

## REVISIÓN

# IMAGEN Y RADIÓMICA CON RM ABDOMINAL EN EL SÍNDROME METABÓLICO

## ABDOMINAL MR IMAGING AND RADIOMICS IN THE METABOLIC SYNDROME

*Luis Martí-Bonmatí*

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Radiología

Director del Área Clínica de Imagen Médica y Grupo de Investigación Biomédica en Imagen La Fe, Valencia

**Palabras clave:**Síndrome Metabólico;  
Esteatosis;  
Esteatohepatitis;  
Sobrecarga de hierro;  
Fibrosis;  
Biomarcadores de Imagen;  
Biopsia Virtual.**Keywords:**Metabolic syndrome;  
Steatosis;  
Steatohepatitis;  
Iron overload;  
Fibrosis;  
Image Biomarkers;  
Virtual Biopsy.**Resumen**

El aumento de la obesidad y el envejecimiento de la población son unos claros desafíos para los sistemas sanitarios en los países desarrollados. La acumulación de depósitos de grasa macroscópica y la infiltración grasa microscópica en diversos órganos, como el hígado, el páncreas y los músculos, se posicionan como biomarcadores del daño tisular en pacientes con síndrome metabólico y diabetes. La evaluación precisa del volumen, la distribución y la calidad de la grasa en los diversos compartimentos y en órganos tiene una importancia creciente para diagnosticar y tratar estas enfermedades de forma correcta. Para ello, la Ecografía y la Resonancia Magnética (RM) se han constituido como técnicas excelentes en la práctica clínica. Actualmente, se reconoce que la evaluación más precisa y exacta se alcanza con la RM y sus biomarcadores de imagen. Esta técnica permite segmentar los depósitos macroscópicos y evaluar órganos, cuantificando su volumen y grado de infiltración microscópica, además de evaluar otros aspectos tan importantes como la inflamación, el hierro y la fibrosis. La RM tiene el potencial de constituirse como una Biopsia Virtual y generar la información necesaria para un manejo preciso y personalizado de los pacientes con síndrome metabólico y sus complicaciones.

**Abstract**

The increase in obesity and the aging of the population are clear challenges for the health care systems in developed countries. The accumulation of fat deposits and fatty infiltration in various tissues and organs, such as the liver, pancreas and muscles, are being positioned as imaging biomarkers of tissue damage in patients with metabolic syndrome and diabetes. Accurate evaluation of the volume, distribution and quality of fat in the various compartments and organs is of increasing importance in correctly diagnosing and treating these diseases. To do this, Ultrasound and magnetic resonance (MR) images have been established as excellent techniques in clinical practice. Currently, it is recognized that the most accurate evaluation is achieved with MR imaging and its derived image biomarkers. MR technique allows the segmentation of fat deposits and the evaluation of organs, quantifying their volume and degree of infiltration, as well as evaluating other important pathological tissue aspects such as inflammation, iron and fibrosis. MR imaging has the potential to become a Virtual Biopsy and generate the necessary information for a precise and personalized management of patients with metabolic syndrome and its complications.

**INTRODUCCIÓN**

El Síndrome Metabólico representa un conjunto de factores bioquímicos, fisiológicos y clínicos que conllevan un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática o una diabetes tipo 2, y de fallecer por sus complicaciones. Entre estos factores de riesgo están la obesidad central con un exceso de grasa intraabdominal, la resistencia a la insulina con un aumento de la glucosa en sangre, la dislipemia aterogénica con aumento de triglicéridos y reducción de HDL, y la hipertensión arterial.

Todos estos cambios se asocian a una infiltración de grasa ectópica que induce estrés celular y genera en el órgano afecto inflamación y, finalmente, fibrosis e incluso carcinogénesis.

La obesidad asociada a este síndrome presenta numerosas complicaciones cuya frecuencia e intensidad se relacionan con el compartimento grasa donde predomina el acúmulo. Tanto la Tomografía Computarizada (TC) como la Resonancia Magnética (RM) generan imágenes abdominales que permiten medir la cantidad de grasa en los compartimentos intraabdominal y subcutáneo. Mediante herramientas de segmentación por crecimiento de regiones se obtiene el área o el volumen ocupado por la grasa en cada compartimento para posteriormente establecerse una relación entre la proporción de grasa existente en ambos. De esta forma se establece fácilmente la ratio entre ambos. Con esta relación se ha demostrado que existe una relación significativa entre una mayor proporción de grasa intraabdominal, un perfil lipídico más aterogénico y un riesgo más elevado de padecer enfermedades cardiovasculares (1). Es por ello que

**Autor para la correspondencia**

Luis Martí Bonmatí

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: luis.marti@uv.es

esta medida, de fácil implementación, debería establecerse en la práctica clínica como una métrica de riesgo en estos pacientes con Síndrome Metabólico.

Los pacientes con Síndrome Metabólico presentan con frecuencia también infiltrados grasos ectópicos en diferentes parénquimas, principalmente el hígado, el páncreas y los músculos. Estos depósitos promueven la inflamación tisular y el desarrollo consiguiente de fibrosis en estos pacientes. En el caso del hígado, que es el parénquima más estudiado a este respecto en esta población, se ha demostrado que existe una clara relación entre la esteatosis (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), la esteatohepatitis (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) y el desarrollo de la fibrosis hepática.

La prevalencia de estos cambios, muy relacionados con el Síndrome Metabólico, está en claro aumento en todo el mundo. Durante muchos años, estas entidades presentan un carácter subclínico, reconociéndose que entre el 10-20% de la población general tiene alguna forma de enfermedad hepática difusa, sin ser la mayoría de estos sujetos conscientes de su situación (2).

Con respecto a la afectación pancreática en estos pacientes, la esteatosis del páncreas (*non-alcoholic fatty pancreatic disease*, NAFPD) también se ha relacionado con la obesidad y con importantes consecuencias clínicas sobre el metabolismo de la glucosa. Con frecuencia, esta afectación pancreática también es subclínica y pasa desapercibida durante muchos años para los pacientes con Síndrome Metabólico. Sin embargo, el páncreas graso aumenta la incidencia de intolerancia a la glucosa, la prediabetes y la diabetes tipo 2. Además, estos depósitos inducen al desarrollo de inflamación local y puede generar cambios relacionados con pancreatitis (*non-alcoholic steatopancreatitis*, NASP).

