prueba de Concepto**

**Prueba de Mecanismo**

Patrón de Referencia

- RSR - RCR
- Resolución espacial
- Cobertura anatómica
- Resolución temporal
- Ausencia de artefactos
- Reproducibilidad



**Adquisición de Imágenes**

**Procesado de las Imágenes**

- Filtros de Reducción de Ruido
- Suprarresolución
- Corregistración
- Corrección inhomogeneidades
- Segmentación
- Normalización

**Análisis y Modelado de la señal Parametrización Uni - Multivariante**

- Volumen y Forma
- Topología
- Propiedades Físicas
- Propiedades Químicas
- Propiedades Biológicas
- Propiedades Funcionales
- Parametrizaciones

**Medidas**

- Histograma
- Descriptores
- Curtosis

**Informe Estructurado**

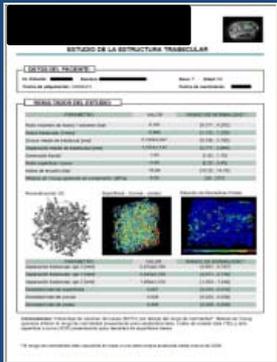
**Prueba de Eficacia y Efectividad**

Patrón de Referencia

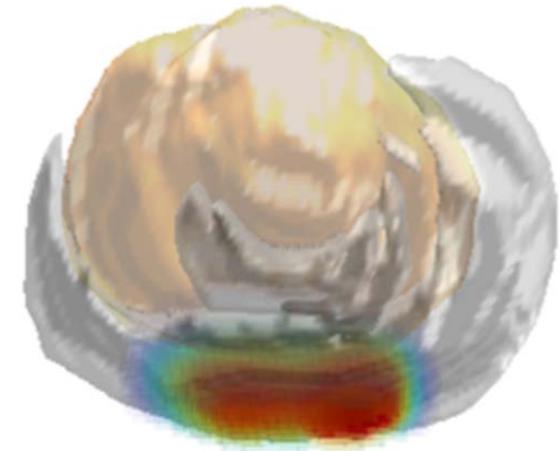
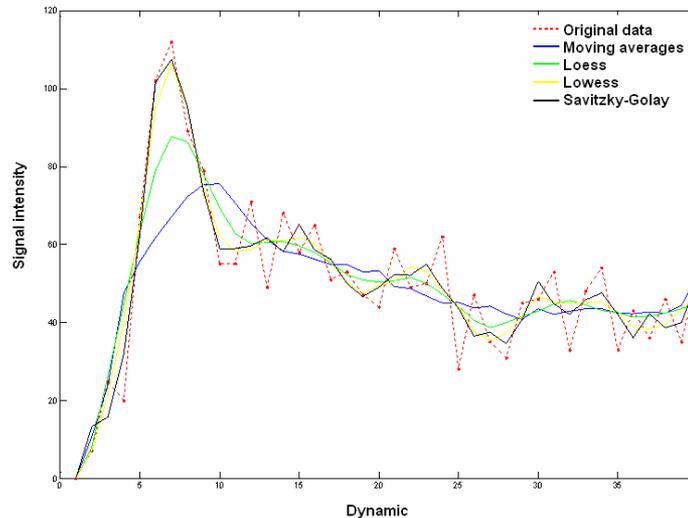
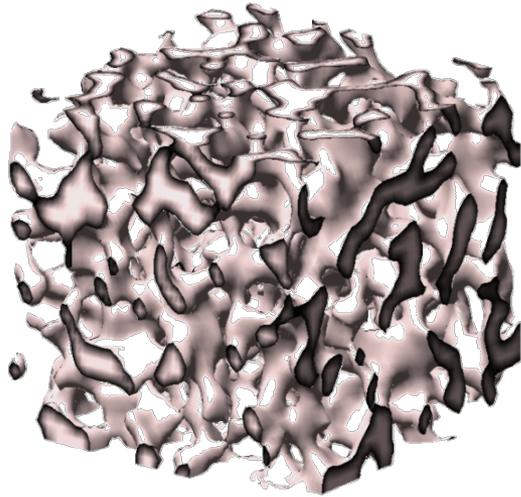
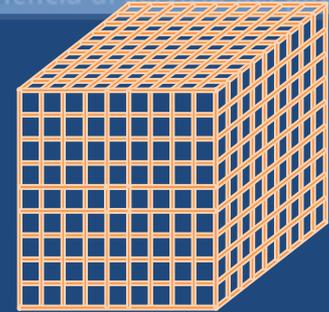
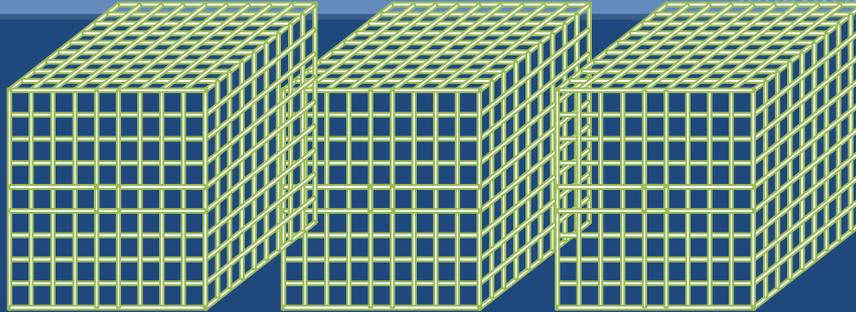
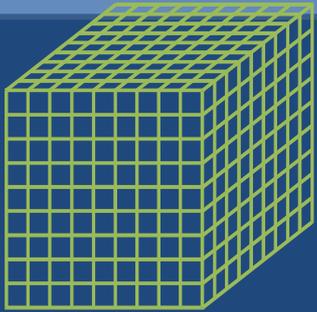
Fuentes de Error

**Prueba de Principio**

Sesgos de Normalidad



# Tipos de Biomarcadores de Imagen



Anatomico-Estructural

Funcional-Modelado de Señal

Molecular-Componentes

# Desarrollo de un biomarcador de imagen

Prueba de concepto

Prueba de mecanismo

Adquisición de imágenes

Procesado de las imágenes

A/M señal  
Param. uni-  
multivariante

Medidas

Prueba de principio

Prueba de eficacia y efectividad

Informe estructurado

## *Prueba de Concepto*

Definir el principio teórico que justifica el desarrollo y validación de un biomarcador, verificando que el proceso biológico que se desea estudiar es susceptible de explorarse y medirse con las pruebas disponibles de imagen digital y computación.



# Desarrollo de un biomarcador de imagen

Prueba de concepto

Prueba de mecanismo

Adquisición de imágenes

Procesado de las imágenes

A/M señal  
Param. uni-  
multivariante

Medidas

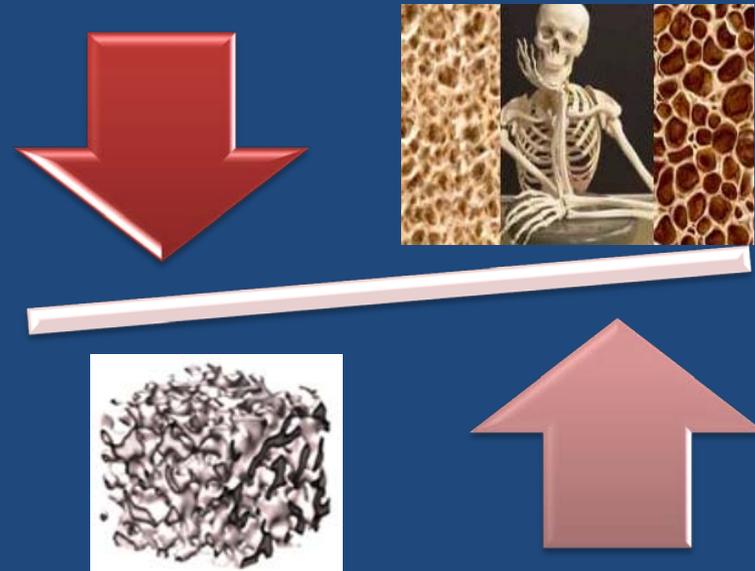
Prueba de principio

Prueba de eficacia y efectividad

Informe estructurado

## *Prueba de Mecanismo*

Demostrar que existe una relación mutua entre el biomarcador y el concepto fisiopatológico, ayudando a comprender la acción (en magnitud y dirección) que una determinada enfermedad o un tratamiento tienen sobre el biomarcador.



