

PANORAMA DE INVESTIGACIÓN EN
INGENIERÍA BIOMÉDICA 2020

PANORAMA DE INVESTIGACIÓN EN
INGENIERÍA BIOMÉDICA 2020

C.O.S. Sorzano

C.O.S. Sorzano
2020

Copyright © 2020 by C.O.S. Sorzano



Licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0

Usted es libre para:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

Bajo los siguientes términos:

Atribución — Usted debe darle crédito a esta obra de manera adecuada, proporcionando un enlace a la licencia, e indicando si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo del licenciente.

No Comercial — Usted no puede hacer uso del material con fines comerciales.

Sin Derivar — Si usted mezcla, transforma o crea nuevo material a partir de esta obra, usted no podrá distribuir el material modificado.

ISBN 978-1-71695-811-3

Contenidos

Prólogo	ix
Identificación de biomarcadores del trastorno del espectro autista: avances en psiquiatría computacional	1
La Nanomedicina en Ingeniería Biomédica.....	5
Tecnologías electroquirúrgicas.....	9
¿Puede la simulación numérica ayudar a planificar la reparación de hernias?.....	13
Imágenes de espectrometría de masas: hacia la histología molecular	17
Tratamiento de señales biomédicas guiado por la fisiología y simulación. Extrayendo el máximo de las señales.....	21
<i>Deep Learning</i> para el procesado y análisis de imágenes médicas.....	25
Detección de vulnerabilidad de placa de ateroma a través de biomarcadores mecánicos	29
Criomicroscopía electrónica de estructuras biológicas.....	33

Prólogo

Cinco años después de la primera edición de este libro, abordamos la segunda edición con capítulos nuevos sobre la frontera de la investigación en España en Ingeniería Biomédica. Por desgracia, la situación actual de pandemia planetaria ha puesto de manifiesto la importancia de la investigación en todos los ámbitos, y en particular en esta ocasión, en ciencia básica en las áreas de Biología, su aplicación en Medicina y las tecnologías necesarias para su avance. La Ciencia, la Tecnología y el Conocimiento forman parte del acervo principal de una sociedad cada vez más global, que se enfrenta a complejos retos de salud y sostenibilidad, junto con sus consecuencias económicas y sociales. Considerada en perspectiva, la rápida respuesta mundial que los organismos de investigación, universidades y empresas de todos los países han mostrado para afrontar esta crisis del coronavirus, que ha sido abordada desde todas las disciplinas, supone una ilusionante y extraordinaria demostración de la capacidad de la humanidad en dar solución a los desafíos a los que se enfrenta.

Las universidades españolas contribuyen al desarrollo de la sociedad formando a los profesionales que deben afrontar estos retos, y descubriendo nuevos métodos, tecnologías, conocimientos básicos y aplicados que nos ayudan a avanzar como sociedad. La Ingeniería Biomédica, en particular, es una disciplina especialmente ligada a la investigación y al desarrollo de nuevas tecnologías. Quizás por su carácter de ingeniería más reciente, por los enormes avances que se están realizando en nuestra comprensión de la vida y sus mecanismos de acción, por el avance tecnológico en áreas como la computación y la adquisición de datos, los materiales y las nanotecnologías, ... la Ingeniería Biomédica es un área especialmente activa en nuevas metodologías.

En este pequeño libro se recogen las contribuciones de aquellos profesores de Ing. Biomédica en universidades españolas que, siendo referencias mundiales cada uno en su ámbito de especialización, han querido mostrar al gran público una visión panorámica desde su lugar privilegiado de observación tecnológica e investigadora. Cada una de sus visiones son muy ilusionantes sobre el futuro que sobreviene, y reflejan la pasión de quien vive en la frontera del conocimiento haciendo a ésta avanzar. Les agradecemos el tiempo que han dedicado a este esfuerzo de

divulgación y de acercar a la sociedad en general a la complejidad de sus respectivas áreas de conocimiento.

Esperamos que este libro ayude a discernir a los futuros estudiantes sobre cuál debe ser la elección de su profesión, a los estudiantes actuales a vislumbrar el futuro en el que pronto se van a integrar, y a todos los lectores a comprender mejor los avances científicos y tecnológicos que se están produciendo en una disciplina que está revolucionando nuestra sociedad.

No quisiéramos terminar estas líneas sin agradecer también a los estudiantes que han ayudado a identificar aquellos profesores que son reconocidos internacionalmente por la calidad de sus contribuciones al avance de la ciencia y la tecnología biomédica. En concreto Álvaro Cascajero, Laura Cobeña, Inés Martín, y Enrique Tuñón.

Madrid, 15 de agosto de 2020



Identificación de biomarcadores del trastorno del espectro autista: avances en psiquiatría computacional

Mariano Alcañiz Raya
Catedrático de Ingeniería Biomédica
Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería (LabLENI)
Universitat Politècnica de Valencia

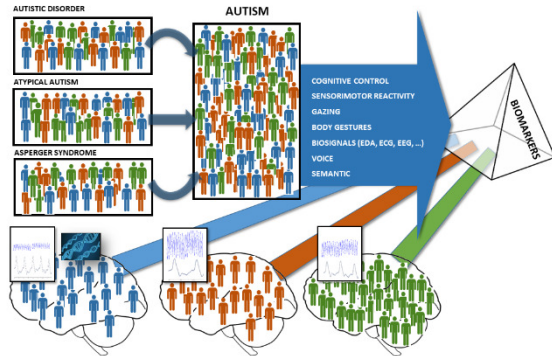
El Trastorno del Espectro Autista (TEA), es una afectación que atiende a criterios poligenéticos y multifactoriales. Aunque actualmente ha quedado establecida como sintomatología nuclear las dificultades en cuanto a: interacción social, comunicación, imaginación y conductas o comportamientos repetitivos, los pacientes diagnosticados con TEA pueden presentar otras dificultades en mayor o menor grado. Entre ellas, puede haber una presencia en cuanto a: desregulación de carácter sensorial, déficits asociados a la motricidad o dificultades de carácter cognitivo. Dicha disparidad sintomatológica junto con el grado de dificultad presentado en uno u otro ámbito, es lo que la convierte en un trastorno de carácter complejo. Es, por tanto, una afectación heterogénea, cuyo diagnóstico firme es generalmente tardío, lo que dificulta la definición de las líneas de actuación a nivel terapéutico.

La evaluación o diagnóstico del TEA se lleva a cabo en contextos controlados, donde las respuestas del paciente distan de las que obtendríamos en contextos reales. Además, se aplican baterías tradicionales cuyos resultados se basan en parámetros cualitativos obtenidos a través de los criterios observacionales del terapeuta. Para una evaluación correcta del TEA, el terapeuta no puede ignorar las discapacidades sensoriales y la sobre selectividad frente a los estímulos. Por esta razón, esta deficiencia es otro elemento dentro de estas pruebas de lápiz y papel que pueden definir el grado de afecto. El inconveniente de estas pruebas es que los niños pueden haber sido enseñados a responder de una manera particular. Si la misma situación ocurre en el mundo real, las terapias obtendrán una respuesta diferente. Por esta razón, la investigación debe examinar nuevos modelos de evaluación basados en

medidas implícitas y objetivas dentro de entornos controlados donde el terapeuta puede administrar el grado de estimulación.

Los criterios utilizados actualmente para diagnosticar los subtipos de autismo se basan en el número y la distribución de los descriptores de comportamiento y no tienen en cuenta

las diferencias cuantitativas en la gravedad de los síntomas en cada una de las dimensiones individuales. La evaluación clínica desde una perspectiva de diagnóstico y tratamiento requiere la consideración del TEA como un continuo de déficits dentro de los tres dominios de la tríada autista. Por lo tanto, necesitamos biomarcadores que estratifiquen las poblaciones de pacientes según distintos subtipos biológicos.



El incipiente campo de la psiquiatría computacional (PC) intenta satisfacer las necesidades de diagnóstico de precisión mediante el desarrollo de potentes técnicas computacionales y matemáticas. La PC tiene como primer objetivo modelar los cálculos que realiza el cerebro, es decir, las soluciones del cerebro a los problemas que enfrenta, y en segundo lugar comprender las percepciones, pensamientos y comportamientos 'anormales' que se utilizan actualmente para definir la psiquiatría. Los trastornos se relacionan con la función normal y los procesos neurales. Al formalizar matemáticamente la relación entre síntomas, entornos y neurobiología, espera proporcionar herramientas para identificar las causas de síntomas particulares en pacientes individuales.

Los avances recientes en Neurociencia Cognitiva Social están demostrando que la mayoría de los procesos cerebrales que regulan nuestras interacciones sociales son procesos implícitos, que ocurren automáticamente y fuera del control y la conciencia conscientes. Las medidas implícitas se pueden definir como métodos y/o técnicas de investigación alternativas capaces de capturar los procesos cerebrales

implícitos o sus resultados, incluidas las imágenes cerebrales, el monitoreo del comportamiento y los resultados psicosomáticos. Una actividad científica en crecimiento reciente propone el uso de medidas implícitas para la clasificación del TEA. Su aplicación se ha llevado a cabo mediante el uso de actividad cerebral, señales fisiológicas y respuestas conductuales, con el objetivo de obtener la estructura conductual del paciente con TEA mientras está expuesto a un estímulo.

La realidad virtual puede verse como un entorno 3D sintético capaz de simular experiencias reales en las que los sujetos pueden interactuar como si estuvieran en el mundo real. Los neurocientíficos utilizan cada vez más la realidad virtual para simular fenómenos naturales e interacciones sociales, creando estímulos sensoriales interactivos y multimodales, que ofrecen ventajas únicas sobre otras metodologías de investigación neurocientífica y hacen esta tecnología compatible con mediciones del comportamiento humano, que permite presentar estímulos multimodales con un alto grado de validez y control ecológico, al tiempo que registra respuestas o cambios en el comportamiento, ya sea el comportamiento fisiológico del cerebro o del cuerpo. Recientes investigaciones del equipo del prof. Alcañiz han demostrado que los mecanismos neuronales que tienen los humanos cuando están inmersos en entornos virtuales son muy similares a los mecanismos que se originan en la vida real.