Dado que tanto el hígado como el páncreas se afectan en este síndrome, no debe extrañar que exista una relación entre ambos órganos con respecto a la presencia de grasa ectópica. Así, los pacientes con esteatosis hepática tienen también una mayor cantidad de grasa ectópica pancreática. Cuando coexiste la esteatosis pancreática con la infiltración grasa hepática, el efecto en el metabolismo de la glucosa es mayor (3,4).

#### DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO Y PATRONES DE REFERENCIA

En los pacientes con Síndrome Metabólico debe evaluarse el grado de afectación del parénquima hepático dada su importancia para prevenir el desarrollo de hepatopatía crónica y cirrosis hepática.

En la valoración diagnóstica de la afectación parenquimatosa hepática se ha empleado tradicionalmente la biopsia hepática como el patrón de referencia, obtenida esta por punción percutánea del lóbulo hepático derecho. Los cambios más importantes que se observan en la anatomía patológica son la infiltración grasa, la inflamación y la fibrosis. En estos pacientes se ha demostrado también un aumento del depósito

de hierro como cofactor de daños tisular y riesgo de progresión del daño parenquimatoso, por lo que también debe evaluarse este factor. En el estudio microscópico de la muestra adquirida, están muy bien establecidos los criterios que deben emplearse para detectar y gradar la presencia y extensión de la afectación por depósito de grasa, de hierro, la inflamación y la fibrosis que puedan desarrollarse.

En general, estos cambios se evalúan e informan como grados ordenados de mayor a menor gravedad. Para la esteatosis se emplea como criterio de gradación el porcentaje de hepatocitos que presentan grasa intracitoplasmática (0, menor del 5%; 1, entre 5-33%; 2, entre el 33-66%; y 3 cuando sea mayor del 66%). Para el hierro se evalúan las preparaciones con la tinción de Perls y se gradan en función de los aumentos con los que se observan los acúmulos (0, cuando no se observen acúmulos; 1, cuando se vean con x400 aumentos; 2, cuando se observen con x100 aumentos; 3, cuando los acúmulos se observen con x25 aumentos; y 4 si los acúmulos son evidentes ya desde x10 aumentos). La inflamación y la fibrosis suele gradarse con la escala METAVIR (5). Este sistema gradar diversos cambios hepatocelulares, inflamatorios, biliares, fibrosis y de arquitectura para gradar la inflamación (0-3) y la fibrosis (0-4).

La biopsia como patrón de referencia ha sido la piedra angular de las correlaciones clínicas, la valoración terapéutica y la orientación pronóstica. Sin embargo, esta prueba no está exenta de limitaciones que pueden inducir a errores de relevancia clínica, muy especialmente en esta población (6). Entre sus restricciones más relevantes debemos mencionar el pequeño tamaño de la muestra obtenida por la punción percutánea, aproximadamente de 1/50.000 partes del hígado; la posibilidad de obtener una muestra no representativa dada la frecuente distribución heterogénea de la afectación hepática, que explica hasta un 40% de la variabilidad en los resultados generados para un mismo paciente; la subjetividad en la lectura patológica, que se reconoce como el factor responsable de hasta un 30% de la variabilidad detectada tanto entre observadores como para un mismo observador en momentos distintos; y existente aunque baja morbilidad, cercana al 1%.

Por otro lado, las mayores limitaciones de la biopsia percutánea en la práctica clínica, y muy especialmente en los pacientes con Síndrome Metabólico, son de índole ética, dado el claro inconveniente de tener que repetir la biopsia en los exámenes de seguimiento, y la limitación de su empleo en estudios de investigación y para los estadios iniciales y precoces de la enfermedad. Además, la biopsia no debe emplearse en la valoración del grado de afectación del páncreas en estas situaciones benignas, dado el riesgo de presentar morbilidades.

Como hemos mencionado previamente, los descriptores patológicos empleados actualmente son categorías y grados ordinales, basados en apreciaciones subjetivas durante la observación microscópica. Es por ello que se reconoce ampliamente la conveniencia de disponer de valoraciones cuantitativas precisas para el análisis de la esteatosis, esteatohepatitis,

sobrecarga férrica y la fibrosis. Estos análisis basados en la evaluación digital computarizada de las muestras obtenidas en la biopsia se conocen como patología digital y expresan con fiabilidad y reproducibilidad la cantidad y proporción de estos cambios en el parénquima evaluado.

Todas estas limitaciones han favorecido y hecho necesario el desarrollo de otras soluciones incruentas que generen una información similar e incluso solventen las limitaciones de la biopsia estándar, tales como la Biopsia Virtual Hepática. Esta aproximación radiológica puede entenderse como un procedimiento de análisis computacional de las imágenes médicas adquiridas. Esta solución permite extraer y analizar *in vivo* diversas características relacionadas con la estructura, composición, heterogeneidad y función del tejido observado, con la finalidad de caracterizar de forma incruenta y precisa una lesión, órgano o sistema en un organismo. En el síndrome metabólico, esta Biopsia Virtual permite conocer la presencia y magnitud de la infiltración grasa, el depósito de hierro, la actividad inflamatoria y la extensión de la fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas, controlando las técnicas de adquisición, el procesado de la señal y la consideración de las variables de confusión para asegurar la fiabilidad y precisión de estos biomarcadores de imagen.

Entre las ventajas de la Biopsia Virtual está la capacidad de evaluar otros órganos no accesibles, como es el caso del páncreas. También permite generar una información cuantitativa resuelta en el espacio, mediante la obtención de imágenes paramétricas, y en el tiempo, permitiendo los estudios de seguimiento ya que no se destruye la muestra evaluada. La Biopsia Virtual es además muy tolerada por los pacientes.

## DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Las principales técnicas de imagen para el estudio del hígado y el páncreas son la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). describiremos a continuación la contribución relativa de estas técnicas en la evaluación de los cambios patológicos mencionados.