# Adquisición y análisis de un biomarcador

Prueba de concepto

Prueba de mecanismo

Adquisición de imágenes

Procesado de las imágenes

A/M señal  
Param. uni-  
multivariante

Medidas

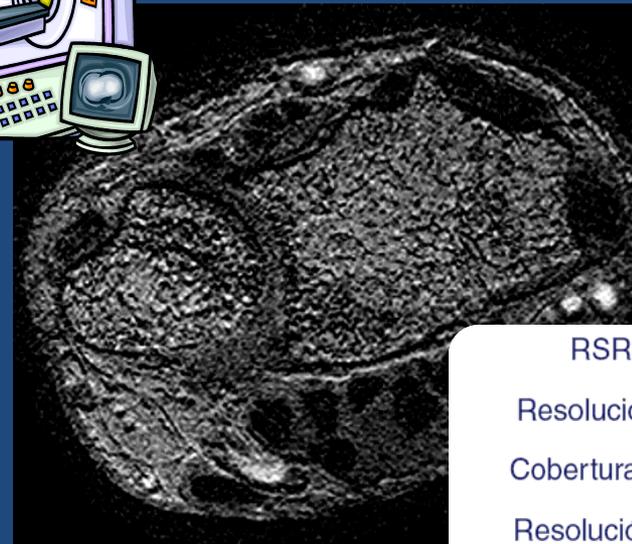
Prueba de principio

Prueba de eficacia y efectividad

Informe estructurado

## Adquisición de Imágenes

Sin unas imágenes adecuadas es imposible extraer biomarcadores útiles. Independientemente de la técnica elegida (radiografía, ecografía, TC, RM, SPECT o PET) se deben tener en cuenta varios aspectos para asegurar la necesaria calidad de imagen.



RSR - RCR

Resolución espacial

Cobertura anatómica

Resolución temporal

Ausencia de artefactos

Reproducibilidad

# Adquisición y análisis de un biomarcador

Prueba de concepto

Prueba de mecanismo

Adquisición de imágenes

Procesado de las imágenes

A/M señal  
Param. uni-  
multivariante

Medidas

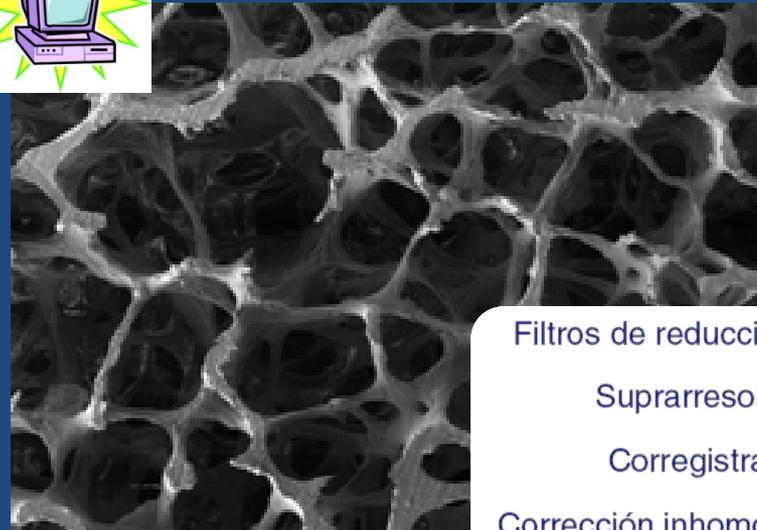
Prueba de principio

Prueba de eficacia y efectividad

Informe estructurado

## *Procesado de las Imágenes*

Antes de analizar las imágenes para obtener biomarcadores, éstas deben optimizarse mediante técnicas adecuadas de procesamiento y preparación de las imágenes.



Filtros de reducción de ruido  
Suprarresolución  
Corregistración  
Corrección inhomogeneidades  
Segmentación  
Normalización

# Adquisición y análisis de un biomarcador

UNIVERSITAT  
VALENCIANA

Hospital Universitari i Politécnic

Innovación y experiencia al servicio del paciente

Prueba de concepto

Prueba de mecanismo

Adquisición de imágenes

Procesado de las imágenes

A/M señal  
Param. uni-  
multivariante

Medidas

Prueba de principio

Prueba de eficacia y efectividad

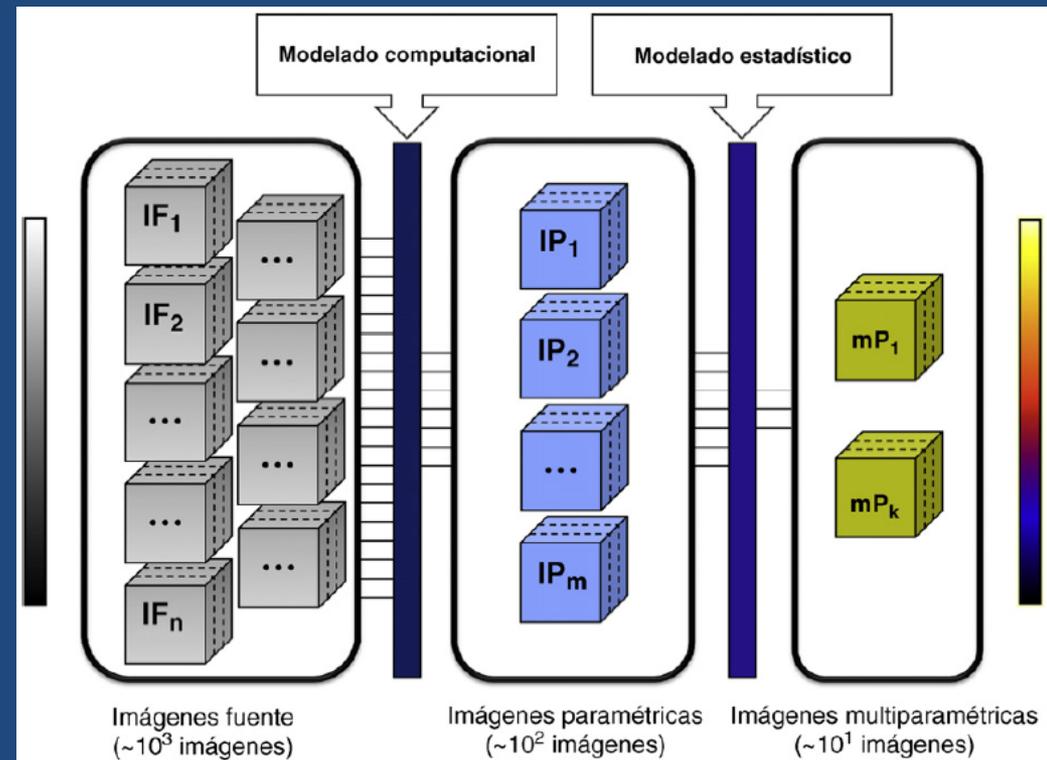
Informe estructurado

## *Análisis y Modelado de la Señal. Parametrización Uni- y Multivariante*

Extraer de las imágenes digitales los diferentes biomarcadores mediante modelados computacionales.

Representar con imágenes paramétricas la distribución espacial del biomarcador.

Definir imágenes multivariantes donde el color del vóxel está determinado por el resultado de una función estadística de combinación de varios parámetros o biomarcadores.