Las tecnologías de realidad virtual (VR) han demostrado un gran potencial para el entrenamiento de capacidades en niños con TEA. Sin embargo, la mayoría de los trabajos relacionados con VR y ASD han utilizado VR para objetivos de aprendizaje / intervenciones. Muy pocos estudios han utilizado señales biológicas para el registro y el análisis detallado de las respuestas conductuales que se pueden usar para monitorear o producir cambios a lo largo del tiempo, y cuando se han propuesto, solo han seguido una señal.

En esta línea se está desarrollando el proyecto T-ROOM por el equipo del prof. Alcañiz junto con el equipo clínico del centro Red Cénit de Valencia. El proyecto T-ROOM utiliza como sistema de RV de alta inmersión, una sala tipo CAVE de bajo coste basada en proyectores convencionales para la estimulación visual de paciente con TEA. En la sala de 3x3 metros, los pacientes interactúan de forma libre con los estímulos presentados. La estimulación auditiva se lleva a cabo mediante un sistema de audio espacial 3D y la olfativa mediante una máquina de

olores artificiales. La hipótesis central de este proyecto establece que es posible obtener biomarcadores para la clasificación del TEA utilizando un paradigma de PC basado en procesos cerebrales implícitos medidos a través de señales psicofisiológicas y el comportamiento de sujetos expuestos a complejas réplicas de condiciones sociales utilizando interfaces de realidad virtual. Esto puede conducir a una nueva conceptualización de biomarcadores que hemos denominado en este proyecto como biomarcadores conductuales basados en VR o VRBB.

En dicho proyecto, se están desarrollando biomarcadores basados en medidas implícitas utilizando las siguientes señales: el seguimiento ocular, la actividad electrodermal y el movimiento corporal. Se están aplicando técnicas de procesamiento de la señal basadas en machine learning para poder clasificar la compleja interacción existente entre las señales fisiológicas y comportamentales y los constructos cognitivos y emocionales relacionados con la afectación del TEA.



La Nanomedicina en Ingeniería Biomédica

Manuel Arruebo
Profesor titular en Ingeniería Química
Universidad de Zaragoza

Varios de los programas de estudio en Ingeniería Biomédica en el mundo incluyen a la Nanomedicina como una de las especializaciones optativas para completar una formación multidisciplinar.

La Nanomedicina, aplicación de la nanotecnología en las ciencias de la salud, es la rama de la nanotecnología que se perfila como la de mayor proyección en un futuro próximo debido a sus importantes aplicaciones, especialmente diagnósticas y terapéuticas. La nanotecnología se define como el “desarrollo de ciencia y tecnología a niveles atómicos y moleculares, en la escala de aproximadamente 1-100 nm, para obtener una comprensión fundamental de fenómenos y materiales en dicha escala nanométrica y para crear y usar materiales nanoestructurados, dispositivos y sistemas que tengan nuevas propiedades y funciones debido a su tamaño”.

La Ingeniería Biomédica contribuye al desarrollo de dichos materiales nanoestructurados desde su diseño racional, considerando su tamaño, forma, degradación, propiedades superficiales, e interacción con los sistemas biológicos, hasta su producción en continuo, facilitando su producción a gran escala.

Los materiales a escala nanométrica presentan unas propiedades que el mismo material a escala macroscópica (la que estamos acostumbrados a ver) no se observan. Por ejemplo: todos conocemos un lingote de oro que presenta un brillo metálico y su característico color dorado. Sin embargo, si ese lingote de oro lo trocéáramos en fracciones cada vez más pequeñas hasta hacerlo de un tamaño que nuestro ojo no pudiese ver entonces las partículas resultantes dispersas en suspensiones líquidas dejarían de ser doradas para ser rojas o azules, por ejemplo. Ello se debe a una propiedad física (plasmón de resonancia superficial) que en el lingote no se puede apreciar, sin embargo, dicha propiedad sí que se

puede apreciar a escala nanométrica. En un material macroscópico como el lingote el número de átomos de la superficie es despreciable respecto del número total de átomos que forman dicho lingote, sin embargo, en una nanopartícula el número de átomos de la superficie respecto del número total de átomos es muy elevado. Por lo tanto, si una propiedad (como el plasmón de resonancia superficial) es debida a la superficie, se apreciará únicamente cuando dicho material se encuentre nanoparticulado. No es un fenómeno extraño, sino que es bien conocido desde la antigüedad, así, en las vidrieras de las catedrales góticas que presentan vidrios de colores magníficos, dichos colores se conseguían debido a pequeñas inclusiones de metales u óxidos metálicos en el proceso de fabricación del vidrio. Esas inclusiones metálicas son nanomateriales. En la superficie de esas partículas metálicas hay electrones que interactúan débilmente con el núcleo, al incidir la energía de la luz sobre ellos, comienzan a oscilar formando una ola (como la ola mejicana de los campos de fútbol; sería por analogía la luz viajando en un mar de electrones). Dicha oscilación absorbe y refleja la luz a determinadas longitudes de onda. Una vidriera que contenga nanopartículas de oro de 25 nm se verá roja debido a que absorbe la longitud de onda complementaria de la luz incidente de menor longitud de onda (verde-azul) que la que es reflejada (roja) que es la que detectan nuestros ojos. Ligeras variaciones en el tamaño de las partículas harán que cambien las frecuencias de oscilación y que por lo tanto las longitudes de onda de la luz que sean absorbidas y reflejadas variarán produciendo un amplio abanico de colores.

En al campo de la nanomedicina al reducir la escala se puede conseguir una interacción directa de un material con los sistemas biológicos. Por ejemplo, si quiero introducir dentro de una célula enferma material genético o un fármaco para tratarla, si me ayudo de un transportador de un tamaño inferior al de la célula conseguiré introducir de manera eficiente dicho fármaco en su interior.

Los campos de aplicación de nanomedicina son varios, pero principalmente se consideran:

- 1) Suministro de fármacos. Muchos fármacos quimioterapéuticos son lipofílicos por lo que su disponibilidad es baja y se excretan en gran parte sin realizar su función. Si se introducen en nanopartículas hidrofílicas (por ejemplo, un liposoma) se consigue que se excrete una menor cantidad siendo más eficientes. Hoy en día cuando tenemos una patología en un determinado órgano nos administran generalmente un fármaco

que se distribuye por todo el cuerpo, pero racionalmente sólo se necesita en el órgano enfermo. Gracias a la nanomedicina se puede conseguir llevar el fármaco sólo a dicho órgano, así se reducen los efectos secundarios en tejidos sanos que no lo necesitaban.

2) Diagnóstico. Sería bueno poder determinar una enfermedad en sus primeras etapas, para poderla tratar. La nanomedicina, lo que consigue es reducir los límites de detección para poder llevar a cabo test diagnósticos lo más precisos posibles y en las primeras etapas. Por ejemplo, para saber si una mujer está embarazada se detecta la hormona gonadotropina coriónica (hCG), la hormona del embarazo en sangre o en orina. Las pruebas cuantitativas de sangre detectan niveles de hCG muy bajos, desde 1 mIU/mL cuando las pruebas de orina tienen una sensibilidad promedio de 20 mIU/mL. Es decir, dependiendo de la técnica empleada se puede saber si una mujer está embarazada mucho antes con un análisis de sangre que con uno de orina. Sin embargo, el análisis de orina es mucho más cómodo para la embarazada ya que no es invasivo como lo es la toma de sangre. La nanotecnología permite detectar diversos analitos incluso por debajo de 1 mIU/mL en ambos fluidos, ya que los niveles de detección que se pueden conseguir son mucho menores. Permite también llevar a cabo análisis en lugares remotos o de recursos limitados donde no se dispone de un laboratorio clínico gracias al desarrollo de sensores portátiles ultrasensibles.

Sin embargo, a pesar de su potencial y de los grandes avances conseguidos en los últimos 30 años en cáncer y en infecciones (terapias antimicrobianas) comparativamente hoy en día en los hospitales hay pocos productos basados en nanomedicina (unos 30). Sin embargo, la investigación continúa a pesar de que hay sectores críticos en contra de sus limitaciones y de las grandes esperanzas depositadas en ella.

Es importante entender la complejidad de las enfermedades con este ejemplo: Lora Kelly describió en persona su doloroso viaje como paciente con cáncer de páncreas en la reunión anual de la (*Controlled Release Society*) Sociedad de Liberación Controlada de Fármacos en julio del 2018 en Nueva York. Durante su tratamiento con los años, recibió 12 inyecciones de Neulasta® causando dolor de huesos, 12 inyecciones de atropina que causan discapacidad del habla, 62 infusiones de quimioterapia, más de 28 tomografías computerizadas con isótopos radioactivos como marcadores, 31 visitas a urgencias, 72 vacunas pancreáticas experimentales, 225 min de altas dosis de radiación, 360 inyecciones de Lovenox®, 420 extracciones de sangre y más de 230

citas médicas”. Como dice Kinam Park “Es inconcebible esperar que tal cáncer de páncreas y otras 100 formas de cáncer que existen hoy en día puedan curarse mediante simplemente colocando agentes anticancerígenos en nanopartículas”. Con esto quiero decir que tal vez haya demasiadas esperanzas en torno a la nanomedicina y que hay que ser realistas. Aunque también los tratamientos actuales y convencionales distan mucho de ser completamente eficaces en muchas patologías (cáncer, tuberculosis, enfermedades cardiovasculares, etc.). La nanomedicina ha ayudado en varios escenarios (como se ha dicho anteriormente hay 30 productos usados en los hospitales basados en nanomedicinas) pero su traslación clínica ha sido todavía escasa. Hay que aunar esfuerzos, aumentar la inversión, mejorar en la investigación, rendir cuentas, además de favorecer la comunicación entre investigadores básicos y el personal médico para favorecer esa deseada traslación clínica de los desarrollos realizados en el laboratorio.