La ecografía es una técnica de imagen muy extendida en la práctica clínica que suele emplearse como la primera aproximación diagnóstica para muchas enfermedades abdominales. La ecografía permite evaluar inicialmente la esteatosis hepática ya que esta técnica de imagen es sensible al depósito graso en sus grados intermedios y avanzados. El hígado se observa en la infiltración parenquimatosa grasa como un parénquima hiperecogénico que presenta un aumento difuso de la atenuación posterior del ultrasonido (Figura 1a). La distribución de esta hiperecogenicidad puede variar en intensidad de unos segmentos a otros, e incluso puede predominar con una forma geográfica de bordes bien definidos. En estas áreas hiperecogénicas se observan los vasos intrahepáticos que discurren por su interior con normalidad, sin presentar desplazamientos ni compresiones.

Se han desarrollado medidas objetivas, como ratios de ecogenicidad, que permiten establecer el grado de infiltración y mejorar tanto la comunicación con otros facultativos como la evaluación de los seguimientos en estos pacientes. El índice de atenuación se obtiene como el ratio de brillo del parénquima próximo frente al distante al transductor ecográfico. El índice hepatorenal se establece como el ratio entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la de la cortical del parénquima renal, siendo un índice mayor de 1,2 representativo de la existencia de una esteatosis significativa.

Aunque la ecografía es una técnica eficiente en el despistaje y diagnóstico inicial de la esteatosis, se considera sin embargo que carece de la precisión necesaria para los controles evolutivos y las tomas de decisiones terapéuticas.

Otra técnica radiológica también muy extendida para el estudio del abdomen superior es la TC. Las imágenes de TC se reconstruyen teniendo en cuenta la atenuación para cada elemento de volumen (vóxel-a-vóxel) de los tejidos a la radiación ionizante recibida.

En la esteatosis, la baja atenuación del parénquima hepático es muy específica, aunque desafortunadamente poco sensible a los depósitos iniciales y a las pequeñas variaciones en el grado de infiltración grasa. En general, se considera que una hipoatenuación del parénquima hepático con una señal similar o incluso inferior a la de los vasos intrahepáticos o a la del parénquima esplénico es muy característica de la esteatosis (Figura 1b). Para objetivarla y poder gradarla se ha definido que una ratio de atenuación del hígado frente al bazo inferior a 0,9 es un excelente umbral para la detección fiable de la esteatosis hepática relevante.

La RM se considera como una excelente técnica de imagen para el estudio del parénquima hepático dada su alta sensibilidad y especificidad para detectar las alteraciones parenquimatosas en el hígado (Figuras 1-3) (7).

En la esteatosis, aunque la RM sea insensible cuando se emplean las secuencias convencionales potenciadas en T1, T2 y STIR (Figura 1e), las imágenes obtenidas con técnicas Eco de Gradiente (EG) en Fase Opuesta (FO) son muy sensibles y permiten cuantificar este depósito lipídico intracelular mediante el fenómeno conocido como el Desplazamiento Químico de la frecuencia de precesión (Figura 2). En RM, los protones del agua y de la grasa tienen una frecuencia de precesión angular cuando están orientados en la dirección del campo magnético principal (B1) que es diferente según el apantallamiento magnético inducido por la nube electrónica molecular del agua y la grasa. Esta diferencia en el campo percibido hace que, en función de la ley de Larmor, la frecuencia de los protones esté en Fase 0 o en Fase Opuesta en función de los tiempos de eco (TE) empleados en la secuencia para generar las imágenes. Este tiempo de eco permite reconstruir las imágenes cuando las dos poblaciones de protones entran y salen de fase, de forma periódica y gobernada en función de la intensidad del campo magnético principal por los múltiplos del primer tiempo de eco. En las imágenes En Fase la señal del agua y la grasa se suma, siendo el hígado brillante, mientras que en Fase Opuesta se resta, con lo que perderá señal en parénquima en función de la proporción de infiltración grasa que presente (Figura 3).

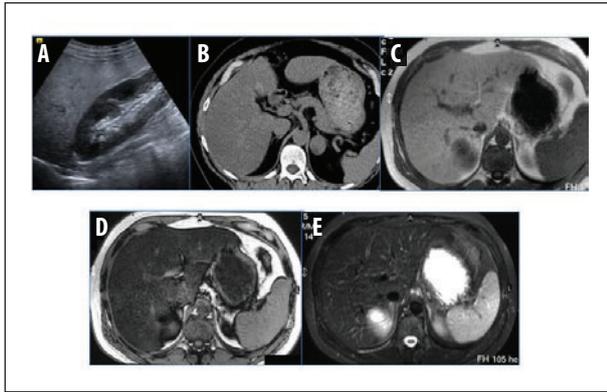


Figura 1. Esteatosis. La ecografía (a) demuestra un hígado homogéneamente hiperecogénico con una cortical renal mucho más hipoeoica. La TC (b) evidencia el parénquima hepático menos atenuado que los vasos intrahepáticos y que el bazo. Imagen de RM potenciada en T1 En Fase (c) que evidencia una señal hepática normal. La imagen potenciada en T1 en Fase Opuesta (d) demuestra una caída de la señal del parénquima hepática por la esteatosis difusa. La imagen STIR (e) no evidencia ninguna alteración en la señal hepática, que es muy similar a la de la grasa del tejido celular subcutáneo.

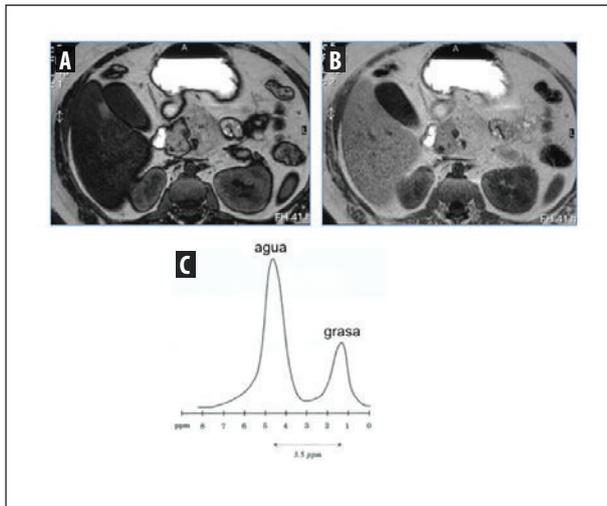


Figura 2. Esteatosis difusa con una pequeña zona respectada próxima al lecho vesicular. La señal del parénquima hepático es mucho menor en la imagen potenciada en T1 en Fase Opuesta (a) que En Fase (b). El desplazamiento de las frecuencias de precesión en ppm (c) evidencia la diferencia entre el agua y la grasa por el Desplazamiento Químico.