# Medición de un biomarcador



Prueba de concepto

Prueba de mecanismo

Adquisición de imágenes

Procesado de las imágenes

A/M señal  
Param. uni-  
multivariante

Medidas

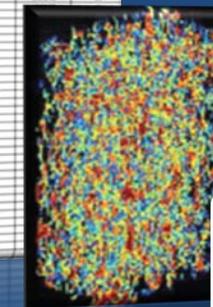
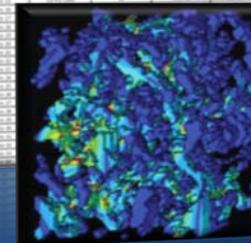
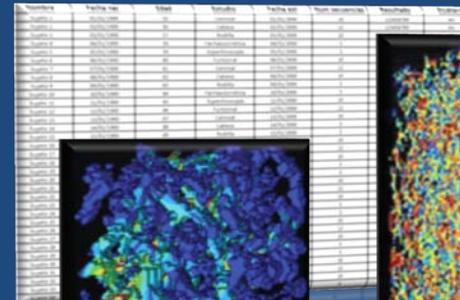
Prueba de principio

Prueba de eficacia y efectividad

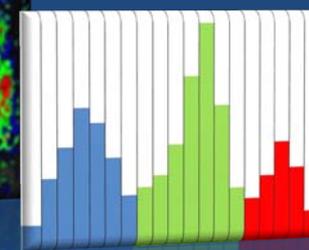
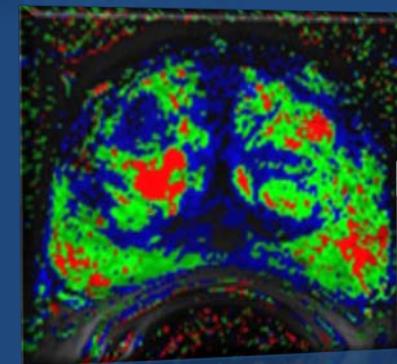
Informe estructurado

## Medidas

De las imágenes derivadas, tanto paramétricas como multivariantes, se pueden obtener mediciones de todo el tejido estudiado o bien sólo de aquellas áreas que se consideren más representativas o anormales (histogramas).



Histograma  
Descriptores  
Curtosis



# El informe radiológico con biomarcadores

Prueba de concepto

Prueba de mecanismo

Adquisición de imágenes

Procesado de las imágenes

A/M señal Param. univariante

Medidas

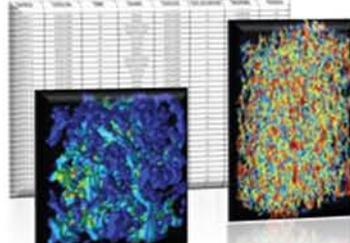
Prueba de principio

Prueba de eficacia y efectividad

Informe estructurado



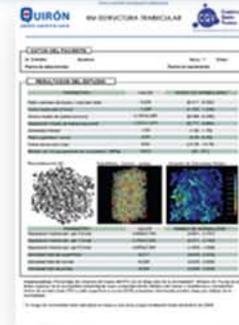
Base de datos MySQL



Información: Imágenes y datos



Plantilla HTML



Informe estructurado



Envío al PACS en formato Dicom

## Informe estructurado

Para innovar clínicamente hay que comunicar los resultados de los biomarcadores utilizados de forma intuitiva. El informe estructurado debe contener una información completa y precisa con evaluación de los posibles sesgos y evaluación fisiopatológica de los resultados.

## Imagen Médica

Precisa diagnóstico precoz

Evalúa agresividad biológica

Monitoriza respuesta tratamiento

## Imagen Anatómica-Funcional-Molecular

Pruebas específicas, agentes de contraste o métodos RM

Información biológica *in vivo*, alta resolución

Entender biología celular

Proporcionar diagnóstico precoz

Apoyar nuevas terapias dirigidas

## Tecnología Multimodalidad

Pruebas de imagen y propiedades basadas en diferentes parámetros

Equipamiento avanzado alta resolución

Visualizar cambios moleculares, celulares y estructurales complejos

Técnicas multiparamétricas, multivariadas y multimodales

# Dianas de imagen en el cáncer



## ■ Densidad celular y viabilidad celular

■ D, D\*, f (IVIM)

■ Mapas T1

■ Imagen PET de Apoptosis

## ■ Angiogénesis

■ Modelos farmacocinéticos (PWI)