Ya se están dando los primeros pasos hacia nuevos desarrollos que consigan corregir dichas limitaciones. Se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos con nuevos materiales nanoestructurados que solventan las carencias actuales. Se ha conseguido por ejemplo desarrollar nanomateriales que a la vez que tratan una patología son capaces de monitorizar a tiempo real los efectos de dicho tratamiento, lo cual permite ajustar las dosis terapéuticas a las necesidades en cada momento.

Las nuevas generaciones de ingenieros biomédicos contribuirán al progreso en el desarrollo de terapias y diagnósticos más eficaces, así como en revertir a la sociedad la inversión en ciencia básica gracias a la innovación y al emprendimiento.

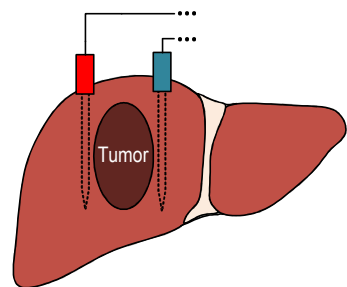
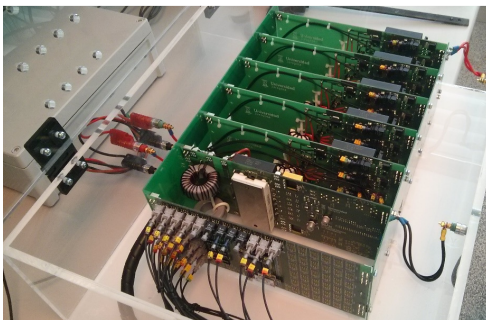


Tecnologías electroquirúrgicas

José M. Burdío
Catedrático de Tecnología Electrónica
Universidad de Zaragoza

Los *sistemas electroquirúrgicos* son equipos electrónicos que realizan principalmente funciones de corte, coagulación o desecación de tejidos biológicos para distintas aplicaciones médicas, como sistemas de electrobisturí, sellado de vasos, ablación tumoral, resección tumoral, etc. Hacen uso de diferentes tecnologías (radiofrecuencia, microondas, electroporación, etc.) que requieren sistemas electrónicos de potencia, de instrumentación y de control digital. Las tendencias actuales más innovadoras están dirigidas al tratamiento tumoral local y mínimamente invasivo.

En general, cualquier sistema electroquirúrgico se compone básicamente de un *generador electrónico* y unos *electrodos* de aplicación. El generador proporciona voltajes o campos eléctricos de formas de onda y frecuencias adecuadas, que son aplicados a los tejidos a tratar mediante electrodos de determinadas geometrías (agujas, placas, pinzas, etc.), con estructuras internas y dimensiones específicas, según las tecnologías y vías de acceso consideradas. Desde el punto de vista de la aplicación quirúrgica, se distinguen vías de acceso percutáneas, laparoscópicas o abiertas.



El análisis y diseño de los sistemas electroquirúrgicos avanzados requieren la investigación y desarrollo de etapas electrónicas de potencia

de alta eficiencia energética, sistemas de instrumentación y control, así como modelados electromagnéticos y térmicos por elementos finitos. En primer lugar, se realizan simulaciones por computador y ensayos experimentales con cargas eléctricas de prueba. Después se verifican con materiales biológicos de uso habitual (con vegetales y con animales *ex vivo* e *in vivo*). A continuación, siguiendo los protocolos para ensayos clínicos, se programan pruebas experimentales en colaboración con otros grupos de consorcios biomédicos multidisciplinares, para validar los resultados y proponer procedimientos para los tratamientos. Todo ello con objeto de lograr la aplicación efectiva de la energía electromagnética necesaria en los tejidos biológicos, dependiendo de la tecnología de tratamiento utilizada.

La tecnología electroquirúrgica clásica más extendida es la denominada técnica de *radiofrecuencia*, basada en la acción por hipertermia mediante calentamiento resistivo, provocado al circular una corriente eléctrica a través del tejido. Para conseguir la hipertemia se persigue una temperatura habitualmente superior a 50°C, según la función pretendida, sin alcanzar la carbonización del tejido. Se aplica un voltaje de una frecuencia entre 200 kHz y 3,3 MHz, suficientemente elevada para evitar la estimulación nerviosa y muscular, pero no muy elevada con la finalidad de facilitar la penetración en el tejido de la corriente eléctrica resultante. De forma genérica, esta técnica se utiliza para realizar funciones de corte, coagulación y/o desecación de tejidos. En particular, permite realizar resecciones y ablaciones térmicas de tejidos malignos, con generadores electrónicos y electrodos específicos. Existen electrodos modernos internamente refrigerados, expandibles o perfundidos con suero salino, que mejoran la eficacia de las aplicaciones médicas de ablación o resección quirúrgicas.

Otra tecnología de más reciente aplicación electroquirúrgica es la técnica de *microondas*, basada también en la acción por hipertermia, pero en este caso mediante calentamiento dieléctrico, provocado por la rotación de moléculas dipolares (principalmente de agua) a la frecuencia del campo electromagnético aplicado, normalmente entre 915 MHz y 9,2 GHz. Su utilización se focaliza principalmente en la ablación térmica de tejidos malignos. Esta técnica, en comparación con la anterior, suele proporcionar mejores resultados de homogeneidad y regularidad de tratamiento. Sin embargo, presenta también algunos inconvenientes, como una reducción de eficacia por la energía reflejada si no hay una

adaptación óptima de impedancias entre el electrodo (emisor) y el tejido, así como una menor versatilidad de aplicaciones.

En el ámbito de las aplicaciones biomédicas, actualmente existe un gran interés en la investigación sobre terapias locales efectivas para el tratamiento de cáncer, que permitan destruir el tejido maligno, preservando el tejido sano colindante y demás estructuras vitales viables. Entre las distintas terapias novedosas prometedoras se encuentran las basadas en el fenómeno de la *electroporación*, que se fundamenta en la acción por permeabilización de las membranas celulares mediante un campo eléctrico.

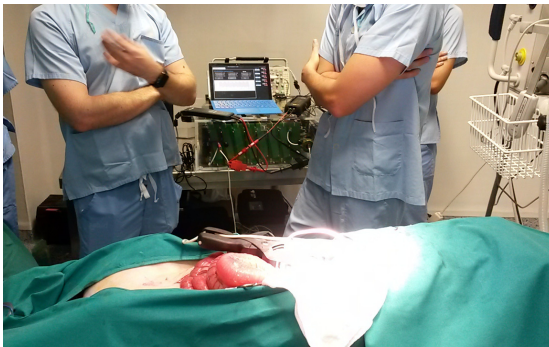
La técnica de electroporación consiste en la aplicación de un campo eléctrico pulsado a un organismo vivo, de modo que se produzcan cambios fisiológicos a nivel de las membranas celulares, manifestados con la aparición de poros en las mismas. Estos cambios pueden ser transitorios (*electroporación reversible*) o permanentes (*electroporación irreversible*), dependiendo de la intensidad del campo eléctrico aplicado. Para el tratamiento de cáncer se han propuesto tanto la electroporación reversible, con la finalidad conseguir la inclusión de ciertos agentes citotóxicos o fármacos en las células cancerosas (electroquimioterapia), como más recientemente, la electroporación irreversible.

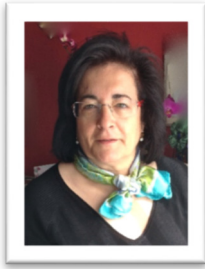
La electroporación irreversible es una terapia de ablación local no térmica que ha despertado gran expectativa para el tratamiento de ciertos tipos de tumores. Consiste en la aplicación de pulsos de campos eléctricos intensos (frecuentemente superiores a 2000 V/cm), con el objetivo de conseguir una permeabilización de las membranas de las células del tejido, para provocar la muerte celular por apoptosis principalmente, o necrosis. Algunas ventajas de esta técnica con respecto a las terapias tradicionales de ablación de tumores, son la posibilidad de tratar zonas próximas a grandes vasos, ya que el efecto de la técnica no se ve alterado por la refrigeración térmica que introduce la circulación sanguínea, o la preservación del tejido conjuntivo, vasos y otros conductos, además de ser una técnica mínimamente invasiva para el paciente. No obstante, se deben extremar las medidas de seguridad ante la aplicación de campos eléctricos tan elevados.

Para lograr la irreversibilidad en la técnica de electroporación es necesario suministrar altos niveles de campo eléctrico, cuyo umbral es variable en función del tipo de células a tratar, pero sin superar el um-

bral que causaría efectos térmicos. Todo ello implica que se requieran pulsos de altos voltajes (miles o incluso decenas de miles de voltios) y altas corrientes (cientos de amperios), para poder tratar con eficacia tumores típicos de varios centímetros. La duración necesaria de los pulsos es variable, típicamente entre 1 y 100 μ s. El tratamiento completo es de muy corta duración y normalmente se compone de varios pulsos o trenes de pulsos, unipolares o bipolares, dependiendo de la aplicación concreta.

Actualmente la electrónica de potencia juega un papel clave en algunas aplicaciones médicas, permitiendo el desarrollo de nuevos equipos para diagnóstico, monitorización, tratamiento e implantes. En particular, la electrónica de potencia resulta esencial en la investigación sobre la técnica de electroporación, posibilitando nuevas propuestas efectivas y versátiles de generadores electrónicos de pulsos de potencia. En estos sistemas se requiere aislamiento eléctrico para garantizar la seguridad de pacientes y usuarios, así como evitar interferencias con equipos próximos. Además, es deseable que incorporen prestaciones avanzadas de integración y adaptabilidad a diferentes tipos de tratamientos optimizados para cada aplicación.





