



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**DISEÑO DE UN PROTOCOLO PARA LA
DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES
PARA EL CÁLCULO DE LA FIBROSIS,
ESTEATOSIS Y SOBRECARGA DE HIERRO
HEPÁTICO MEDIANTE ANÁLISIS DE
IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA**

AUTORA: ALBA MENESES FELIPE

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTORES: JOSÉ MANUEL SANTABÁRBARA GÓMEZ
JUAN ANTONIO ROMERO MARTÍN

Curso Académico: 2019-20

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor David por ofrecerme la oportunidad de adentrarme en este campo y por estar siempre pendiente.

A mis cotutores Jose y Juanan por facilitarme el material y resolver todas mis dudas.

A mi padres por ser el pilar fundamental de mi vida, por acompañarme y apoyarme siempre.

A mi amiga Ana por estar siempre a pesar de la distancia.

A todas esas personas con las que he aprendido a lo largo de mis estudios.

Gracias.

RESUMEN

Las enfermedades hepáticas desde sus inicios han centrado su diagnóstico en la biopsia hepática consagrada como la prueba de referencia de diagnóstico médico para el estudio del hígado de forma directa mediante la invasión en el órgano. Los antagonistas de la biopsia hepática son las técnicas indirectas como los marcadores serológicos y las técnicas no invasivas basadas en imagen médica que emplean el fenómeno de los ultrasonidos, la resonancia magnética nuclear y los rayos X.

El enfoque de la medicina hacia técnicas mínimamente invasivas como la resonancia magnética se fundamenta en el estudio de biomarcadores que permitan, una vez que sean evaluados, confirmar el diagnóstico de la fibrosis, esteatosis y sobrecarga de hierro sobre imágenes de resonancia magnética. La fibrosis se ha valorado con mapas T1 que previamente han sido calibrados con fantomas de albúmina, en la esteatosis se ha empleado la técnica Dixon potenciada en T1 que se basa en el desplazamiento químico de los protones del agua y de la grasa para el cálculo de la fracción de grasa hepática y en la sobrecarga de hierro se ha estimado la relajación de T2* que se correlaciona con las concentraciones de hierro en la secuencia multieco potenciada en T1.

El protocolo de adquisición consta finalmente de 4 secuencias de resonancia y se ha llevado a cabo en el equipo de resonancia MAGNETOM VIDA 3T de Siemens Healthineers sobre un conjunto de pacientes cuyos datos han sido proporcionados por la empresa ASCIRES Grupo Biomédico. El análisis de los biomarcadores en el procesado de las imágenes médicas se ha realizado con las herramientas software *RadiAnt DICOM Viewer* para la fibrosis y la esteatosis y *MRQuantif* para la sobrecarga de hierro.

Palabras Clave: resonancia magnética; biomarcadores; imágenes médicas; secuencias; protocolo; fibrosis; esteatosis; sobrecarga de hierro; calibración; fantomas; albúmina.

RESUM

Les malalties hepàtiques des dels seus inicis han centrat el seu diagnòstic en la biòpsia hepàtica consagrada com la prova de referència de diagnòstic mèdic per a l'estudi del fetge de manera directa mitjançant la invasió en l'òrgan. Els antagonistes de la biòpsia hepàtica són les tècniques indirectes com els marcadors serològics i les tècniques no invasives basades en imatge mèdica que empren el fenomen dels ultrasons, la ressonància magnètica nuclear i els raigs X.

L'enfocament de la medicina cap a tècniques mínimament invasives com la ressonància magnètica es fonamenta en l'estudi de biomarcadors que permeten, una vegada que siguin avaluats, confirmar el diagnòstic de la fibrosi, esteatosi i sobrecàrrega de ferro hepàtic sobre imatges de ressonància magnètica. La fibrosi s'ha valorat amb mapes T1 que prèviament han sigut calibrats amb fantomas d'albumina, en l'esteatosi s'ha empleat la tècnica Dixon potenciada en T1 que es basa en el desplaçament químic dels protons de l'aigua i del greix per al càlcul de la fracció de greix hepàtica i en la sobrecàrrega de ferro s'ha estimat la relaxació de T2* que es correlaciona amb les concentracions de ferro en la seqüència multieco potenciada en T1.