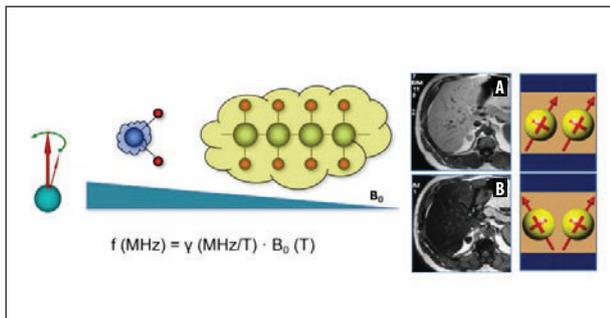


Figura 3. La nube electrónica justifica el apantallamiento magnético y el campo magnético diferente de los protones en el agua y la grasa. Las imágenes En Fase y Fase Opuesta (a y b, respectivamente) evidencian una esteatosis hepática difusa y un pequeño adenoma adrenal derecho.

Con respecto a la sobrecarga de hierro parenquimato-  
sa que se puede presentar en esta entidad, la ecografía  
es insensible a este depósito hepático. Sin embargo, en  
las imágenes de TC se observa el parénquima hepático  
como un aumento bastante específico de su atenuación  
(>75 UH), aunque estos cambios no son patognomó-  
nicos ni sensibles a los depósitos iniciales ni a sus pe-  
queñas variaciones. Por otro lado, la RM es la técnica  
más sensible y eficiente para este diagnóstico, ya que  
el depósito de hierro induce una pérdida proporcional  
de la señal del hígado en las imágenes potenciadas en  
T2 (obtenidas con técnicas Turbo-Spin-Eco) y, de for-  
ma mucho más significativa, en las imágenes poten-  
ciadas en T2\* (obtenidas con secuencias Eco de Gra-  
diente) (Figura 4).

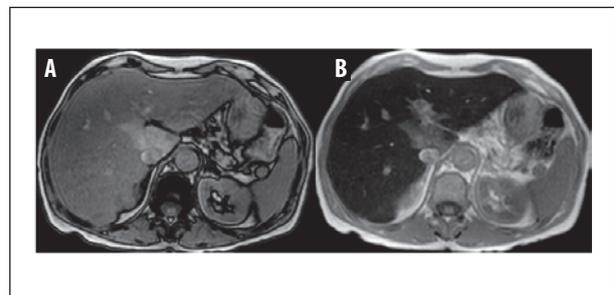


Figura 4. Sobrecarga de hierro en el parénquima hepático. Se observa la pérdida de la señal en las imágenes Eco de Gradiente con el aumento del tiempo de eco. La imagen en Fase Opuesta (a) se adquiere con un tiempo de eco menor que la imagen En Fase (b) donde la señal decae por el acortamiento del T2\*.

Para la inflamación, tanto la ecografía como la TC  
y la RM con secuencias convencionales potencia-  
das en T1, T2 y T2\* son generalmente insensibles  
a los cambios necro-inflamatorios. Sin embargo, es-  
tos cambios inducen modificaciones de la señal del  
parénquima hepático y pancreático en las imágenes  
obtenidas con la secuencia STIR, con anulación de  
la señal grasa macroscópica, y en las imágenes poten-  
ciadas en Difusión.

En las imágenes STIR, la señal de hígado debe ser si-  
milar a la de la grasa subcutánea mediante la selec-  
ción del tiempo de inversión (TI) adecuado (aproxi-  
madamente 150 ms para equipos de 1.5 Teslas y 180  
ms para equipos de 3.0 Teslas) (Figura 5a). En esta  
secuencia, el ratio de señal relativo entre el hígado y la  
grasa del tejido celular subcutáneo (H/G) se ha rela-  
cionado con el contenido de agua y, de forma subro-  
gada, con la existencia y gravedad de los cambios rela-  
cionados con la inflamación y la necrosis (8). La acti-  
vidad necroinflamatoria del hígado aumenta propor-  
cionalmente la señal del parénquima en esta secuencia  
(Figura 5b y 6a).

En las imágenes potenciadas en Difusión obtenidas  
con un valor b alto, aproximadamente entre 600 y  
1000 s/mm<sup>2</sup>, la difusión molecular del agua está res-  
tringida y la señal del hígado aumentada, siendo el pa-  
rénquima más hipointenso que la grasa del tejido ce-  
lular subcutáneo en las imágenes con inversión de la  
señal (Figura 6b). Esta restricción se ha relacionado  
con la actividad necroinflamatoria.

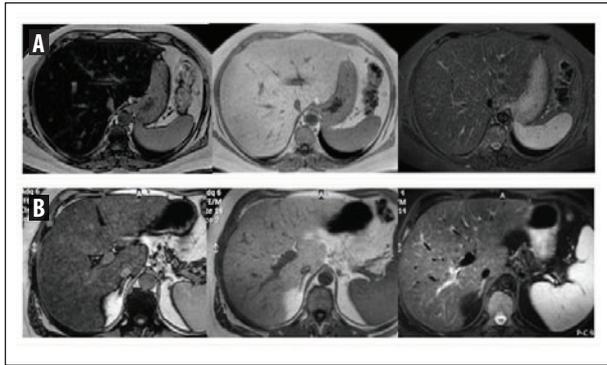


Figura 5. Esteatosis simple y Esteatohepatitis. En la esteatosis (a) la señal del hígado en la imagen en Fase Opuesta es mucho menor que En Fase, pero la señal en STIR es similar a la de la grasa del tejido celular subcutáneo. En la Esteatohepatitis (b) la señal también es inferior en Fase Opuesta, pero en la imagen STIR la hiperintensidad se relaciona con la actividad necroinflamatoria.