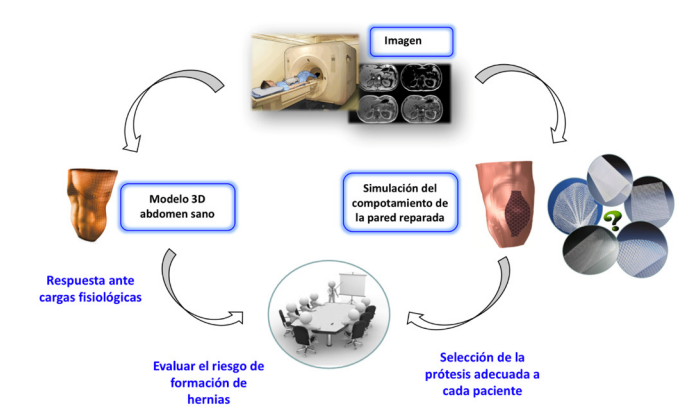
¿Puede la simulación numérica ayudar a planificar la reparación de hernias?

Begoña Calvo

Departamento de Ingeniería Mecánica. Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A). Universidad de Zaragoza. España.

CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

La cirugía abdominal para la reparación de una hernia consiste en la implantación de una malla quirúrgica en el área defectuosa que tiene como objetivo reforzar la pared dañada. En la actualidad, no existe una guía definitiva y universalmente aceptada para la selección de la malla quirúrgica más adecuada para cada paciente y tipo de defecto, lo que implica que la elección de una u otra prótesis es una decisión que deben tomar los cirujanos de acuerdo con su experiencia. Es por ello que el estudio de la biomecánica de la pared abdominal desempeña un papel importante de cara a mejorar la comprensión de la patología y de los resultados de la cirugía de reparación de la hernia, por lo que una intensa cooperación entre médicos e ingenieros especializados en biomecánica computacional es vital para lograr un rápido avance en la cirugía y en la toma de decisiones asociadas a la misma. La simulación numérica mediante modelos de elementos finitos, es una herramienta atractiva para estudiar la respuesta mecánica de la pared abdominal ya que nos permite calcular los desplazamientos y tensiones en la pared ante diferentes cargas o bien estudiar la respuesta mecánica después de insertar una prótesis para reparar la hernia, como se ve en la figura siguiente. Para ello sería necesario crear un modelo de la pared abdominal del paciente y analizar la respuesta de la pared reparada en función de las propiedades mecánicas de los materiales protésicos disponibles en el mercado.



La fiabilidad de los modelos numéricos dependerá, fundamentalmente, de la capacidad del modelo para reproducir la geometría de la pared abdominal, así como de la caracterización y modelado de la respuesta tensión-deformación de los diferentes tejidos involucrados, es decir, músculos, fascias, piel y mallas.

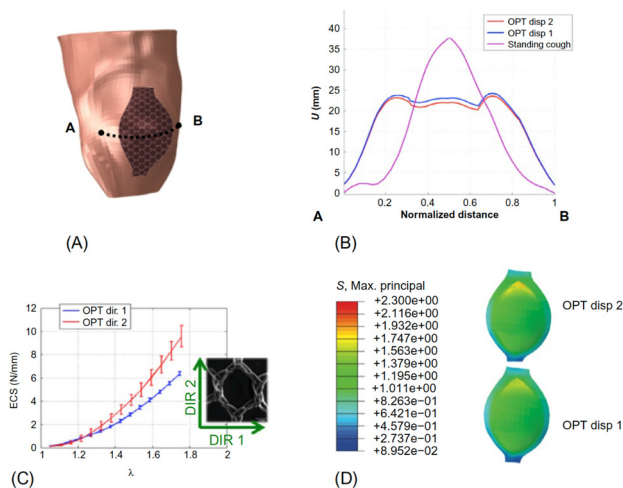
El modelo geométrico se puede generar de forma genérica partiendo de atlas anatómicos o bien a partir de imagen de resonancia magnética, permitiendo en este caso definir un modelo particularizado para cada paciente, en lo que se conoce hoy como Medicina Personalizada. En la figura se presenta un modelo de elementos finitos del abdomen humano generado a partir de la imagen de resonancia magnética de un hombre de 38 años, concretamente de 48 secciones del tronco superior separadas 7,8 mm cada una. Dichas imágenes se segmentaron manualmente con el software MIMICS para poder realizar la reconstrucción de las superficies internas y externas del abdomen. A partir de las imágenes, es fácil identificar la línea alba, los músculos rectos abdominales y el conjunto de los tres músculos planos. La piel y la grasa no se incluyeron en el modelo, por ser su rigidez despreciable frente a la aportada por los músculos y las aponeurosis. Las estructuras anatómicas que forman las aponeurosis se definieron sobre la malla utilizando el software ABAQUS envolviendo los músculos. Las aponeurosis, el diafragma y pelvis se modelaron utilizando elementos membrana y los músculos mediante elementos hexaédricos.

El modelo de elementos finitos del abdomen se generó a partir de la imagen del paciente en posición supina y, por lo tanto, corresponde a la pared abdominal sometida a una presión intra-abdominal (PIA) de 3,6

mmHg. Para una correcta simulación mediante elementos finitos se ha de partir de una configuración del modelo libre de tensiones, que en este caso es desconocida. Para tener en cuenta este aspecto, se ha optado por partir de la geometría generada de la imagen e introducir en el modelo una distribución de tensiones iniciales correspondientes a la presión de 3,6 mmHg.

Una de las dificultades principales en la simulación es tener correctamente caracterizada la respuesta mecánica de los diferentes tejidos que definen la pared abdominal humana, dificultad que se incrementa porque esta respuesta variará para cada paciente y dependerá de la progresión de la lesión. Una alternativa es recurrir a muestras de tejidos de modelos de animales o bien de cadáveres. En este caso, partiendo de la respuesta tensión-deformación obtenida en ensayos biaxiales o uniaxiales se puede establecer un modelo de comportamiento que reproduzca el comportamiento anisótropo en grandes deformaciones de los diferentes tejidos.

En la figura siguiente se muestra un modelo de la pared abdominal con el comportamiento del abdomen tras la implantación de una malla monofilamento de polipropileno de baja densidad ($LW=48 \text{ g/m}^2$), Optilene® (OPT), en función de la orientación de la malla, cuando la pared se encuentra solicitada por una presión intra-abdominal fisiológica alta, correspondiente a un movimiento de tos de pie ($P = 107,6 \text{ mmHg}$). Analizando los desplazamientos, $U(\text{mm})$, de la pared abdominal se puede observar como disminuye su valor al colocar la malla de refuerzo.



También es posible calcular la distribución de tensiones sobre la malla, S (MPa) con la finalidad de evitar posibles roturas, fundamentalmente cuando se utilizan mallas de muy baja densidad en defectos de gran tamaño.

La pared abdominal funciona como un sistema dinámico bajo intensos cambios de presión (tos, vómitos, etc.) o presiones sostenidas (obesidad, embarazo, etc.). Por lo tanto, después de la implantación de la malla, la distensibilidad del abdomen debe permitir la movilidad del abdomen sin comprometer la resistencia mecánica final de la pared abdominal. Además, la prótesis tiene que ser capaz de absorber las tensiones provocadas por las presiones intra-abdominales (PIA), evitando efectos adversos como la formación o recurrencia de hernias o "abultamiento" de la prótesis. El disponer de modelos de elementos finitos de la pared abdominal permitirá diseñar procedimientos quirúrgicos estudiando, entre otros factores, cómo afecta el tamaño de la hernia y el tipo de malla empleada en la respuesta mecánica de la pared ante distintas cargas provocadas por diferentes actividades.



Imágenes de espectrometría de masas: hacia la histología molecular

Xavier Correig, Director de la Plataforma Metabolómica de la Universitat Rovira i Virgili i del CIBERDEM

La histología es una técnica de laboratorio clásica que permite analizar microscópicamente tejidos animales y vegetales. Las muestras se fijan con formol para detener el metabolismo y se envuelven en parafina para que se puedan conservar durante años. Las muestras se seccionan en cortes de un grosor variable (entre 5 y 10 micrómetros) y se depositan sobre un sustrato de cuarzo. A continuación la muestra se impregna con sustancias como la hematoxilina y la eosina, que le proporcionan contraste y permiten identificar estructuras morfológicas. Esta técnica se utiliza de forma rutinaria en el diagnóstico clínico, sobre todo en cáncer.

Sin embargo, no permite el análisis de compuestos químicos presentes en la muestra, ni proporciona información sobre el metabolismo. Además, es una técnica rutinaria y manual, el resultado de la cual depende de la experiencia y acierto de los histopatólogos.

La metabolómica es la ciencia que se encarga del análisis masivo de metabolitos (compuestos de bajo peso molecular menores de 1000 Da) en un medio biológico como puede ser la sangre o la orina, los tejidos animales o vegetales o también crecimientos celulares. Es la ciencia ómica más emergente y tiene un crecimiento en investigación y también en el mercado muy significativo. Una de las principales aplicaciones de esta técnica consiste en el descubrimiento de biomarcadores de enfermedad, tratamiento o pronóstico. Hay muchas enfermedades, como el cáncer y las enfermedades autoinmunes, que no disponen de biomarcadores para el diagnóstico.

En un experimento metabolómico es necesario disponer de una plataforma analítica de alto rendimiento como es la resonancia magnética nuclear o la espectrometría de masas, y de herramientas potentes de software para el preprocesado de la señal, el análisis estadístico y multi-

variante de los datos y la identificación de los compuestos. Actualmente, desde departamentos de ingeniería se están invirtiendo muchos recursos en la automatización de estos procesos.