El protocol d'adquisició consta finalment de 4 seqüències de ressonància i s'ha dut a terme en l'equip de ressonància MAGNETOM VIDA 3T sobre un conjunt de pacients les dades dels quals han sigut proporcionats per l'empresa ASCIRES Grup Biomèdic. L'anàlisi dels biomarcadors en el processat de les imatges mèdiques s'ha realitzat amb les eines *RadiAnt DICOM Viewer* per a la fibrosi i l'esteatosi i *MRQuantif* per a la sobrecàrrega de ferro.

Paraules Clau: ressonància magnètica; biomarcadors; imatges mèdiques; seqüències; protocol; fibrosi; esteatosi; sobrecàrrega de ferro; calibratge; fantomas; albumina.

ABSTRACT

Liver diseases since their beginnings have focused their diagnosis on liver biopsy, which has been established as the medical diagnostic reference test for the study of the liver directly through the organ. The antagonists of liver biopsy are indirect techniques such as serological markers and non-invasive techniques based on medical imaging that employ ultrasounds, MRI and X-rays.

The approach of medicine to minimally invasive techniques such as MRI is based on the study of biomarkers that allow, once they are evaluated, to confirm the diagnosis of fibrosis, steatosis and iron overload on magnetic resonance imaging. The study of these biological indicators focuses on defining the magnetic resonance sequences that make up an acquisition protocol for the determination of fibrosis, steatosis and iron overload. Fibrosis has been evaluated with T1 maps that have been previously calibrated with albumin phantoms. In steatosis, the T1-weighted Dixon technique has been used, which is based on the chemical displacement of protons in water and fat to calculate the liver fat fraction, and in the iron overload the T2* relaxation has been estimated, which correlates with the iron concentrations in the T1-weighted multi-echo sequence.

The acquisition protocol finally consists of 4 resonance sequences and it has been carried out in the Siemens Healthineers MAGNETOM VIDA 3T MRI scanner on a set of patients whose data has been provided by the company ASCIRES Grupo Biomédico. The analysis of biomarkers in the processing of medical images has been carried out with the software tools *RadiAnt DICOM Viewer* for fibrosis and steatosis and *MRQuantif* for iron overload.

Keywords: magnetic resonance imaging; biomarkers; medical imaging; sequences; protocol; fibrosis; steatosis; iron overload; calibration; phantoms; albumin.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1.	MOTIVACIÓN	3
2.	OBJETIVOS	3
3.	INTRODUCCIÓN	5
3.1.	Hígado: Anatomía y Fisiología	5
3.2.	Enfermedades Hepáticas	6
3.2.1.	Fibrosis	6
3.2.2.	Esteatosis	7
3.2.3.	Sobrecarga de Hierro	7
3.3.	Resonancia Magnética Nuclear	8
3.3.1.	Fundamento Físico	8
3.3.2.	Secuencias Eco de Gradiente	9
3.3.3.	Selección del Plano Abdominal	10
4.	ESTADO DEL ARTE	11
4.1.	Biopsia Hepática	11
4.2.	Marcadores Serológicos	11
4.3.	Elastografía	12
4.3.1.	Elastografía por Ultrasonidos	12
4.3.2.	Elastografía por Resonancia Magnética	13
4.4.	Ecografía Abdominal	14
4.5.	Resonancia Magnética	15
4.5.1.	Secuencias de Difusión	15
4.5.2.	Espectroscopía por Resonancia Magnética	16
4.6.	Tomografía Axial Computarizada	17
5.	MATERIALES	18
5.1.	Fantomas de Albúmina	18
5.2.	Imágenes Médicas	19
5.3.	Software	19
6.	MÉTODOS	20
6.1.	Regiones de Interés	20