## ■ Hipoxia

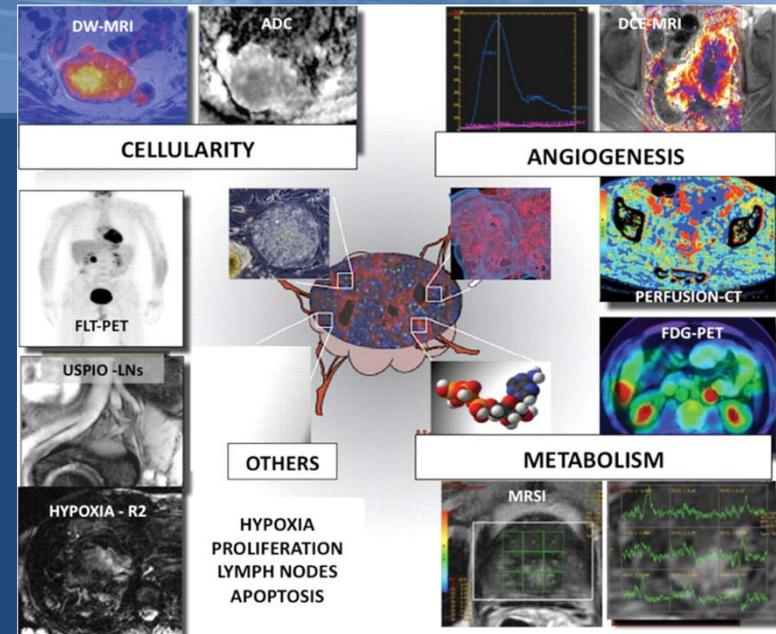
■ Mapas de T2\*

■ PET

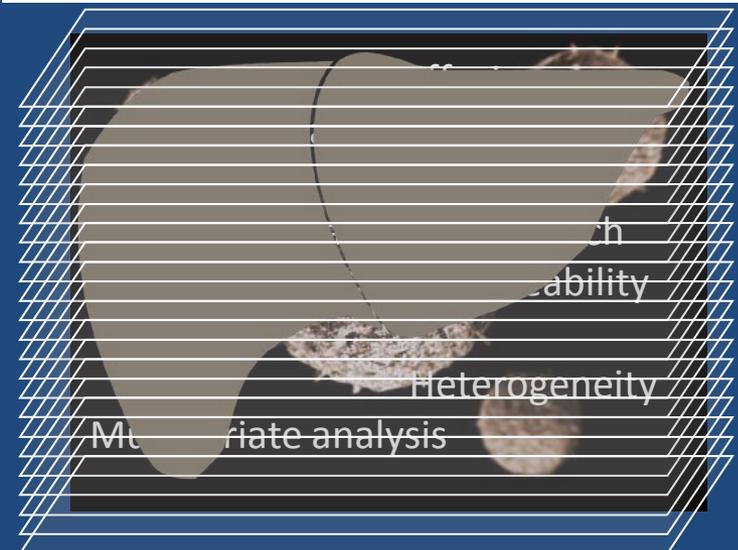
## ■ Metabolismo

■ Espectroscopia RM

■ PET de Colina



Figueiras R G et al. RadioGraphics 2011;31:2059-2091

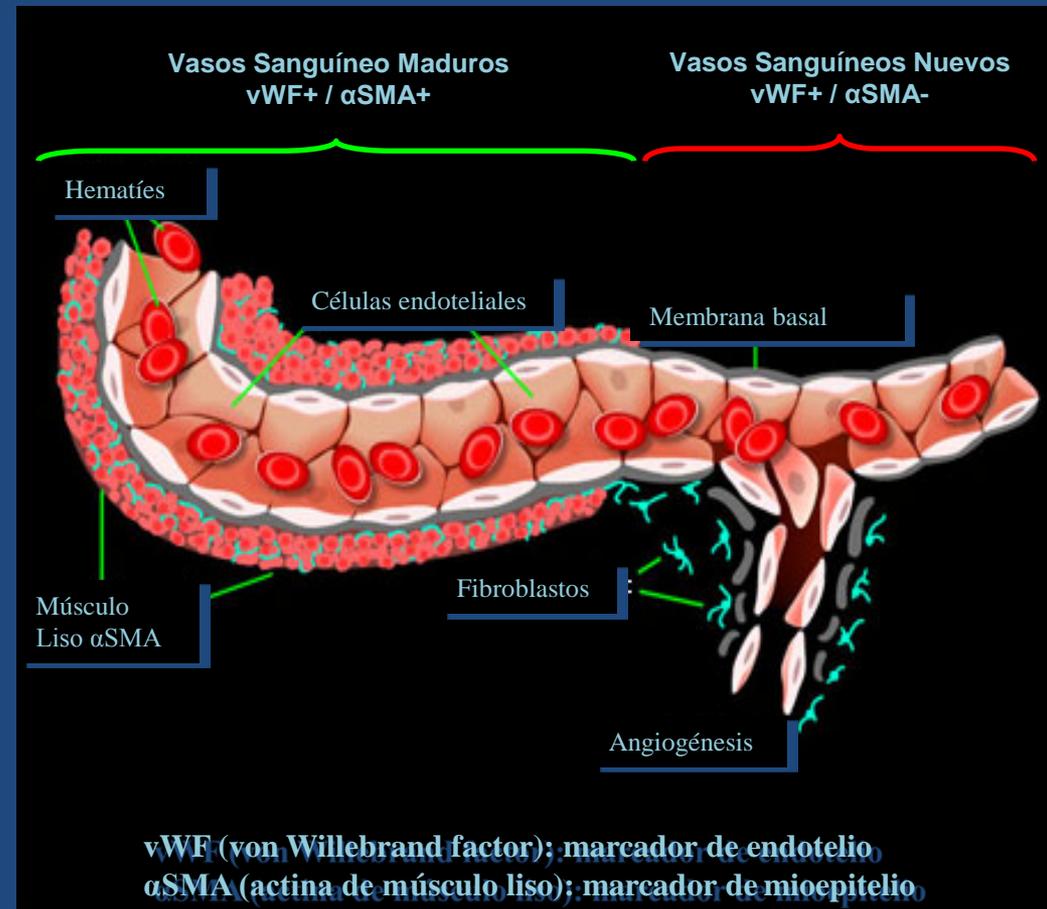


# Angiogénesis Tumoral

Hospital Universitari i Politècnic

Innovación y experiencia al servicio del paciente

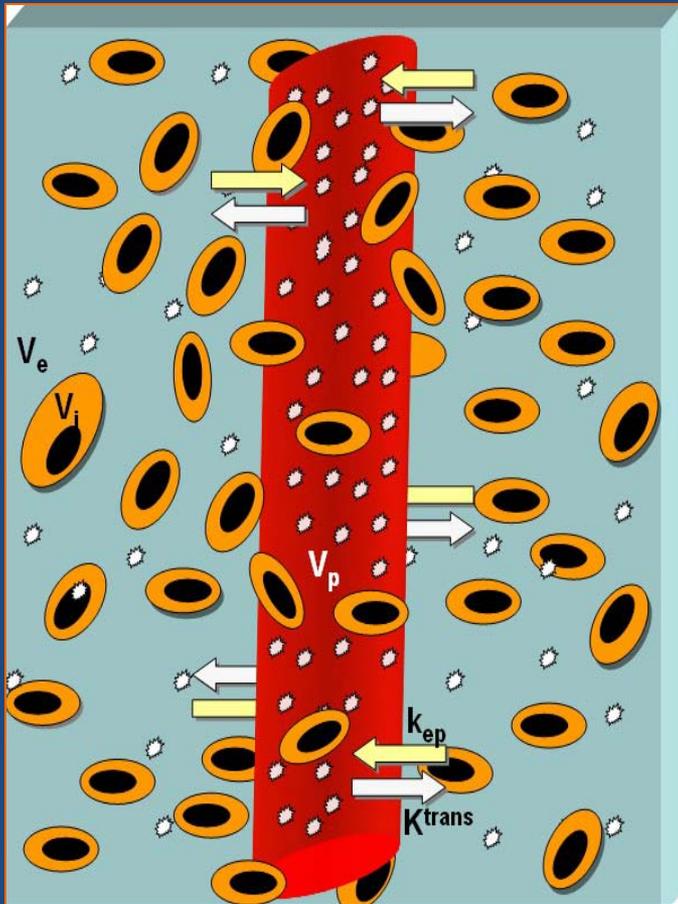
- Los neovasos están desorganizados y tortuosos, son frágiles y muy permeables.
- Presentan formas irregulares con estenosis y vasodilataciones.
- Las células endoteliales están mal ensambladas sin uniones firmes. Los pericitos y la membrana basal están ausentes o anormales.
- La perfusión es muy heterogénea, tanto en el espacio como en el tiempo.
- El entorno tumoral presenta zonas hipóxicas junto a otras de muy alta densidad vascular, con acidosis y una presión intersticial alta y variable.



# Imagen de Farmacocinética

Innovación y experiencia al servicio del paciente

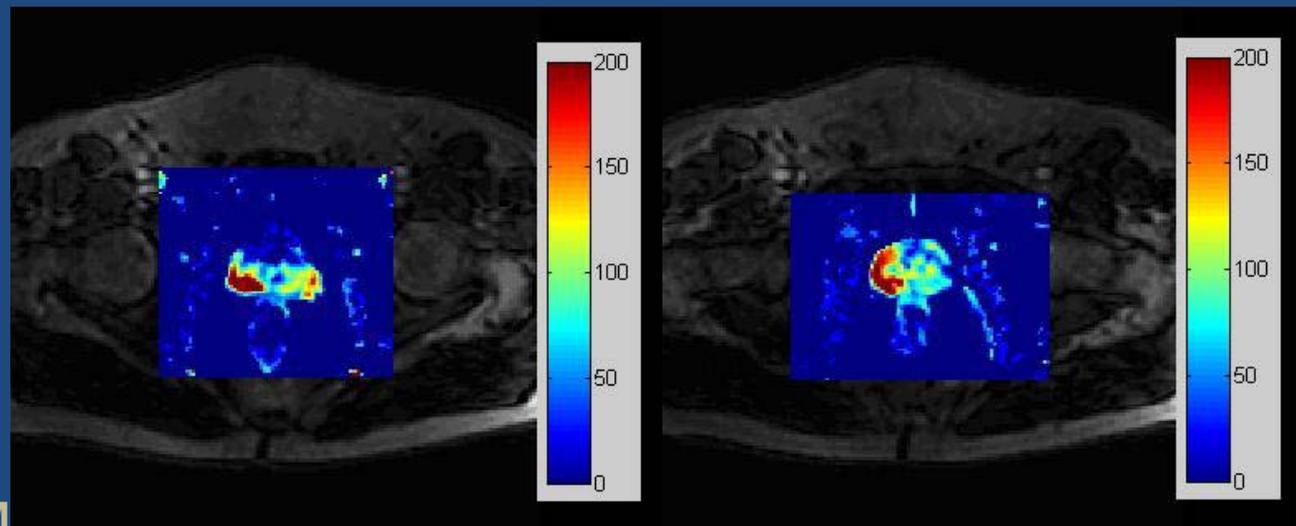
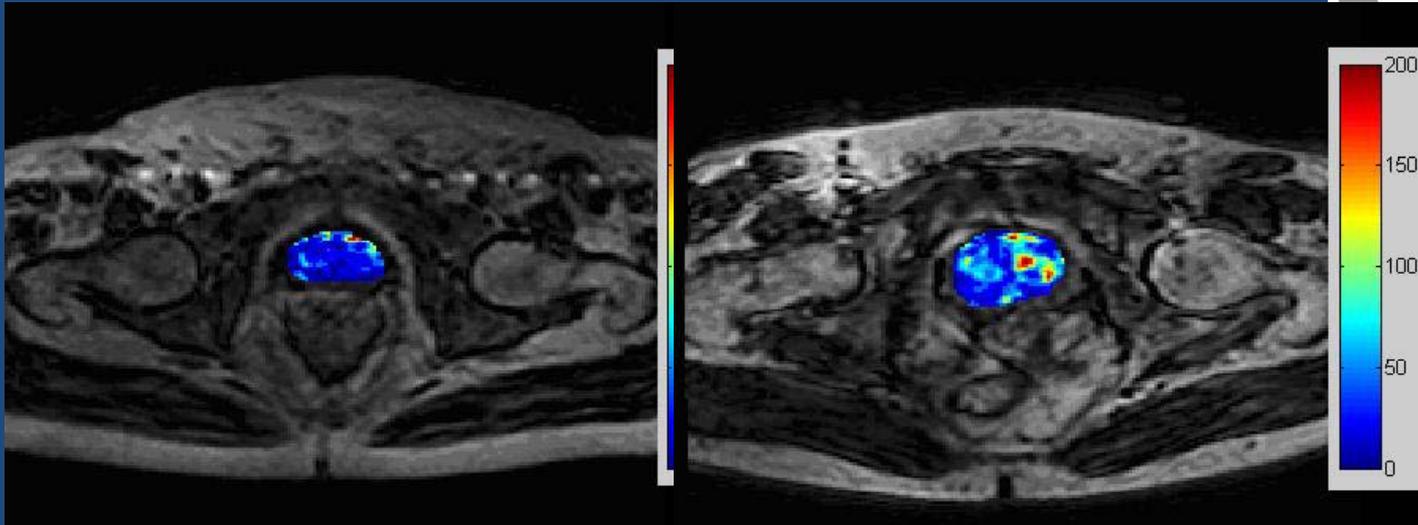
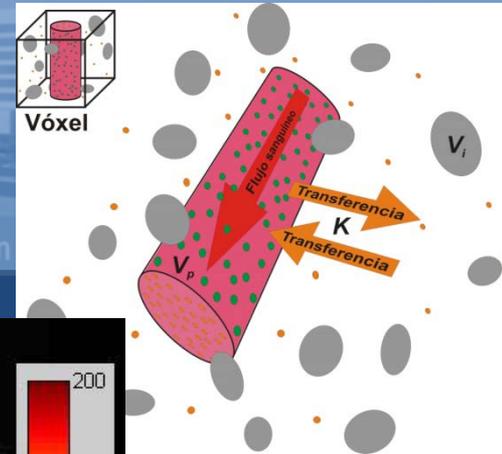
De las series dinámicas sEG-T1 se pueden extraer parámetros farmacocinéticos reproducibles.