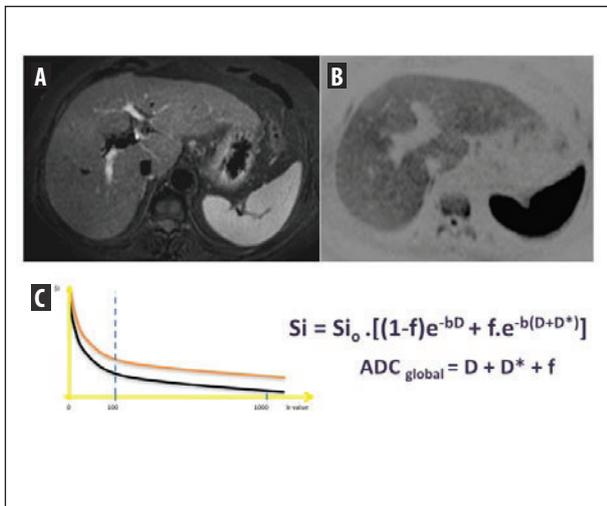


Figura 6. Cambios inflamatorios en el síndrome metabólico. La señal del parénquima en la imagen STIR (a) es superior a la de la grasa del tejido graso subcutáneo y está restringida en la imagen potenciada en Difusión con inversión de la señal (b). Se muestra la gráfica de pérdida de la señal en Difusión al aumentar el valor b (c) con las formulaciones empleadas para calcular los componentes D, D\*, f y ADV.

Desafortunadamente, existen otras alteraciones que modifican la señal en estas imágenes STIR y Difusión, limitando discretamente su fiabilidad diagnóstica. En concreto, el hierro disminuye la señal del parénquima hepático en las imágenes STIR y en las potenciadas en Difusión, por lo que debe considerarse como un factor de confusión para la evaluación fiable de la inflamación hepática.

Para la evaluación de la fibrosis hepática se han utilizado los cambios morfológicos del parénquima, tales como el contorno nodular de la superficie hepática y la atrofia e hipertrofia de segmentos hepáticos específicos, tales como la pérdida de volumen del área interlobar el lóbulo caudado (Figura 7a). Estos cambios se observan tanto con la ecografía, la TC y la RM convencional, pero se consideran tardíos en el desarrollo de la fibrosis y característicos de la cirrosis hepática.

Por otro lado, los septos fibrosos presentes en los grados intermedios y avanzados se observan en las imágenes de RM como líneas confluentes de morfología reticular que son hiperintensas tanto en las imágenes potenciadas en T2 como en las potenciadas en T1 con supresión grasa adquiridas tras la administración de un medio de contraste paramagnético (Figura 7b). Los nódulos de regeneración que se encuentran limitados por estos septos de fibrosis son prácticamente siempre homogéneos e hipointensos en todas las secuencias. Estos cambios estructurales son también tardíos en el curso de la enfermedad, presentándose en estadios F3-F4, y poco específicos para evaluar los cambios temporales durante el seguimiento de estos pacientes.

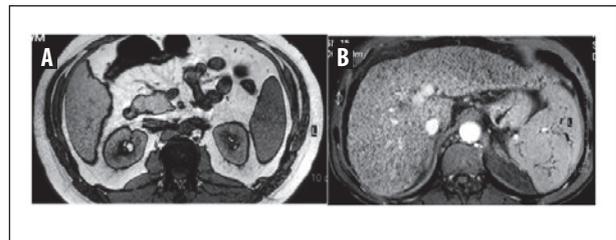


Figura 7. Cambios morfológicos asociados a la fibrosis con nodularidad del contorno hepático (a) y un patrón reticular por el acúmulo de contraste en la imagen potenciada en T1 (b).

#### CUANTIFICACIÓN CON RM DE LA GRASA Y EL HIERRO

Las limitaciones del análisis subjetivo cualitativo de la imagen médica han dinamizado el desarrollo de la radiología cuantitativa y la Biopsia Virtual como aproximación a una radiología de precisión. En los siguientes párrafos desarrollaré los aspectos más importantes de la cuantificación radiómica aplicada al estudio de los cambios parenquimatosos hepáticos y pancreáticos en los pacientes con Síndrome Metabólico.

La Fracción Grasa (FG) parenquimatosa puede estimarse aprovechando el fenómeno del Desplazamiento Químico previamente descrito. Las imágenes Eco de Gradiente obtenidas en Fase Opuesta y En Fase al modificar el tiempo de eco (TE) se relacionan con la esteatosis mediante el ratio de pérdida de señal en Fase Opuesta ( $Si_{fo}$ ) frente a en fase ( $Si_{ef}$ ) normalizada a la señal del bazo (fórmula 1). Dado que en RM la señal es relativa y debe normalizarse, esta normalización permite las comparaciones entre diferentes individuos y los seguimientos por imagen para un mismo sujeto dado.

$$FG = \frac{(Si_{en} - Si_{fo})}{2 \cdot Si_{ef}}$$

$$Si = \frac{Si_{hígado}}{Si_{bazo}}$$

FÓRMULA 1

Este índice FG permite de forma sencilla estimar la proporción grasa para cada vóxel (elemento de volumen de la imagen generada) y, por lo tanto, su proporción bien en una región de interés (ROI) o bien como distribución en todo el parénquima hepático a través de las imágenes paramétricas.

Esta misma ratio FG puede emplearse para estimar la fracción grasa del páncreas. En un estudio realizado en nuestro centro sobre 253 pacientes empleando la RM potenciada en T1 con Desplazamiento Químico, se estimó el porcentaje de infiltración grasa del páncreas y del hígado, correlacionándose la afectación pancreática con la edad, IMC, glucosa basal, colesterol total y triglicéridos. Nuestro grupo ha observado que los pacientes con NASH tienen una mayor proporción de grasa pancreática y una mayor resistencia a la insulina (estimada como un HOMA-IR superior a 2,5). Los valores de la proporción grasa pancreática fueron significativamente diferentes para los diferentes grados histológicos de esteatosis hepática ( $p < 0,05$ ), con una correlación significativa entre las mediciones de la fracción grasa en el páncreas y en el hígado ( $p = 0,632, 0,507$   $p < 0,01$ ) (9).

Sin embargo, cuando un mismo paciente se presenta con esteatosis y aumento del contenido de hierro, las mediciones están sesgadas y se obtienen unos valores erróneos para la fracción grasa, tanto en el hígado como en el páncreas. Para corregir este sesgo y generar unas estimaciones más precisas debe evaluarse la posible presencia concomitante de hierro en estos parénquimas.