6.2.	Biomarcadores.....	21
6.2.1.	Fibrosis.....	21
6.2.2.	Esteatosis.....	22
6.2.3.	Sobrecarga de Hierro.....	23
6.3.	Protocolo de Adquisición.....	24
6.3.1.	Secuencias de Fantomas de Albúmina.....	24
6.3.2.	Secuencias de Fibrosis.....	25
6.3.3.	Secuencia de Esteatosis.....	25
6.3.4.	Secuencia de Sobrecarga de Hierro.....	26
6.3.5.	Implementación en la Práctica Clínica.....	26
6.3.6.	Parámetros del Protocolo de Adquisición.....	27
7.	RESULTADOS.....	29
7.1.	Fantomas de Albúmina.....	29
7.2.	Fibrosis.....	30
7.3.	Esteatosis.....	31
7.3.1.	Sin Esteatosis.....	31
7.3.2.	Esteatosis Leve.....	32
7.3.3.	Esteatosis Moderada.....	32
7.3.4.	Esteatosis Grave.....	33
7.4.	Sobrecarga de Hierro.....	34
7.4.1.	Ausencia de Sobrecarga de Hierro.....	34
7.4.2.	Sobrecarga de Hierro Ligera.....	36
7.4.3.	Sobrecarga de Hierro Moderada.....	37
7.4.4.	Sobrecarga de Hierro Severa.....	39
8.	DISCUSIÓN.....	40
8.1.	Fibrosis.....	40
8.2.	Esteatosis.....	41
8.3.	Sobrecarga de Hierro.....	43
9.	CONCLUSIONES.....	45
10.	LÍNEAS FUTURAS.....	45
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	47

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. INTRODUCCIÓN	54
2. CUADRO DE PRECIOS MANO DE OBRA.....	54
3. CUADRO DE PRECIOS MATERIALES	55
4. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS	55
5. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS.....	56
6. CUADRO DE PRESUPUESTOS PARCIALES.....	57
6.1. Planificación del proyecto	57
6.2. Protocolo de Adquisición.....	58
6.3. Análisis de Imágenes Médicas	58
6.4. Redacción y Defensa del Proyecto	58
7. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN MATERIAL.....	58
8. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA.....	59

ÍNDICE DE LAS FIGURAS

Figura 1. Segmentos hepáticos de Couinaud. Recuperado de Moore y Dalley (2007).....	5
Figura 2. Vector de magnetización de un vóxel. Recuperado de Gili y Alonso (2009).....	8
Figura 3. Relajación longitudinal. Recuperado de Gili y Alonso (2009).	8
Figura 4. Relajación transversal. Recuperado de Gili y Alonso (2009).....	9
Figura 5. Secuencia eco de gradiente. Recuperado de Gili y Alonso (2009).....	10
Figura 6. Bobinas de gradientes para la selección del plano axial. Adaptado de Gili y Alonso (2009).	10
Figura 7. Plano sagital, coronal y axial del abdomen.	11
Figura 8. Biopsia hepática percutánea. Adaptado de Rockey, C. (2019).	11
Figura 9. Equipo y aplicación de la elastografía por ultrasonidos. Recuperado de UGASEND (2018).	13
Figura 10. Representación de la elastografía por resonancia magnética. Adaptado de Tan y Venkatesh (2016).....	14
Figura 11. Imágenes obtenidas en elastografía por resonancia magnética. Recuperado de Miranda et al. (2019).....	14
Figura 12. Ecografía de un hígado con cirrosis. Recuperado de Raichholz et al. (2016).....	15
Figura 13. Ecografía de un hígado con esteatosis grave. Recuperado de Beltrán, Unidad, Juan y Puig (2014).	15
Figura 14. Secuencia SE-EPI. Adaptado de Claret Loaiza y Cáceres Filippon (2018).....	15
Figura 15. Mapa ADC abdominal.....	16
Figura 16. Espectro de resonancia del agua y de los lípidos de un vóxel. Adaptado de Stoopen-Rometti et al. (2017).	16
Figura 17. Fantomas de albúmina.	18
Figura 18. Regiones de interés en la fibrosis.....	20
Figura 19. Regiones de interés en la esteatosis.	21
Figura 20. Regiones de interés en la sobrecarga de hierro.....	21
Figura 21. Frecuencia de precesión del agua y de la grasa. Recuperado de Moratal, D., Martí-Bonmatí, L., Vallés, A. (2005).	22
Figura 22. Resonancia de los fantomas de albúmina.....	25
Figura 23. Representación externa e interna del equipo de resonancia. Recuperado de Siemens Healthineers (2020).....	27
Figura 24. Bobina <i>Body_60</i> . Recuperado de Siemens Healthineers (2020).....	27
Figura 25. Bobina <i>Spine_32_RS</i> . Recuperado de Siemens Healthineers (2020).	27