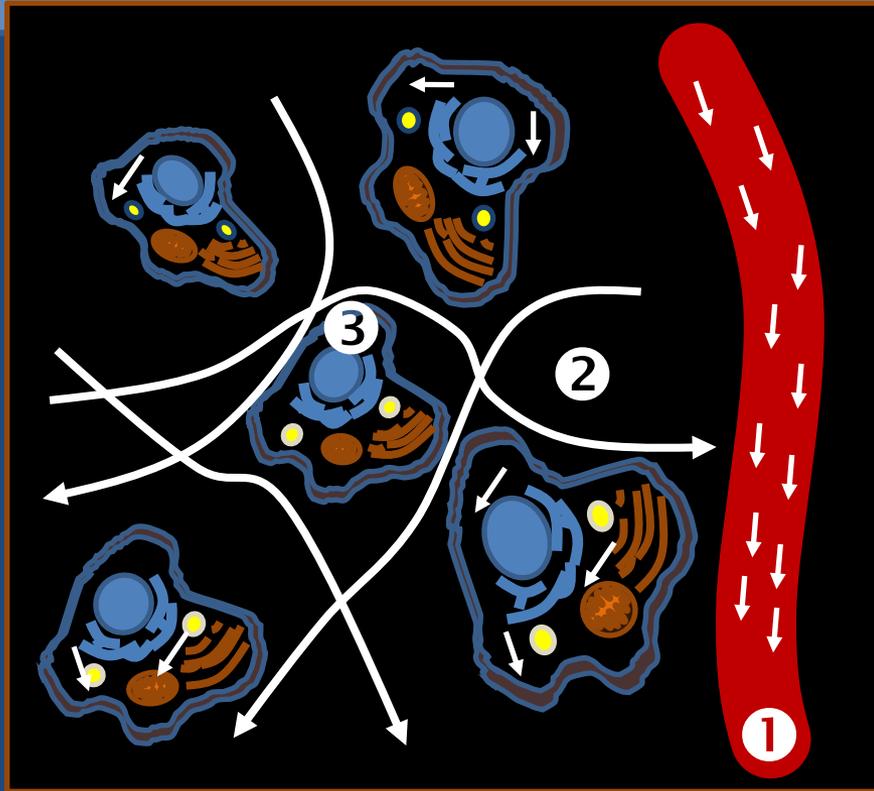
$$C_t(t) = v_p C_p(t) + K^{trans} \int_0^t C_p(u) e^{-k_{ep}(t-u)} du$$

- $K^{trans}$ : coeficiente de permeabilidad desde el capilar
- $k_{ep}$ : coeficiente de extracción desde el EES
- $v_e$ : volumen de intercambio del EES
- $v_p$ : volumen de intercambio sanguíneo