El hierro puede estimarse por su efecto sobre las imágenes de RM potenciadas en T2\* y mediante la valoración del tiempo de relajación R2\* con un ajuste monoexponencial de la caída de la señal. La señal en las imágenes obtenidas con secuencias Eco de Gradiente potenciadas en T2\* está influida por la heterogeneidad local inducidas por el fenómeno del ferromagnetismo en el interior del vóxel. La secuencia Eco de Gradiente Multieco T2\* permite estimar la relajatividad R2\* del agua (1/T2\*) y de esta forma calcular la cantidad de hierro presente en la muestra (Figura 8).

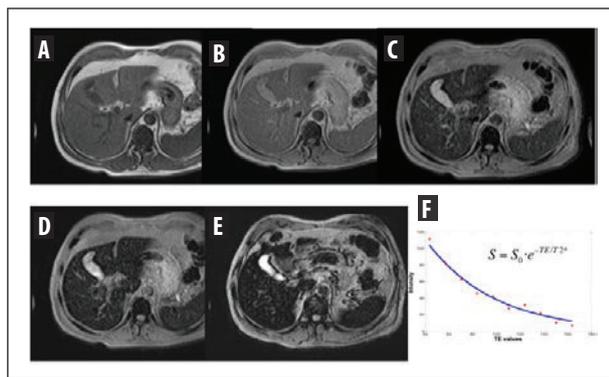


Figura 8. Sobrecarga de hierro. En las imágenes obtenidas con una secuencia Eco de Gradiente con tiempos de eco (TE) progresivamente mayores (a-e) se evidencia la caída de la señal del parénquima. Esta caída es proporcional al tiempo de relajación T2\* (f).

Sin embargo, hay que considerar que esta señal de RM obtenida en estas imágenes está también influida por la presencia de grasa en el interior del vóxel analizado (sesgo por la potenciación T1). Es por ello que cuando la grasa y el hierro coexisten dentro de un mismo vóxel, la caída de la señal en una secuencia de RM está influida por ambos componentes. No puede por ello medirse adecuadamente el tiempo T2\* con un ajuste

monoexponencial de la curva de decaimiento ni controlar el desplazamiento químico sin corregir la desviación de la señal por el efecto del T2\* (sesgo potenciación T2\*).

Así pues, hay que considerar en las mediciones en RM la existencia de estos sesgos en los parámetros T1 y T2\* para de esta forma mejorar la robustez y precisión de los biomarcadores de imagen necesarios en nuestra Biopsia Virtual. Los principales factores de confusión en el procesado de la señal de RM que deben evaluarse y corregirse para estimar con fiabilidad la presencia de grasa y hierro en el hígado y el páncreas son tres:

- Sesgo de T1: la intensidad de señal inicial del agua y la grasa es diferente.
- Sesgo de T2\*: la grasa y el hierro interfieren en la caída de la señal T2\*, incluso desde la imagen obtenida con el primer tiempo de eco.
- Sesgo de la complejidad espectral de la grasa: ya que sus diferentes formas y componentes moleculares tienen diferentes desplazamientos de sus frecuencias espectrales.

Para solucionar este problema en la cuantificación de la grasa y del hierro existe afortunadamente una solución técnica (10-12). La secuencia de RM Eco de Gradiente Multieco con Desplazamiento Químico (*multiecho chemical shift encoded*, MECSE) permite una medida independiente del T1, corregida por T2\* y considerando la complejidad múltiple de la grasa. Esta medida se conoce como la FGDP (fracción grasa por densidad protónica). Esta misma secuencia permite de forma simultánea conocer el valor de R2\* del agua, excluyendo el componente grasa en la medida, para estimar correctamente la concentración de hierro presente en la muestra (Figura 9).

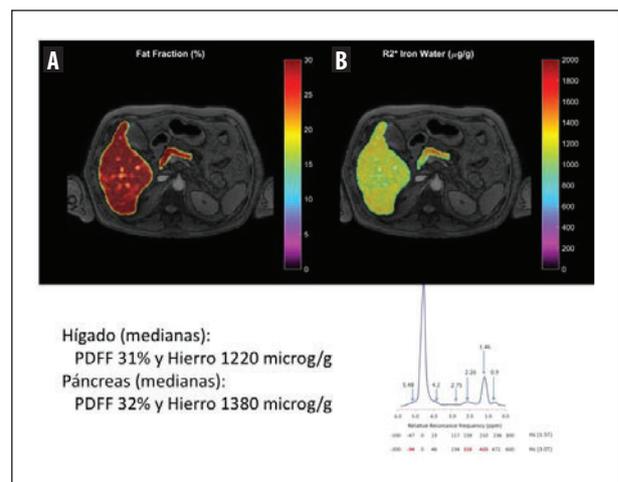


Figura 9. Imágenes paramétricas de la fracción grasa (PDFF, proton density fat fraction) (a) y de la ratio de relajación R2\* (expresión de la concentración de hierro) (b) del hígado y el páncreas. Valores obtenidos como mediana de la distribución de la grasa y el hierro en ambos parénquimas en un paciente con síndrome metabólico. Representación de las frecuencias múltiple de la grasa.

Esta secuencia Eco de Gradiente MECSE se adquiere durante una apnea de unos 12 segundos, que puede man-

tener cualquier sujeto, para evaluar todo el parénquima hepático y pancreático con corrección T1/ T2\*/multiplico. De ella se obtienen imágenes paramétricas que gradan de forma simultánea la esteatosis (FGDP) y el depósito de hierro (R2\*) en el hígado y el páncreas con una muy alta fiabilidad (9). Además, sus medidas no están influidas por la coexistencia de inflamación ni la fibrosis cuando se analizan series amplias y se utiliza la biopsia como patrón de referencia (9). En comparaciones de múltiples series se ha demostrado que la estimación de la FGDP tiene una correlación lineal excelente con la biopsia como patrón de referencia, sin sesgos y con una alta precisión y reproducibilidad entre diversas intensidades de campo y diferentes vendedores (13). Además, los valores de R2\* obtenidos con diferentes intensidades de campo tienen una excelente correlación lineal con la concentración hepática de hierro medida por análisis químico (*liver iron concentration*, LIC, a 1.5T y 3T).