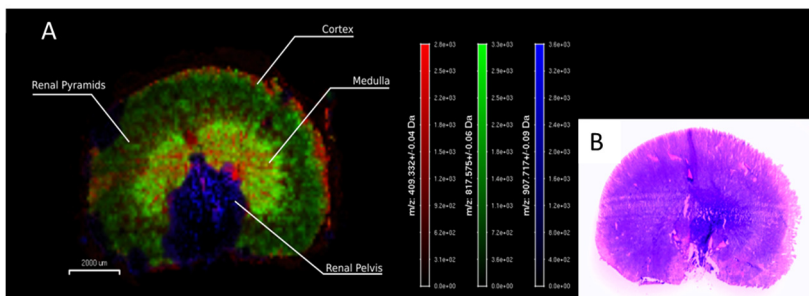
La metabolómica puede aplicarse también para localizar compuestos sobre una superficie (tejido animal o vegetal), de tal manera que, como en un mapa topográfico, pueda mapear la distribución de un determinado compuesto sobre la sección de tejido. La técnica más utilizada se denomina imágenes de espectrometría de masas (IEM), las cuales se obtienen mediante los equipos llamados MALDI (*matrix assisted laser desorption ionization*). Consisten en un laser (generalmente en el rango UV) que impacta sobre el tejido y desorbe e ioniza las moléculas de su superficie y va escaneando su superficie. Para el análisis de compuestos de bajo peso molecular, las matrices orgánicas utilizadas habitualmente presentan severas limitaciones. La co-cristalización de la matriz con el tejido no es homogénea y además se produce la interdifusión de los analitos provocada por los disolventes utilizados, comprometiendo la resolución lateral. Así mismo, la propia matriz es desorbida por el laser generando multitud de iones en el rango bajo del espectro (ruido químico), que se solapan con los metabolitos de interés y dificulta enormemente su detección. Para solucionar este problema, se utilizan nanopartículas de metales nobles (Au, Ag, etc.), depositadas mediante técnicas microelectrónicas como la evaporación térmica o la pulverización catódica. La fiabilidad y repetitividad de estas técnicas permite obtener unos espectros de la máxima calidad.

La resolución lateral acostumbra a estar en el rango entre 10 y 100 micrómetros. Gracias a un potencial eléctrico establecido entre dos electrodos. Los iones son acelerados por este potencial y el analizador de masas determina su masa. Hay distintos tipos de analizadores, aunque los más comunes son los denominados de tiempo de vuelo (*TOF* en inglés) y también los *orbitrap*, los cuales detectan la frecuencia en la que oscilan los iones en un dispositivo con una configuración de electrodos original. Una vez determinada la masa exacta de un compuesto, este puede identificarse interrogando las bases de datos de metabolitos, que constan una librería de miles de compuestos, con su fórmula química y su masa molecular. Para una identificación segura se necesitan otras medidas ortogonales como son las de fragmentación de masas o bien la validación a partir de la medida con estándares.

Los espectros obtenidos deben procesarse (substracción de banda base, alineamiento de picos, cancelación de ruido, calibración de masa, identificación de picos, etc.) como paso previo al análisis de las imágenes mediante técnicas de segmentación y de análisis multivariante (por ejemplo análisis de componentes principales, clusterización, etc.).

Las etapas de preprocesado y análisis de datos son muy exigentes computacionalmente, ya que el volumen de datos a tratar es elevadísimo. Para poner un ejemplo, si disponemos de una superficie de tejido de 1 cm x 1 cm y adquirimos a una resolución de 100 micrómetros, el número de píxeles y de espectros que obtendremos será de 10.000. Teniendo en cuenta que cada espectro en los equipos de alta resolución puede contener más de 100.000 variables, tenemos una imagen puede ocupar un volumen de hasta 10 GB. Si tenemos en cuenta que en un experimento es usual procesar conjuntamente decenas de imágenes, nos daremos cuenta de que las estrategias computacionales en la gestión de memoria y procesamiento paralelo son imprescindibles. En la figura siguiente pueden observarse una imagen RGB combinación del mapa de intensidad de tres iones (A), en la que se ha anotado manualmente la identificación de las distintas regiones del riñón (B). Así mismo, esta imagen molecular se ha comparado con una imagen histológica procedente de un corte consecutivo del mismo órgano, observando la correspondencia entre ambas imágenes.

Las IEM es una técnica utilizada habitualmente por la industria farmacéutica, ya que permite verificar como una determinada molécula, investigada para combatir una enfermedad, se difunde en el órgano diana. También es utilizada por la industria cosmética, para comprobar como las sustancias activas se infiltran en la piel y la fortalecen.



No obstante, la aplicación más perseguida en estos momentos es en cáncer, ya que esta técnica permite caracterizar mejor la heterogeneidad de los tumores y clasificarlos de forma más fina. Esta técnica, juntamente con la inteligencia artificial, está previsto que se pueda utilizar como herramienta de caracterización de tejidos en tiempo real, para asistir al cirujano oncológico durante la operación y también para la estimación del pronóstico de la enfermedad y en la elección del mejor tratamiento. Se ha demostrado que es una herramienta muy útil en la determinación del margen quirúrgico, una necesidad importante en determinados cánceres como son los de cabeza y cuello.

Esta técnica es un paradigma ideal para el ingeniero biomédico, ya que es multidisciplinar y demanda conocimientos en el ámbito de la ingeniería (programación, procesado de señal, análisis de datos), la química analítica, la biología y la biomedicina.



Tratamiento de señales biomédicas guiado por la fisiología y simulación. Extrayendo el máximo de las señales.

Pablo Laguna Lasaosa
Catedrático de Teoría de la Señal y Comunicaciones; Grupo BSICoS
I3A-Universidad de Zaragoza, IIS-Aragón, CIBER-BBN

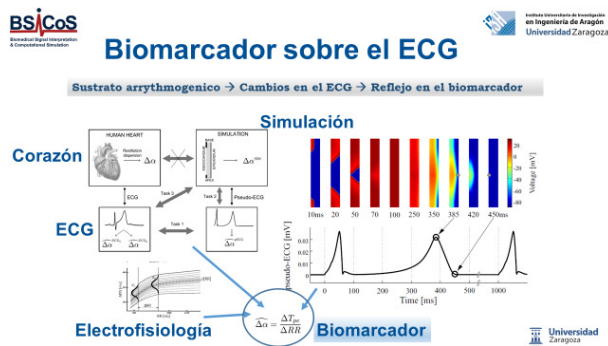
Las líneas de investigación abordadas en el procesado y simulación de señales biomédicas persiguen el progreso científico (generar conocimiento) y tecnológico (desarrollar sistemas trasladables a la clínica a través del sector empresarial) mediante el desarrollo de algoritmos y métodos de tratamiento de señal para mejorar el diagnóstico, el pronóstico, la aplicación de terapias, y la monitorización continuada en enfermedades cardiacas, respiratorias y del sistema nervioso autónomo. Asimismo, persigue una mejor comprensión de la fisiología de las situaciones patológicas, o no patológicas, como: arritmias, disfunciones respiratorias, estrés, efectos de la microgravedad, actividad física, deporte, etc.

El desarrollo de los métodos de procesado de señales biomédicas está guiado por avances en paralelo en el conocimiento de la fisiología del sistema y de los órganos objeto de estudio: sistema nervioso autónomo, cardiovascular, respiratorio y sus interacciones. Este conocimiento se obtiene de estudios *in vitro* e *in vivo* a nivel celular, tisular o de órgano completo, ya se lleven a cabo en laboratorios propios, en colaboración multidisciplinar con otros grupos, o bien basados en información accesible en la literatura. Asimismo, las simulaciones electrofisiológicas crean “gemelos digitales” de los sistemas de estudio y permiten inferir, aprender, diseñar y validar los métodos de análisis antes de su validación en registros reales de pacientes, que es donde a la postre se confirmará si los desarrollos responden a los objetivos para los que se concibieron.

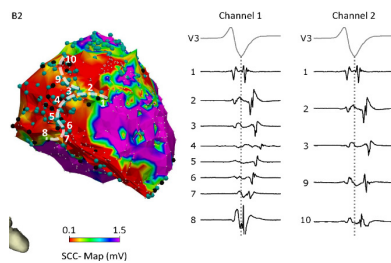
Los trabajos abordados por el grupo, son en su gran mayoría a través de colaboraciones multidisciplinarias, estimulados por grupos clínicos, quienes plantean los retos a resolver, o las preguntar a responder, y típicamente aportan los datos a analizar, mientras que otros colegas técnicos: Ingenieros, Físicos, Matemáticos o del ámbito biológi-

co constituyen los equipos de investigación que combinan las experiencias de diversas áreas, facilitando recorrer el largo camino desde la concepción de los métodos hasta su desarrollo, validación clínica, y su transferencia al sector empresarial. Todo esto se materializa en diversos dominios de aplicación. Mostraré a continuación seis de ellos, que corresponden a las seis líneas principales de trabajo del grupo de interpretación de señales biomédicas y simulación computacional (BSI-CoS), en cuyo sitio web <https://bsicos.unizar.es/>, se puede obtener información adicional y los datos de contacto del investigador que lidera cada línea de trabajo.

Marcadores no invasivos basados en el electrocardiograma (ECG) para caracterización de patologías e identificación de riesgo de sufrir arritmias letales. El objetivo principal es la búsqueda de índices no invasivos para predecir de forma personalizada el riesgo de sufrir arritmias malignas, y mejorar la eficiencia en la toma de decisiones (p.ej. la implantación de desfibriladores). La siguiente figura muestra el proceso interactivo entre la simulación con gemelos digitales, las consideraciones electrofisiológicas, y la definición del biomarcador.



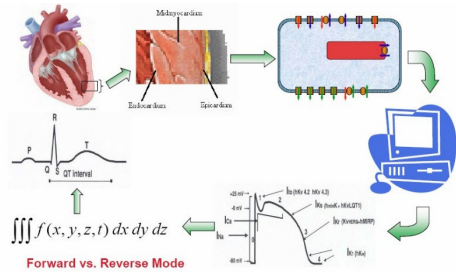
Procesado de electrogramas intracardiacos (EGM). Esta línea tiene por objeto la planificación de intervenciones cardiacas. El objetivo principal es el guiado al sitio de interés en procedimientos de ablación (fibrilación auricular, focos arrítmicos ventriculares, canales de conducción lenta en los ventrículos) basado en la información obtenida del EGM durante la intervención, de forma que se realice con éxito y con el menor daño posible en el tejido cardiaco. La figura de la derecha muestra un mapa electroanatómico de ventrículo izquierdo, con los EGM registrados en distintos puntos,



guiando al lugar origen de potenciales dobles, indicadores de cicatrices con conducción lenta y objetivo del proceso de ablación.