# Imagen de Farmacocinética

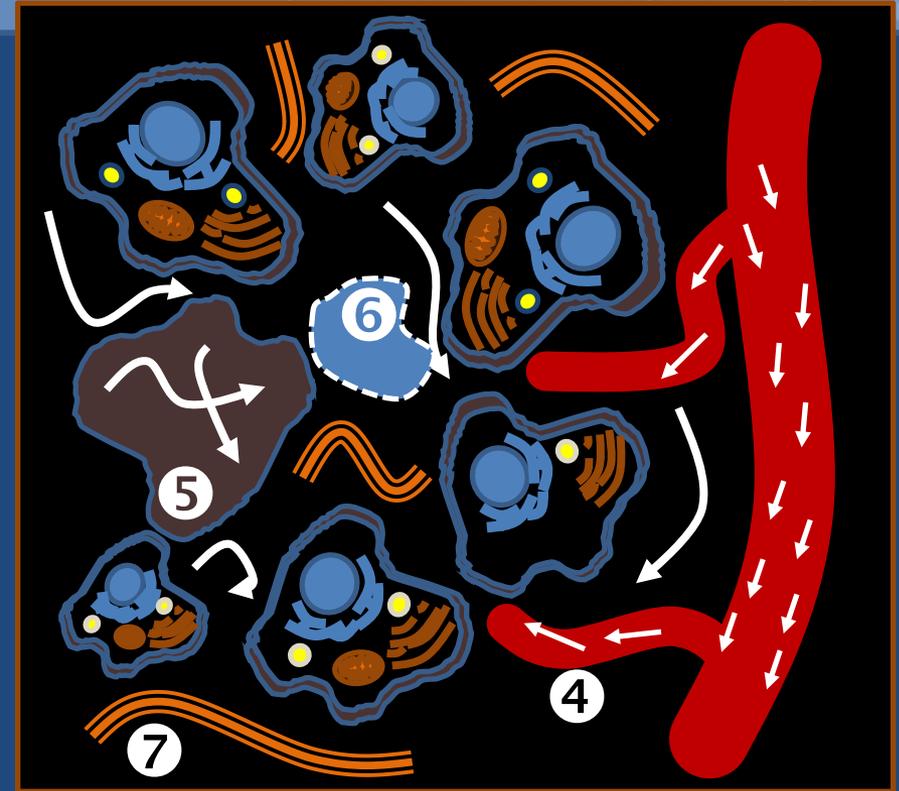


# La Difusión en los Tejidos



**Tejido sano**

- ① Espacio vascular
- ② Espacio extracelular
- ③ Espacio intracelular



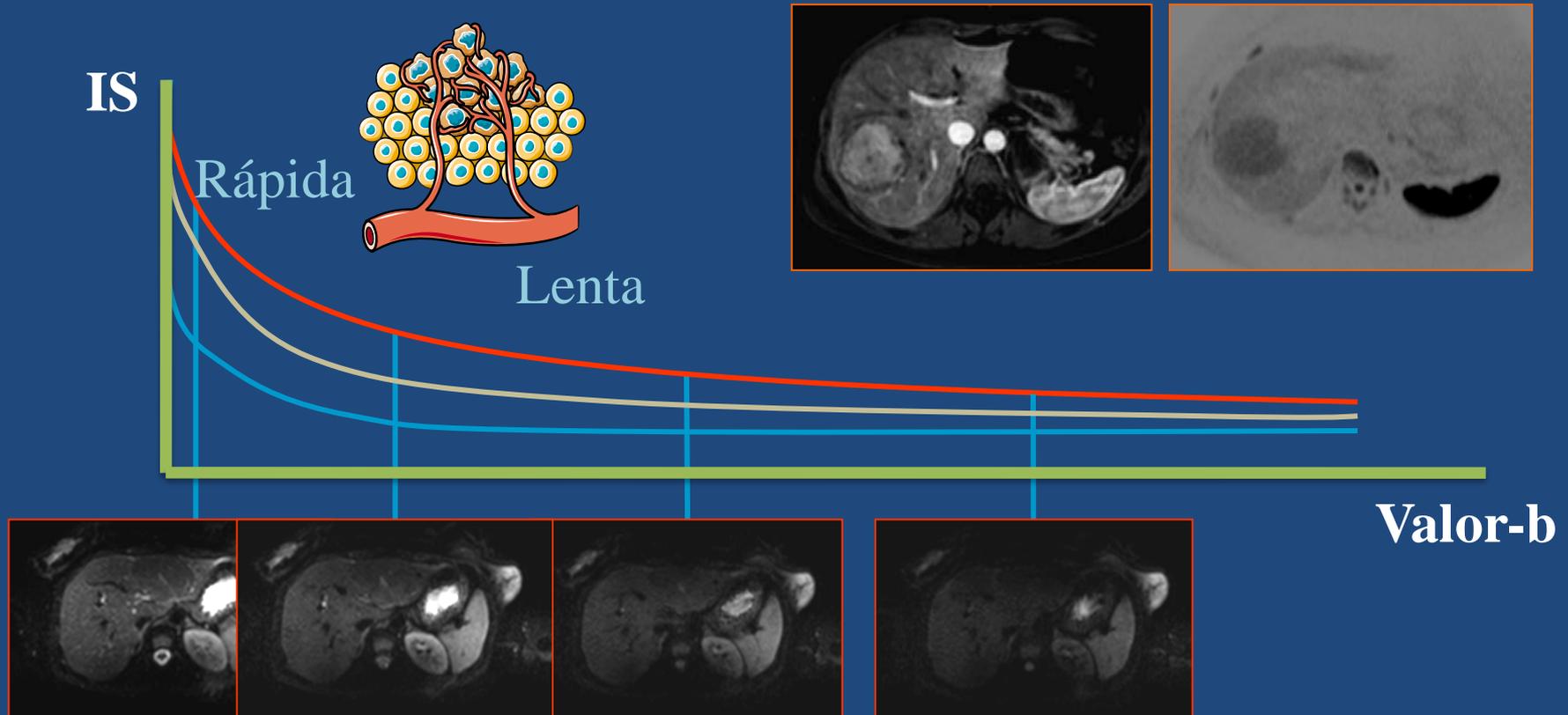
**Tejido con alteraciones**

- ④ Neovascularización
- ⑤ Hinchazón celular
- ⑥ Necrosis
- ⑦ Fibrosis

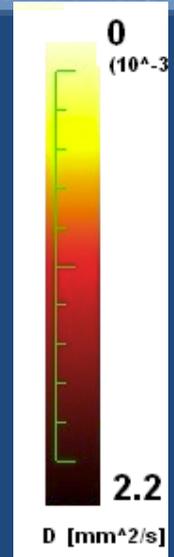
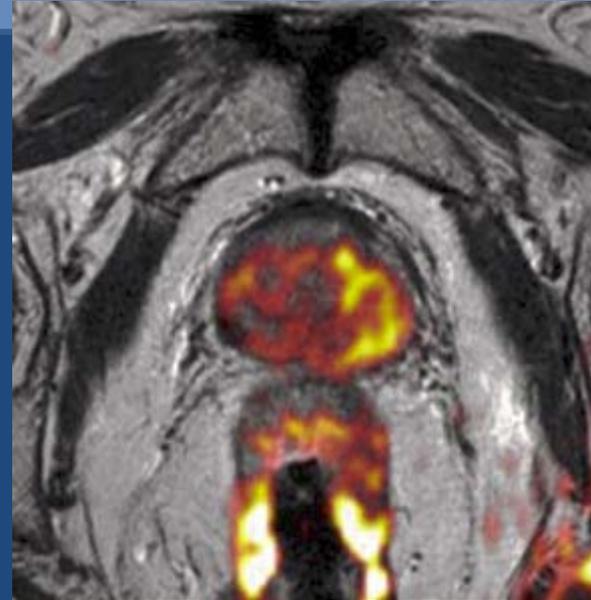
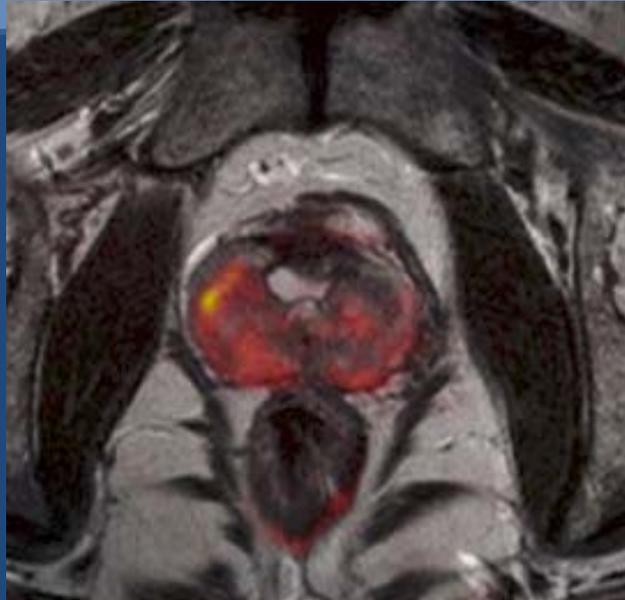
# Midiendo la Difusión con RM

Innovación y experiencia al servicio del paciente

- En un experimento de RM potenciado en Difusión la intensidad de señal disminuye al aumentar el valor-b. En los tejidos biológicos la señal cae exponencialmente.



# Imagen de Difusión



- Las imágenes de difusión y los mapas de ADC pueden emplearse como biomarcadores de presencia tumoral, progresión e identificación de pacientes que puedan beneficiarse de tratamiento radical.

# Imagen de Difusión

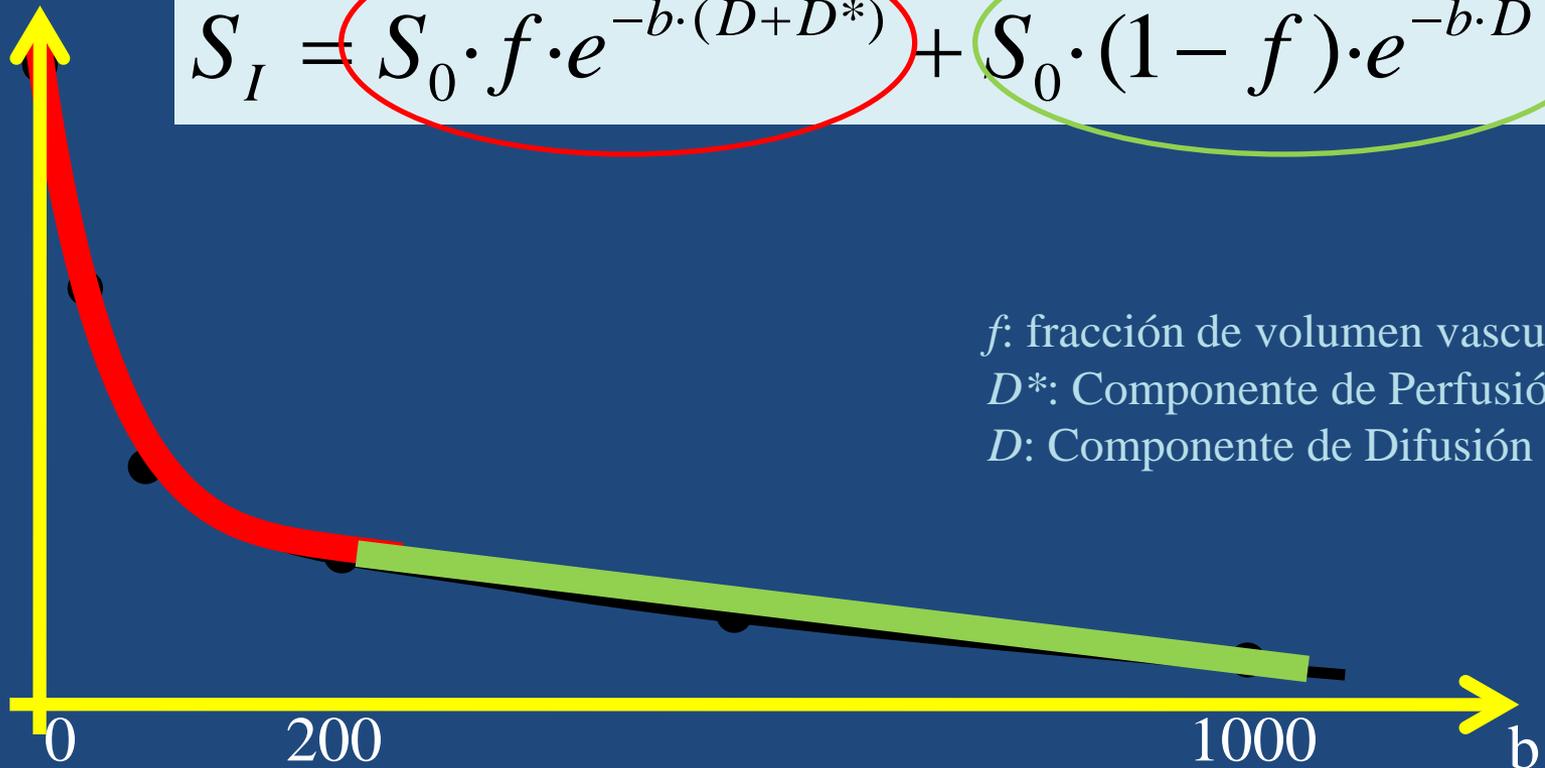
Innovación y experiencia al servicio del paciente