Figura 26. Secuencia <i>T1_Images_B1corr coronal</i> de los fantasmas de albúmina en escala de colores.....	29
Figura 27. Regiones de interés en la secuencia de <i>T1_Images_B1corr axial</i> de los fantasmas de albúmina 4, 5 y 6.	29
Figura 28. Relación entre los valores de T1 (ms) y la concentración de albúmina (%) de los fantasmas.	30
Figura 29. Mapa T1 en un paciente de control.	30
Figura 30. Mapa T1 en un paciente con fibrosis.	30
Figura 31. Imagen de sólo grasa y de sólo agua en ausencia de esteatosis.....	31
Figura 32. Imagen de sólo grasa y de sólo agua en esteatosis leve.	32
Figura 33. Imagen de sólo grasa y de sólo agua en esteatosis moderada.	33
Figura 34. Imagen de sólo grasa y de sólo agua en esteatosis grave.....	33
Figura 35. Cuadrícula de IRM en ausencia de sobrecarga de hierro.....	34
Figura 36. Estimación de T2* en ausencia de sobrecarga de hierro.	35
Figura 37. Cuadrícula de IRM en sobrecarga de hierro ligera.....	36
Figura 38. Estimación de T2* en sobrecarga de hierro ligera.	37
Figura 39. Cuadrícula de IRM en sobrecarga de hierro moderada.	37
Figura 40. Estimación de T2* en sobrecarga de hierro moderada.	38
Figura 41. Cuadrícula de IRM en sobrecarga de hierro severa.	39
Figura 42. Estimación de T2* en sobrecarga de hierro severa.	40
Figura 43. Gráfico de barra de errores en esteatosis.....	42
Figura 44. Estimación de T2* en diferentes niveles de sobrecarga de hierro.	44

ÍNDICE DE LAS TABLAS

Tabla 1. Expresión matemática de los marcadores serológicos indirectos de fibrosis.....	12
Tabla 2. Valores de referencia de fibrosis y de esteatosis en la elastografía por ultrasonidos..	13
Tabla 3. Valores de referencia de esteatosis en TAC.	17
Tabla 4. Datos para la elaboración de los fantomas de albúmina.	18
Tabla 5. Datos de los pacientes analizados.....	19
Tabla 6. Niveles de fracción de grasa en esteatosis.....	23
Tabla 7. Niveles de hierro en sobrecarga de hierro.	24
Tabla 8. Datos de las secuencias de los fantomas de albúmina y de la fibrosis.	25
Tabla 9. Datos principales de la secuencia de esteatosis.....	26
Tabla 10. Datos principales de la secuencia de la sobrecarga de hierro.	26
Tabla 11. Parámetros del protocolo de adquisición.	28
Tabla 12. Valores de T1 en los diferentes fantomas de albúmina.....	29
Tabla 13. Valores de T1 en un paciente de control y en un paciente con fibrosis.....	31
Tabla 14. Intensidad de la señal en ausencia de esteatosis.....	31
Tabla 15. Intensidad de la señal en esteatosis leve.	32
Tabla 16. Intensidad de la señal en esteatosis moderada.	33
Tabla 17. Intensidad de la señal en esteatosis grave.....	34
Tabla 18. Intensidad de la señal en ausencia de sobrecarga de hierro.	35
Tabla 19. Resultados en ausencia de sobrecarga de hierro.....	35
Tabla 20. Intensidad de la señal en sobrecarga de hierro ligera.	36
Tabla 21. Resultados en sobrecarga de hierro ligera.....	37
Tabla 22. Intensidad de la señal en sobrecarga de hierro moderada.....	38
Tabla 23. Resultados en sobrecarga de hierro moderada.	38
Tabla 24. Intensidad de la señal en sobrecarga de hierro severa.....	39
Tabla 25. Resultados en sobrecarga de hierro severa.	40
Tabla 26. Resultados de fibrosis.....	40
Tabla 27. Resultados de esteatosis.	41
Tabla 28. Relación entre esteatosis y obesidad o grasa abdominal.	43
Tabla 29. Resultados de sobrecarga de hierro.....	44
Tabla 30. Cuadro de precios mano de obra.....	54