#### CUANTIFICACIÓN CON RM DE LA INFLAMACIÓN Y LA FIBROSIS

En las imágenes de RM potenciadas en Difusión ya hemos comentado que se observa una restricción al movimiento browniano del agua que se ha asociado a la presencia y magnitud del edema intracelular y a la infiltración tisular de macrófagos. Esta variación de la señal por la restricción de la Difusión molecular se observa de manera más marcada al aumentar el valor b, factor principal de la potenciación en las imágenes de Difusión. La atenuación de la señal permite calcular el coeficiente de difusión aparente (ADC) como la pérdida de señal entre dos puntos. Si se emplean más valores b para ajustar la curva de caída de la señal, el ajuste biexponencial de este modelo IVIM (*intra-voxel incoherent motion*) permite estimar además el efecto de la perfusión (D\*), la fracción vascular (f) y la difusión pura (D) sobre el comportamiento tisular (Figura 6). De esta forma se ha podido comprobar que la restricción en la difusión global (ADC) se relaciona principalmente con variaciones en la perfusión tisular intravoxel (f). Aunque estas diferencias son significativas, el alto grado de solapamiento entre ellas no permite una clara separación entre los grupos de pacientes estratificados por sus índices de inflamación (14).

Para evaluar de forma incruenta la fibrosis hepática se analiza la elasticidad del parénquima con diversos métodos, dado que el desarrollo de fibrosis disminuye esta propiedad de los tejidos y parénquimas. Para ello se emplean en la práctica clínica diversas técnicas de ecografía, tanto monodimensionales (1D, elastografía transitoria, FibroScan®) como guiadas por imagen mediante ecografía (2D US, elastografía de punto de onda y ondas de corte), y la RM elastografía (15, 16). En general, las técnicas elastográficas obtenidas por ecografía tienen una excelente precisión diagnóstica para la detección de fibrosis avanzada, siendo menor su fiabilidad cuando la fibrosis es precoz o leve. La técnica ARFI (2D US) utiliza microimpulsos acústicos de alta intensidad para inducir una onda de corte, con visualización y guiado por la imagen del sitio de la medición, lo que permite evitar incorporar al área de medida las posibles lesiones y vasos intrahepáticos. Además, la presencia de ascitis y la obesidad del

paciente no afecta a las medidas, por lo que se prefiere frente a la elastografía 1D. La técnica ARFI tiene una precisión diagnóstica discretamente superior a la del FibroScan® para separar los grados F0-1 vs. F2-4 y F0-3 vs. F4. Su rentabilidad, evaluada mediante el área bajo la curva (AUROC) en 518 pacientes fue de 0,87 para F0-1 vs. F2-4; de 0,91 para F0-2 vs. F3-4; y de 0,93 para F0-3 vs. F4 (17).

Otra técnica de enorme interés actual para evaluar la fibrosis de forma incruenta mediante RM, disponible en prácticamente todos los equipos instalados, se centra en el efecto que la fibrosis tiene sobre el tiempo de relajación T1 del parénquima hepático (Figura 10). El valor calculado del tiempo T1 es capaz de demostrar la fibrosis hepática en estadios precoces, habiéndose demostrado que estos tiempos T1 son capaces de detectar fibrosis hepática temprana y seguir su evolución (18-21). El aumento del contenido de colágeno en el hígado y el páncreas se correlaciona con esta elevación de los valores T1, lo que además permiten monitorizar las variaciones en la proporción existente de fibrosis ya que este valor también disminuye cuando la fibrosis regresa. Estos valores de T1 pueden calcularse en RM mediante una secuencia Eco de Gradiente obtenida con diferentes ángulos de inclinación ( $\alpha$ ). Del ajuste de la señal que se obtiene al modificar exclusivamente estos ángulos se obtienen los valores de R1 (1/T1), los cuales se relacionan con el contenido de colágeno existente en el interior del voxel. Estos mapas paramétricos T1 son reproducibles y precisos, permitiendo analizar tanto la magnitud del contenido de colágeno como su distribución en el parénquima hepático (Figura 10).

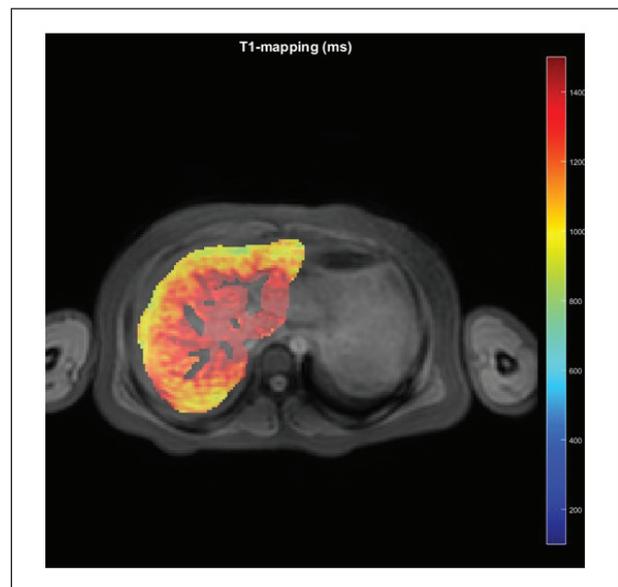


Figura 10. Mapa paramétrico del tiempo de relajación T1 como expresión de la concentración del colágeno en el parénquima hepático.

El desarrollo de la patología digital, con el análisis computarizado de la señal escaneada, facilitará y mejorará el análisis patológico tradicional y su correlación de las alteraciones observadas en el estudio radiómico de las imágenes médicas en las hepatopatías difusas. Así, en este

mismo sentido, se reconoce que la valoración cuantitativa del porcentaje de fibrosis puede ser un biomarcador más preciso y fiable que los índices patológicos de Ishak (0-6) y METAVIR (0-4), con una correlación muy alta ( $r=0.95$ ;  $p<0,001$  (22)).