IVIM (*Intra Voxel Incoherent Motions*)

La aproximación biexponencial a la difusión.

Señal

$$S_I = S_0 \cdot f \cdot e^{-b \cdot (D + D^*)} + S_0 \cdot (1 - f) \cdot e^{-b \cdot D}$$

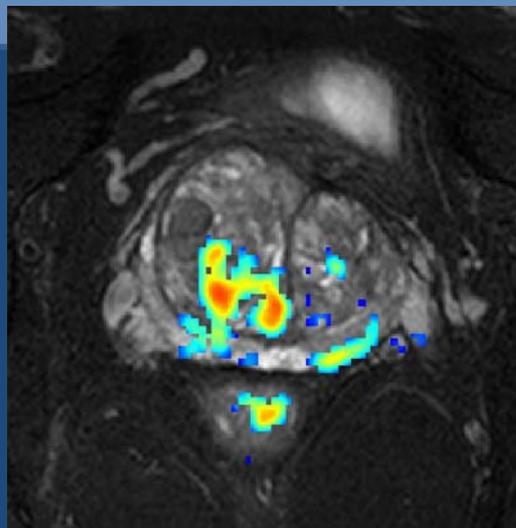


$f$ : fracción de volumen vascular (%)

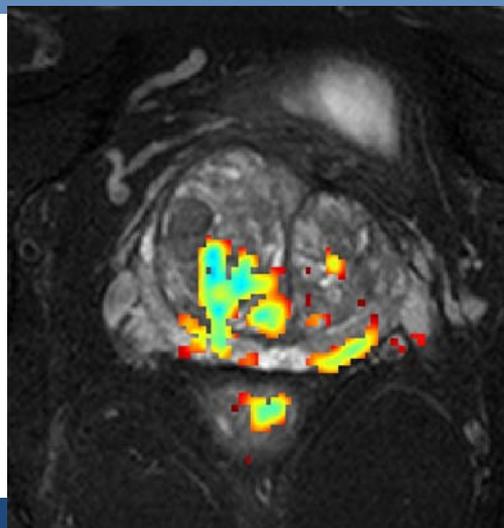
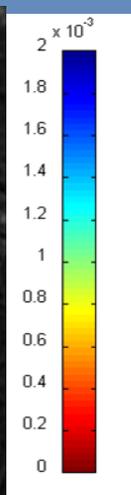
$D^*$ : Componente de Perfusión

$D$ : Componente de Difusión

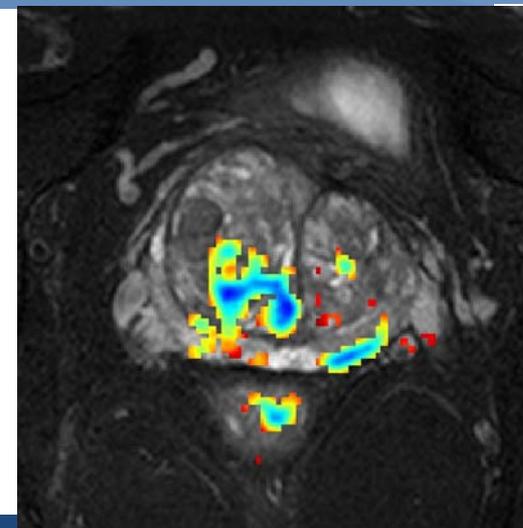
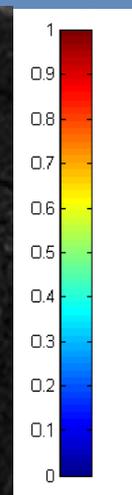
# Imagen de Difusión



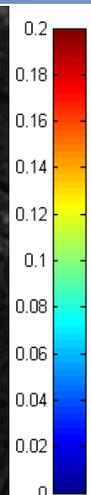
D



f

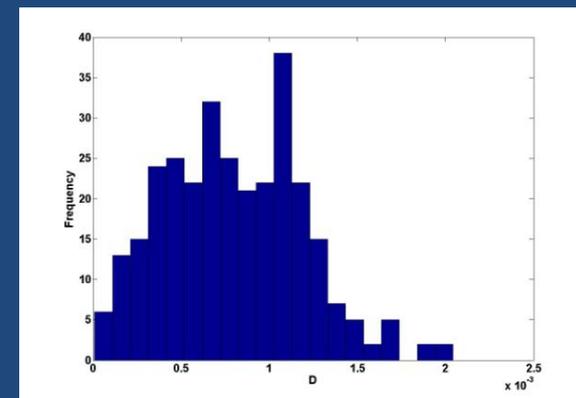


D\*



## Medidas

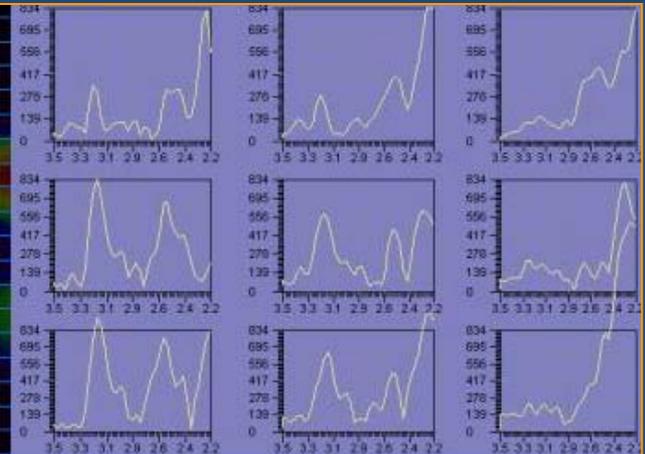
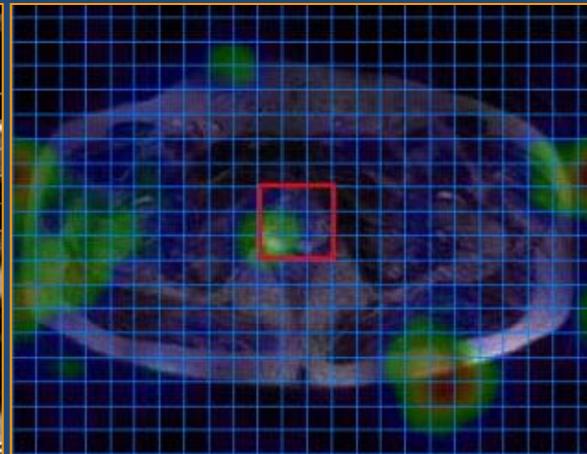
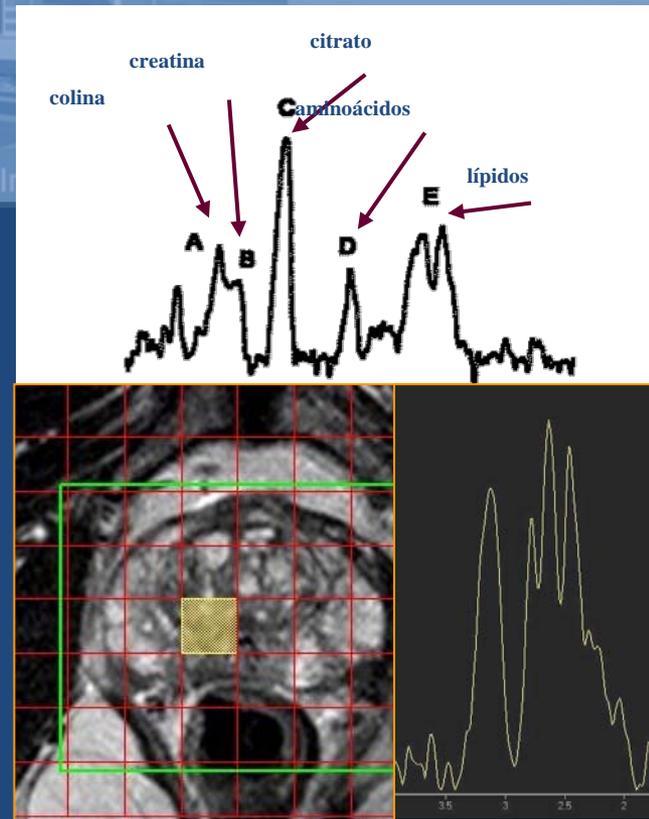
Las alteraciones que expresan una anomalía son heterogéneas en el espacio (variabilidad de grado) y en el tiempo (variabilidad biológica)