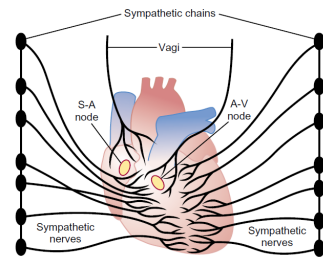
Modelado y simulación de la electrofisiología cardíaca. Las bases electrofisiológicas de las arritmias auriculares y ventriculares son todavía poco conocidas. Se plantea una mejora del conocimiento de las mismas a través del modelado

computacional, multiescala que abarca desde los canales iónicos de los miocitos cardiacos hasta la señal ECG registrada sobre la superficie del cuerpo (ver figura lateral). El objetivo es contribuir a un mejor diseño de los métodos de diagnóstico y estratificación de riesgo así como de terapias dirigidas a los mecanismos identificados computacionalmente. En combinación con las líneas del grupo descritas anteriormente, se espera que el modelado multiescala permita mejorar la extracción de la información subyacente en señales ECG y EGM a partir de biomarcadores diseñados específicamente.

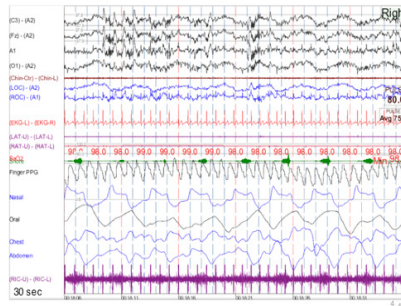


Evaluación y cuantificación no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA). El SNA tiene un papel regulador muy importante tanto en situaciones fisiológicas (ejercicio, estrés, emociones,...) como en enfermedades cardiovasculares (ver figura lateral), desórdenes mentales, apnea obstructiva del sueño, etc. La variabilidad presente en

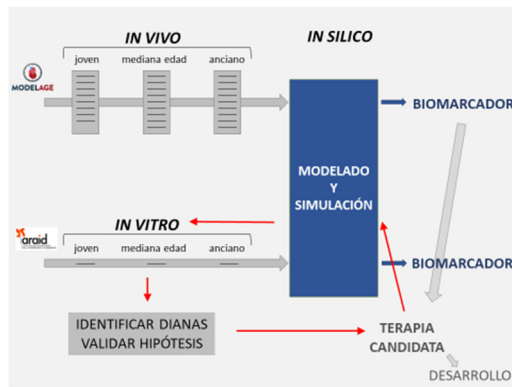
señales como el ritmo cardiaco (HRV), la presión sanguínea (BPV) o la fotopletismografía (PPG) está influenciada por la actividad del SNA, ver esquema en el caso cardiaco en la figura superior derecha, por lo que su precisa cuantificación, así como de las interacciones entre las distintas señales permite una evaluación no invasiva del estado del SNA.



Procesado de señales biomédicas en patología respiratoria (ver figura lateral). Obtener información respiratoria mediante señales no invasivas (ECG, PPG, etc.) y fáciles de registrar en entornos ambulatorios es de gran interés en múltiples aplicaciones clínicas. En esta línea se aborda la caracterización de los cambios de estas señales en función de los patrones de la respiración, su profundidad, su frecuencia, así como su relación con el sistema cardiovascular. Las metodologías desarrolladas se han aplicado en el diagnóstico de trastornos respiratorios del sueño y el asma o para la estimación de medidas relevantes en la evaluación de la condición física.



Caracterización experimental y modelado in vitro de condiciones cardiacas humanas. Mediante técnicas de ingeniería genética y células madre pluripotentes inducidas (iPSC), se busca la generación de modelos in vitro del envejecimiento humano y de otras disfunciones electrofisiológicas en cardiomiocitos. Los datos



obtenidos de esta manera, junto con los generados de manera similar in vivo, serán utilizados para el desarrollo de modelos computacionales y algoritmos de procesamiento de señal. Estos permitirán el testado de hipótesis complejas, de manera masiva y rentable, para ser validados a posteriori de nuevo en el sistema in vitro, y eventualmente ayudar la toma de decisiones médicas. La figura de la derecha se muestra un esquema del proceso paralelo entre modelado in vivo e in vitro, confluyente en *in silico*, y la interacción entre todos ellos.



Deep Learning para el procesamiento y análisis de imágenes médicas

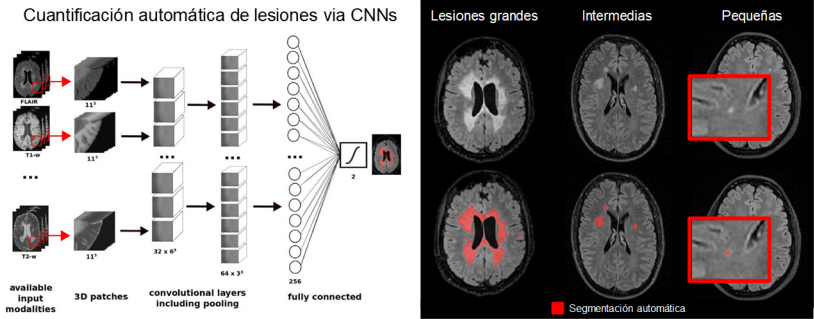
Xavier Lladó Bardera
Dept. Arquitectura y Tecnología de Computadores
Profesor Catedrático. Universitat de Girona

Las tecnologías de aprendizaje automático, y en especial el aprendizaje profundo (*Deep Learning*), se han convertido en parte de nuestra vida diaria: desde sistemas inteligentes que nos pueden recomendar productos, a servicios de procesamiento de lenguaje natural instalados en nuestros teléfonos móviles capaces de comprender preguntas y actuar en consecuencia. El aprendizaje automático es un apasionante campo de investigación en ciencias de la computación e ingenierías, y se considera una rama de la inteligencia artificial que está ganando peso también dentro de la Ingeniería Biomédica.

El *Deep Learning* se ha convertido en un tema candente en los últimos años debido a su excelente rendimiento en numerosas aplicaciones, especialmente en el ámbito del procesamiento y análisis de imágenes con el uso de las redes neuronales convolucionales (*Convolutional Neural Networks, CNNs*). Aunque las primeras aplicaciones de CNNs en análisis de imágenes se remonta a la década del 1990, la falta de datos suficientes y correctamente etiquetados, así como las limitaciones en la potencia computacional y la reducida interpretabilidad de las redes, desanimó a los investigadores a continuar desarrollando técnicas de aprendizaje profundo. Con la llegada de las unidades de procesamiento gráfico (*GPU*) y los esfuerzos para recopilar y procesar grandes cantidades de datos, esta área de investigación se ha reavivado y expandido enormemente durante los últimos años. Mención especial para *AlexNet*, CNN propuesta en 2012, que significó un gran cambio en el reconocimiento de objetos en imágenes.

En el ámbito médico, estos sistemas inteligentes nos permiten ayudar a mejorar la toma de decisiones de los expertos médicos de forma sensible. Principalmente, en tareas de diagnóstico y pronóstico, como la detección automática del cáncer de mama, la clasificación de lesiones cutáneas para mejorar el diagnóstico del cáncer de piel, el diag-

nóstico de enfermedades cardíacas, el análisis de imágenes histopatológicas, o la obtención de marcadores como las lesiones o la atrofia cerebral (véase en la figura el ejemplo de cuantificación de lesiones), que permiten el diagnóstico y la monitorización de distintas enfermedades neurológicas.



Las CNNs, se han convertido en el estado del arte en la investigación del procesado y análisis de imágenes médicas y en distintas aplicaciones han producido resultados similares o incluso superiores a los expertos médicos. Las CNNs tienen un potencial enorme para extraer patrones y características muy descriptivas y diseñadas explícitamente para resolver el problema planteado. En pocas palabras, el proceso consiste en optimizar un conjunto de filtros convolucionales que permiten extraer una representación relevante de características jerárquicas de los datos de entrada (las imágenes y sus intensidades), y un conjunto de unidades que usan esas características para comprender el contenido de la entrada y producir una respuesta que coincida con la salida esperada. Los escenarios más comunes son los asociados con la clasificación entre distintas clases o la regresión, que predice respuestas continuas.

A diferencia de las técnicas convencionales de aprendizaje automático, los métodos de aprendizaje profundo simplifican el proceso de extracción de características adaptándolos al problema a resolver. Esto es muy importante en el campo del análisis de imágenes médicas, ya que permite que más investigadores e ingenieros exploten nuevas ideas de manera sencilla y rápida. Nuevas librerías como <https://www.fast.ai/> o <https://pytorch.org/> y los algoritmos de aprendizaje que se están desarrollando actualmente solo acelerarán este progreso. Además, a nivel internacional se están generando también muchos retos y competiciones

en distintas áreas de aplicación del procesado de imágenes médicas en las que las CNNs han logrado resultados de vanguardia. Estos retos, abarcan desde la clasificación y segmentación de lesiones del cerebro (BRATS, ISLES MSEG, WMH), la clasificación de retinopatía diabética (ODIR, IDRiD, PALM), la segmentación de la próstata (PROSTATEx), la detección de metástasis de cáncer de mama en ganglios linfáticos (CAMELYON), o la clasificación de lesiones cutáneas de melanoma (ISIC), entre muchas otras aplicaciones (ver listado completo de las competiciones actuales en <https://grand-challenge.org/challenges/>).