## CONCLUSIONES

La ecografía es una técnica ampliamente disponible que permite en los pacientes con Síndrome Metabólico un despistaje inicial de la esteatosis mediante el análisis de la ecogenicidad del parénquima hepático. La elastografía por ecografía permite además valorar la presencia de fibrosis hepática y pancreática significativas en la misma exploración. Para una mayor precisión y fiabilidad, la RM se constituye como una excelente técnica para la confirmación del daño tisular mediante las imágenes Eco de Gradiente con Desplazamiento Químico (En Fase y Fase Opuesta) y STIR. Para la cuantificación de la grasa, hierro, inflamación y fibrosis deben emplearse técnicas como las secuencias Eco de Gradiente MECSE, que proporcionan la fracción grasa por densidad protónica y la concentración de hierro por el  $R2^*$ , y las Eco de Gradiente Multiángulo, para estimar la fibrosis mediante los valores de T1 del parénquima hepático y pancreático de forma simultánea.

En los pacientes con Síndrome Metabólico la RM esta pues justificada cuando fuera necesario cuantificar las alteraciones parenquimatosas en un diagnóstico precoz, en el seguimiento y como evaluación de respuesta terapéutica ante ensayos clínicos. La RM permite evaluar de forma simultánea el acúmulo de grasa y el depósito en el hígado y el páncreas mediante la generación de imágenes paramétricas (Figura 11). Las imágenes potenciadas en T1 permiten además evaluar la ratio del depósito de grasa abdominal/subcutáneo para así estimar el riesgo aterogénico.

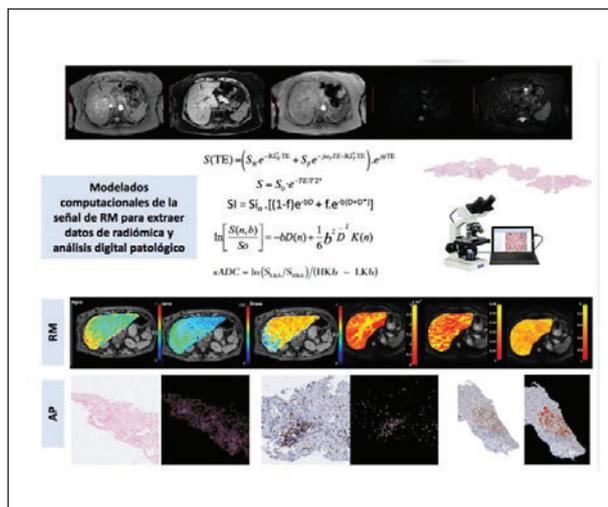


Figura 11. Biopsia Virtual obtenida del análisis de la señal de las imágenes de RM mediante modelos computacionales correlacionados con los parámetros histológicos para su validación clínica.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración establecida con los Dres. Manuela França, Jefa de Servicio de Radiología del Centro Hospitalar do Porto y del Instituto i3S de la Universidad de Porto en Portugal; Ángel Alberich-Bayarri, Ingeniero Biomédico y Director Técnico del Grupo de Investigación Biomédica GIBI2<sup>30</sup> y CEO de QUIBIM SL, *spin-off* del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia; y David Martí-Aguado, del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Concepción L, Martí-Bonmatí L, Aliaga R, Delgado F, Morillas C, Hernández A. Estudio de la grasa abdominal mediante resonancia magnética: comparación con parámetros antropométricos y de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001; 117(10):366-369.
2. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int* 2016; 368(Suppl 1):116-123.
3. Patel NS, Peterson MR, Lin GY, et al. Insulin resistance increases MRI-estimated pancreatic fat in nonalcoholic fatty liver disease and normal controls. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013.Epub 2013 Nov 17. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/498296>
4. Uygun A, Kadayifci A, Demirci H et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med* 2015; 26(1):37-41.
5. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47:598-607.
6. Poynard T, Benhamou Y, Thabut D, Ratzin V. Liver biopsy: the best standard...when everything else fails. *J Hepatol* 2009; 50(6):1267-1268.
7. Martí-Bonmatí L, Delgado F. MR imaging in liver cirrhosis: classical and new approaches. *Insights Imaging* 2010; 1(4):233-244.
8. Martí-Bonmatí L, Talens A, Del Olmo J et al. Chronic hepatitis and cirrhosis: evaluation by means of MR imaging with histologic correlation. *Radiology* 1993; 188(1):37-43.
9. França M, Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L et al. Accurate simultaneous quantification of liver steatosis and iron overload in diffuse liver diseases with MRI. *Abdom Radiol* 2017; 42(5):1434-1443.
10. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010; 18(3):359-381.
11. Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, Sánchez-González J. Overload hepatitides: quanti-qualitative analysis. *Abdom Imaging* 2012; 37(2):180-187.
12. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40(5):1003-1021.
13. Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA). <https://www.rsna.org/QIBA/> (22 de julio de 2018).

14. França M, Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A et al. Evaluation of fibrosis and inflammation in diffuse liver diseases using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging. *Abdom Radiol* 2017; 42(2):468-477.
15. Berzigotti A, França M, Martí-Aguado D, Martí-Bonmatí L. Biomarcadores de imagen en la fibrosis hepática. *Radiología (Madrid)* 2018; 60(1):74-84.
16. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: part 1, Principles and techniques. *AJR* 2015; 205(1):22-32.
17. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19(2):212-219.
18. Zhao F, Wang YX, Yuan J et al. MR T1ρ as an imaging biomarker for monitoring liver injury progression and regression: an experimental study in rats with carbon tetrachloride intoxication. *Eur Radiol* 2012; 22(8):1709-1716.
19. Rauscher I, Eiber M, Ganter et al. Evaluation of T1ρ as a potential MR biomarker for liver cirrhosis: comparison of healthy control subjects and patients with liver cirrhosis. *Eur J Radiol* 2014; 83(6):900-904.
20. Banerjee R, Pavlides M, Tunncliffe EM et al. Multiparametric MR for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol* 2014; 60(1): 69-77.
21. Jiang J, Huang B, Bin G, Chen S, Feng F, Zou L. An experimental study on the assessment of rabbit hepatic fibrosis by using MR T1ρ imaging. *Magn Reson Imaging* 2016; 34(3):308-311.
22. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55(4):569-578.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Martí-Bonmatí L.**

**RM Abdominal en el síndrome metabólico**

**ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;**

**An RANM 2018 · 135(02):151–159.**

**DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev07>**

---