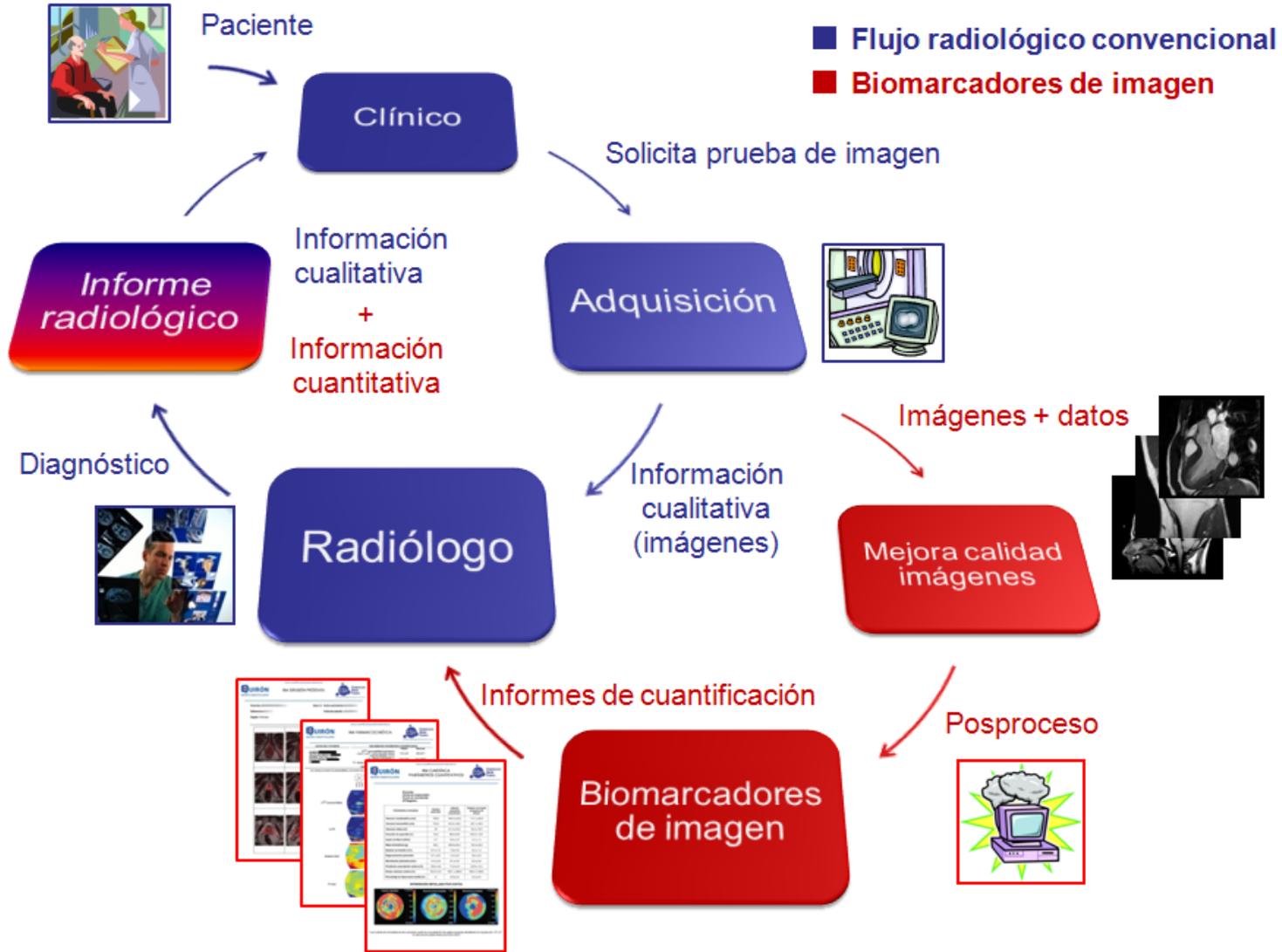
Analizar los cambios relevantes y su distribución: el histograma

# Espectroscopía Multivoxel

- El cociente  $(\text{creatina} + \text{colina}) / \text{citrato}$ . En la glándula normal hay una muy baja concentración de colina (marcador hiper celularidad tumoral) y una mayor intensidad del citrato (marcador glandular).
- El cáncer presenta un aumento de la colina con una disminución del citrato, aumentando el cociente  $(\text{creatina} + \text{colina}) / \text{citrato} (>0,86)$ . Este cociente también se correlaciona con el grado de agresividad tumoral.



# Biomarcadores e Imagen Médica



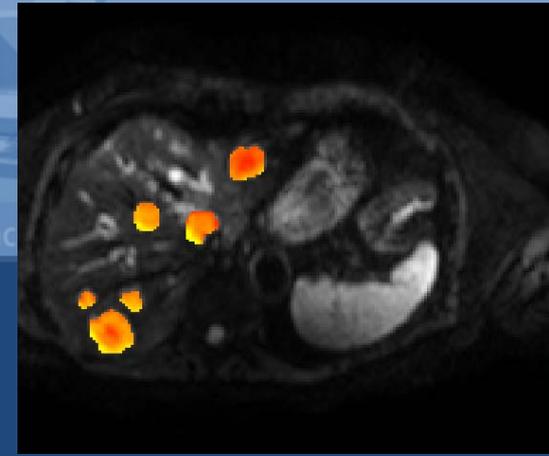
# Conclusión

VALENCIANA

Hospital Universitari i Politècnic

Innovac

- ✓ La imagen médica digital y el procesamiento computacional permiten extraer informaciones parametrizables, resueltas en espacio y tiempo, que pueden considerarse como imágenes funcionales o biomarcadores de imagen.
- ✓ En la práctica clínica, estos biomarcadores pueden ser de gran interés por las ventajas que proporcionan al proceso diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en numerosas enfermedades.
- ✓ Debe controlarse la integridad de su ciclo, desde la concepción hasta su puesta en marcha.
- ✓ La combinación de imagen digital y computación tiene mucho de magia (hace aparecer lo oculto), pero su fin último es alcanzar el éxito profesional, entendido como la excelencia en la medicina asistencial personalizada.
- ✓ Todas estas ventajas residen en el trabajo multidisciplinar de distintos profesionales que aúnan esfuerzos para proporcionar un mejor servicio al paciente y una mayor comprensión de la enfermedad.



Densidad Celular

# Cuantificación de Biomarcadores de Imagen del Hospital Quirón de Valencia

- Ángel Alberich
- Roberto Sanz
- Gracián García