¿Hemos solucionado ya todos los problemas para integrar estos sistemas en la práctica clínica? Todavía no. En los últimos años se ha progresado mucho, y en algunas áreas ya tenemos soluciones comerciales. Sin embargo, existen aún algunos inconvenientes para su plena aplicación en el campo médico y en especial en la práctica clínica. Una de las dificultades principales es obtener suficientes datos, bien estructurados y bien anotados por expertos para crear sistemas con un buen modelo de conocimiento. Por otro lado, hay la necesidad también de obtener datos que contengan la variabilidad existente en la actualidad, es decir, de diferentes escáneres o distintos protocolos de adquisición. En el caso de las imágenes médicas eso es fundamental para obtener una correcta generalización del problema que se analice. Es bien conocido que sistemas con un muy buen aprendizaje obtenido con datos de un determinado escáner y protocolo de adquisición, puede obtener resultados deficientes cuando se aplica a imágenes procedentes de distintos escáneres y/o protocolos. Esta problemática, conocida como cambio de dominio, es una de las principales líneas de investigación actuales, y un factor fundamental a resolver en el ámbito médico para el desarrollo de sistemas suficientemente generalizables y robustos y no altamente dependientes de los datos de entrenamiento.

Otro de los factores a tener en cuenta, es que los dispositivos de adquisición (resonancia magnética, radiografía, tomografía, ultrasonidos, etc) sufren en mayor o menor medida de artefactos. Por ejemplo, debido a la naturaleza del proceso de adquisición, la resonancia magnética es propensa al ruido, a la falta de homogeneidad en la imagen, y a la distorsión que puede producir el movimiento del paciente. Estos artefactos degradan la calidad de la imagen y crean una variabilidad que puede afectar directamente a la precisión de los métodos basados en *Deep Learning*. La armonización de los datos mediante la estandarización de

las intensidades puede ayudar a reducir esta variación en las imágenes, así como entre los distintos dominios de procedencia de los datos. Ésta es otra de las líneas actuales de investigación. Las técnicas de adaptación de dominio mediante la transferencia de aprendizajes obtenidos en otros problemas (*transfer learning*) o la síntesis de imágenes mediante el propio uso de redes convolucionales, pueden ayudar a mitigar el deterioro en el rendimiento de los algoritmos. Estudios recientes, demuestran que, en algunas aplicaciones, incluso con muy pocos ejemplos de un nuevo dominio, se pueden obtener modelos que se desempeñen de manera similar a lo que haría un modelo entrenado completamente con datos del nuevo dominio. Estos nuevos enfoques, como la generación sintética de imágenes como vía de aumento de datos, pueden ayudar a superar el problema de la generalización y del cambio de dominio.

Las técnicas de aprendizaje profundo presentan otros inconvenientes como las limitaciones en la fusión de información. Nos referimos a fusión de información cuando procesamos datos de imágenes junto con datos personales, clínicos, de laboratorio y/o genéticos del paciente. Las investigaciones actuales también se centran en encontrar las mejores formas de integrar y fusionar todos estos tipos de datos en los sistemas de aprendizaje profundo. Ésta fusión de datos, tendrá como objetivo, no solo ayudar al diagnóstico de las enfermedades, sino también a predecir resultados clínicos de un paciente u optimizar las decisiones referentes a los tratamientos de los pacientes.

La formación multidisciplinar de ingenieros biomédicos con una buena base de conocimiento en esta área de la inteligencia artificial, será crucial, no solo para el desarrollo de nuevas tecnologías sino también para la correcta integración de estas nuevas herramientas en los entornos médicos donde podrán ayudar a mejorar la práctica clínica diaria y en definitiva la vida de los pacientes.



Detección de vulnerabilidad de placa de ateroma a través de biomarcadores mecánicos

Estefanía Peña

Departamento de Ingeniería Mecánica. Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A). Universidad de Zaragoza. España. CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que da lugar a lesiones compuestas por depósitos de lípidos, colágeno, calcificaciones y células musculares llamadas ateromas y que provocan el estrechamiento del lumen (estenosis), el endurecimiento de la pared arterial y la pérdida de elasticidad. Esto da lugar a una reducción parcial o completa de la sangre que pasa por el vaso (placa no vulnerable) y en algunos casos a la rotura de la misma (placa vulnerable). La rotura de la placa vulnerable da lugar a la formación de coágulos de sangre que pueden bloquear el flujo sanguíneo de forma local o desprenderse y moverse a otra parte del sistema circulatorio, causando un ataque al corazón en el caso de coronarias, ictus o derrame cerebral (en el caso de carótidas), e incluso gangrena y pérdida de un miembro inferior (en el caso de ilíacas y femorales). Las placas de ateroma se desarrollan durante un largo período de tiempo antes de que los síntomas aparezcan, y son asintomáticos en el 50% de los sujetos.

Las características biomecánicas de la placa vulnerable son descritas en gran cantidad de estudios biomecánicos. Típicamente, se caracteriza por un núcleo lipídico grande, y una fina capa fibrosa que lo separa del lumen ($<65\mu\text{m}$) generalmente densamente poblada por macrófagos, y puede ser detectada a través de varias técnicas de imagen incluyendo IVUS, OCT, tomografía computarizada e imágenes de resonancia magnética. Los dos mayores desafíos de esta patología son la detección precoz y el seguimiento. Numerosos estudios clínicos y biomecánicos han identificado la morfología de la placa como un biomarcador de la vulnerabilidad de la misma, siendo el espesor de la capa fibrótica el estándar en la actualidad. A pesar de ello, la predicción sigue siendo imprecisa ya que el grosor de la capa fibrótica no es en sí mismo suficiente para predecir la inestabilidad de la placa. Por ejemplo, en un estudio de 200 casos de muerte súbita cardíaca, la mayoría de las

lesiones causantes (60%) presentaban fibroateroma con capa delgada, pero se encontraron placas sin rotura con características similares en la mayoría de estos pacientes (70%), lo que indica que la capa fibrótica era sólo uno de los muchos factores mecánicos y biológicos que desencadenaron la rotura de la placa en dicho estudio.

Queda claro que la rotura de la placa es un mecanismo multifactorial muy complejo que implica diferentes factores: la morfología de la lesión, los componentes de la placa, la presión sanguínea, la tensión tangencial en la pared debido al flujo sanguíneo, la tensión de la pared, el proceso de remodelación de los vasos, factores químicos (niveles de colesterol, azúcar, etc.), y biológicos. Este capítulo se va a centrar en las placas de ateroma en arteria coronaria, donde las placas pueden estar sometidas a una tensión constante y elevada que puede superar los umbrales de rotura de alguno de sus componentes, especialmente de la capa fibrótica.

Debido a la complejidad de la geometría de una placa de ateroma vulnerable, se requiere de métodos computacionales como el Método de los Elementos Finitos para obtener la distribución espacial de las tensiones en la pared bajo cargas fisiológicas debidas fundamentalmente al flujo sanguíneo. Existen numerosos trabajos que correlacionan el análisis tensional con la vulnerabilidad, observándose que la máxima tensión circunferencial es un factor determinante y predictivo de la ubicación de la rotura de la placa. Sin embargo, la discrepancia entre el conocimiento de las características morfológicas (capa fibrótica y grado de estenosis) de una placa vulnerable y su pobre valor predictivo con respecto a rotura es en gran parte debido a la complejidad de las interacciones biomecánicas existentes. Sorprendentemente, mientras que la capa fibrótica es a menudo tomada en consideración para la predicción de vulnerabilidad, y por tanto para intervenir, otras características morfométricas y biomecánicas permanecen inexploradas. Por tanto, es esencial entender cómo la anatomía de la placa vulnerable y las características mecánicas interactúan entre sí durante el proceso de crecimiento, aumentando nuestro conocimiento de la inestabilidad de la placa vulnerable, mientras que proporciona una evaluación más precisa del riesgo de rotura.

Un enfoque biomecánico para distinguir las placas vulnerables de las estables o no vulnerables se basa en un análisis del mapa tensional de cada uno de los componentes de la placa. Algunos autores consideran que el valor máximo de la tensión es el más factor biomecánico más relevante en los mecanismos que conducen a la rotura de la placa aterosclerótica, y lo han usado a menudo como índice de predicción de la ubicación de la rotura de la placa aterosclerótica, considerando que las

placas con un valor de esta variable que supere los 300 kPa tienen un mayor riesgo de rotura y las placas con una tensión inferior a 140 kPa se consideran estables. Hay diferentes criterios sobre la variable tensión a comparar con los umbrales anteriormente mencionados. La tensión máxima de Von Mises, la tensión circunferencial máxima o la máxima tensión principal máxima son las variables más empleadas, pero sólo para una geometría cilíndrica perfecta las dos últimas tensiones son equivalentes.

Por otro lado, otra forma de fallo de la placa es la erosión de la misma, un fenómeno morfológicamente distinto de la rotura clásica y se asocia a la delaminación del tejido de la placa debido a la aparición de tensiones a lo largo de la interfaz entre los componentes que poseen diferentes propiedades mecánicas. Un tejido fibrótico rígido y un núcleo necrótico blando o una calcificación rígida están asociados al modo de fallo por cizalladura. En consecuencia, las propiedades mecánicas de la placa son también muy importantes y parámetros esenciales sobre la tensión principal máxima. En el modo de cizalladura, las capas se separarán debido a una fuerza de tangencial dirigida paralelamente a la interfaz, y, por lo tanto, paralela a la dirección de propagación de la grieta. En estos casos, la tensión tangencial puede ser una variable tensional más apropiada que las anteriormente indicadas.

A modo de ejemplo, de lo comentado anteriormente se presentan los resultados de distribución de tensión principal máxima y de tensión tangencial para un modelo 3D idealizado de placa de ateroma excéntrica en arteria coronaria. La placa, de 20 mm de longitud, se caracteriza por un lípido de longitud grande (17,5 mm) con una capa fibrótica pequeña de 65 μm y que sigue las leyes de Glagov y Finet al respecto de la morfología de la pared a lo largo del proceso de crecimiento de la placa de ateroma. La pared arterial se ha modelado como un cilindro hueco y el lumen localmente circular y según lo anteriormente comentado se trata de una placa vulnerable.

La Figura 1 ilustra la diferencia entre los resultados de la tensión principal máxima, y la tensión tangencial a lo largo de la capa fibrótica. Es importante señalar que las tensiones se deben analizar en las zonas críticas (capa fibrótica y extremos de la placa) ya que las áreas sanas donde la rotura no es probable se pueden producir tensiones más elevadas y deben ser excluidas del análisis.

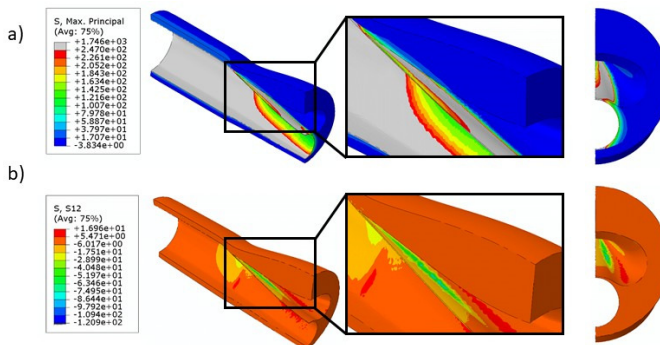


Figura 1. Distribución tensional en la pared de una placa de ateroma vulnerable de 20 mm de longitud que se caracteriza por un lípido de longitud grande (17,5 mm) y un espesor de capa fibrótica de 65 μ m. (a) Distribución de la tensión principal máxima y (b) distribución de la tensión tangencial en la pared.

Excluyendo las zonas sanas, los valores máximos se encuentran localizados en la capa fibrótica de la sección de estenosis máxima para ambas variables tensionales y en los extremos de la placa. Las diferencias entre los mapas de tensión principal máxima y de tensión tangencial se encuentran en los extremos de la placa donde se presentan valores más altos de tensiones tangenciales que de tensión principal máxima. Nótese que las superficies con mayores tensiones tangenciales son más altas que aquellas con valores elevados de tensión principal máximas, mostrándose una deformación predominante de cizalladura.

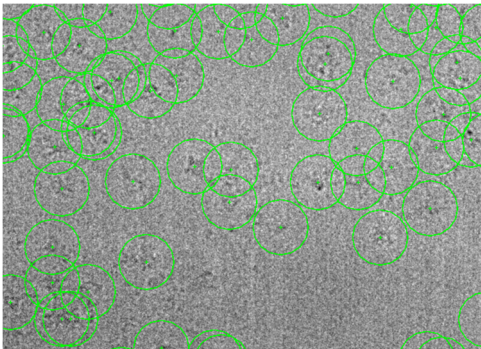
Como conclusión, puede decirse que la comprensión de la influencia de los diferentes factores morfológicos y mecánicos y su interacción en la estabilidad de la placa de ateroma es crítica para mejorar no sólo la evaluación de la placa, sino también el tratamiento posterior. Con este conocimiento, los clínicos podrían diseñar terapias de estabilización de lesiones más eficientes basadas en la localización de la zona posible de rotura.



Criomicroscopía electrónica de estructuras biológicas

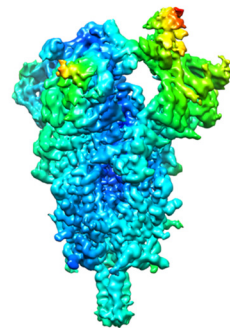
Carlos Óscar S. Sorzano
Científico titular Centro Nac. De Biotecnología (CSIC)
Profesor en la Univ. San Pablo CEU

Richard Henderson, Jacques Dubochet y Joachim Frank recibieron el Premio Nóbel de Química de 2017 por el desarrollo de la criomicroscopía electrónica para la visualización de estructuras biológicas. El principio consiste en utilizar electrones con una longitud de onda asociada del orden de la centésima parte del radio de los átomos para iluminar una muestra de hielo amorfo (hielo que se congeló tan rápido que no tuvo tiempo de formar una estructura cristalina) en la que se encuentra embebida la estructura biológica de interés (normalmente

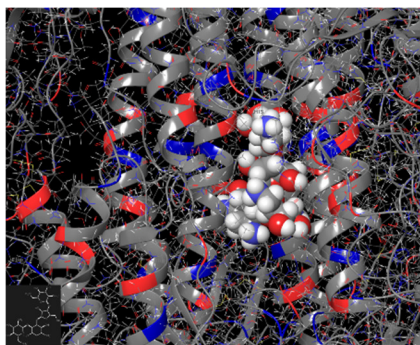


proteínas). Por ejemplo, a la izquierda se presenta cómo se ve en el microscopio electrónico la espícula del coronavirus SARS-CoV2 causante de la enfermedad Covid19. Se han marcado con círculos verdes las proteínas del virus, mientras que el espacio circulante estaría formado por el hielo amorfo.

A partir de estas imágenes utilizando complejos algoritmos de procesamiento de imágenes se podría deducir la estructura tridimensional de dicha proteína como se muestra a la derecha.

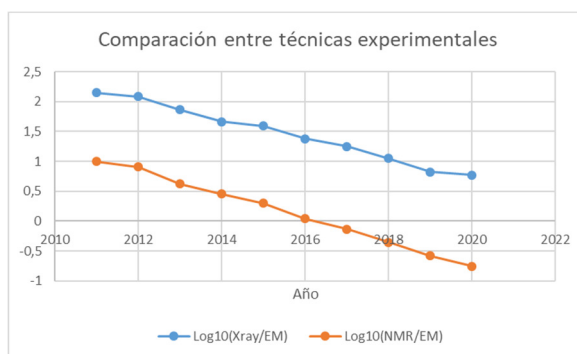


Una vez se conoce la estructura de una proteína y se conoce la posición de cada uno de sus átomos, uno puede pensar en diseñar o en encontrar compuestos químicos que interaccionen con ella con el objetivo de impedir su funcionamiento habitual. Para ello, hay que encontrar cavidades que pudieran albergar moléculas pequeñas cuya forma y cargas se complementen con la forma y carga de la proteína del virus de manera que se unan fuertemente a ellas.



La microscopía electrónica no es la única técnica que permite acceder a la estructura tridimensional de macromoléculas biológicas. Otras técnicas como la cristalografía de difracción de rayos X o la resonancia

magnética nuclear son técnicas complementarias que también proporcionan esta información. Sin embargo, la microscopía electrónica es la que más rápido crece. En la figura se muestra el logaritmo del cociente entre el número de estructuras depositadas en el Protein Data Bank (el repositorio mundial de estructuras atómicas de proteínas) por las diferentes técnicas. Se puede observar que la microscopía electrónica superó a la resonancia magnética en 2017 y que se prevé que en la próxima década esté al nivel de la cristalografía por difracción de rayos X.



Los factores que han contribuido a este crecimiento son varios:

- La introducción de los detectores directos de electrones ha sido, sin duda, el factor clave que ha posibilitado el acceso a información de mayor calidad.
- La automatización de la adquisición que ha permitido el acceso a un mayor número de datos y durante un mayor tiempo (una sesión de microscopía típica genera entre 1 y 2 TeraBytes diarios, el equivalente a unos 3 millones de fotos de nuestra

cámara del móvil) preservando la muestra en estado criogénico durante ese tiempo.

- La mejora de los algoritmos de procesamiento de imagen que han facilitado la interpretación de los datos adquiridos y la discriminación entre la señal proveniente de la proteína y el ruido o señales no deseables. En los últimos 5 años, los algoritmos de aprendizaje profundo han hecho irrupción en esta área, como no podía ser de otra manera debido al impacto que este tipo de algoritmos han tenido en otros campos del procesamiento de señales e imágenes.

El futuro para esta técnica se augura aún más prometedor:

- El número de grupos que están formándose en su uso es cada vez mayor y muchos cristalógrafos la están adoptando como una técnica complementaria para el estudio de aquellas proteínas que no son fáciles de cristalizar.
- Se están desarrollando microscopios electrónicos de bajo coste que deberían dar acceso a información estructural en el rango de los 2-3 Angstroms de resolución (la resolución considerada como de mayor relevancia biológica). Una vez que estos microscopios sean comerciales, muchos más investigadores tendrán acceso a esta tecnología.
- Se están desarrollando microscopios de aún mayor capacidad resolutive por medio de una mejora de la óptica del microscopio.
- Todavía hay margen de mejora en el diseño de las cámaras de detectores directos, por lo que se espera poder acceder a información de mejor calidad (mejor eficiencia de captura y mejor resolución espacial y temporal).
- Se está mejorando la técnica de congelación de la muestra por medio de dispositivos de microfluídica que incrementarán enormemente la tasa de éxito de los experimentos realizados, al mismo tiempo que se reduce la cantidad de material biológico necesario para su realización.
- Los algoritmos de procesamiento de imagen están tendiendo a ser cada vez más automatizados, sensibles a la señal subyacente y a reducir el margen de error por parte de los usuarios por lo que las estructuras producidas son cada vez de mayor calidad.

En resumen, las posibilidades que nos proporciona esta técnica para acceder a la forma y composición de las proteínas, así como sus cambios

conformacionales, sus interacciones con otros componentes celulares o fármacos, son enormes. Este conocimiento nos permite entender el funcionamiento normal (fisiológico) de estas máquinas macromoleculares y su funcionamiento anormal (patológico) en enfermedades. También nos ayuda a entender la maquinaria que utilizan los patógenos causantes de infecciones graves (de las que 2020 ha sido testigo de una de sus terribles consecuencias a nivel humano, sociológico y económico) y poder encontrar moléculas que impidan su funcionamiento normal.

Los Ingenieros Biomédicos pueden jugar un papel fundamental en toda esta historia de éxito contribuyendo al diseño de los algoritmos de procesamiento de imagen, la tecnología electrónica detrás de los microscopios y las cámaras de detección de electrones, o las tecnologías microfluídicas utilizadas durante la preparación de la muestra. De hecho, como en todos los avances científicos, es posible que la próxima revolución tecnológica en este ámbito aún no sepamos cuál es.