Tabla 31. Cuadro de precios materiales.....	55
Tabla 32. Cuadro de precios unitarios.....	55
Tabla 33. Cuadro de precios descompuestos.....	56
Tabla 34. Cuadro de presupuestos parciales n°1.....	57
Tabla 35. Cuadro de presupuestos parciales n°2.....	58
Tabla 36. Cuadro de presupuestos parciales n°3.....	58
Tabla 37. Cuadro de presupuestos parciales n°4.....	58
Tabla 38. Presupuesto de ejecución material.....	58
Tabla 39. Presupuesto de ejecución por contrata.....	59



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

MEMORIA

DISEÑO DE UN PROTOCOLO PARA LA DETERMINACIÓN DE
BIOMARCADORES PARA EL CÁLCULO DE LA FIBROSIS,
ESTEATOSIS Y SOBRECARGA DE HIERRO HEPÁTICO MEDIANTE
ANÁLISIS DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Curso 2019-2020

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTORA: ALBA MENESES FELIPE

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTORES: JOSÉ MANUEL SANTABÁRBARA GÓMEZ

JUAN ANTONIO ROMERO MARTÍN

1. MOTIVACIÓN

Uno de los fines que se pretende encontrar a la hora de desarrollar nuevas técnicas no invasivas son indicadores biológicos que tengan evidencia científica para formar parte de procedimientos de diagnóstico. Con la evolución del campo de la imagen médica han surgido multitud de técnicas de imagen que son empleadas en diferentes situaciones en la práctica clínica. Uno de los equipos empleados para la adquisición de imágenes para el diagnóstico de enfermedades hepáticas es la resonancia magnética, que pretende despuntar frente a otras técnicas actuales como la elastografía por resonancia magnética debido al alto coste de ésta, la escasez de datos validados y su baja disponibilidad a día de hoy (Domínguez, Noceti, Fino y Ariza, 2018).

Por ello, ha surgido una nueva línea de investigación en relación con alguna de las enfermedades hepáticas denominada biopsia virtual, que pretende establecer a través de imágenes de resonancia magnética (IRM) marcadores biológicos que permitan llevar a cabo el diagnóstico de forma no invasiva y no ionizante, que son los aspectos básicos y fundamentales que repercuten en el paciente. De esta forma se pretende elaborar un diagnóstico de forma cuantitativa, en contraposición a otras técnicas utilizadas en este ámbito hasta el momento, que basan sus resultados en una valoración cualitativa dependiente del observador y por tanto de cierto de carácter subjetivo.

Además, otro de los propósitos que se pretende alcanzar con la incorporación de estos biomarcadores en resonancia magnética es un protocolo de adquisición consolidado que permita la evaluación de enfermedades en la rutina clínica. Este procedimiento actualmente se lleva a cabo con algunas enfermedades hepáticas como la esteatosis y la sobrecarga de hierro, pero no con la fibrosis hepática que, a diferencia de la fibrosis cardiaca, todavía no está validada y estandarizada en secuencias de resonancia magnética.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo final de grado es definir biomarcadores para el diagnóstico de la fibrosis, esteatosis y sobrecarga de hierro en secuencias de resonancia magnética mediante la definición de un protocolo de adquisición en equipos de resonancia magnética en la práctica clínica.

Los objetivos específicos planteados para llevar a cabo el desarrollo de este trabajo se definen a continuación:

- Estudiar los biomarcadores y las regiones de interés que permitan el diagnóstico de la fibrosis, la esteatosis y la sobrecarga de hierro en el hígado.
- Elaborar fantomas de albúmina para calibrar los tiempos de relajación en el equipo de resonancia.
- Analizar la relación entre los tiempos de relajación y las diferentes concentraciones de albúmina de los fantomas.

- Diseñar un protocolo de adquisición mediante secuencias de resonancia magnética que permita analizar los biomarcadores determinados en cada una de las enfermedades hepáticas.
- Aplicar el protocolo de adquisición de resonancia magnética a pacientes en la práctica clínica.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Hígado: Anatomía y Fisiología

El hígado se encuentra situado en la zona superior derecha de la cavidad abdominal y constituye uno de los órganos más grandes del cuerpo humano llegando a pesar hasta 1,5 Kg aproximadamente.

Morfológicamente el ligamento falciforme y el ligamento redondo dividen al hígado externamente en el lóbulo derecho, que es de mayor tamaño, y el lóbulo izquierdo que a su vez se subdivide en el lóbulo cuadrado y el lóbulo caudado. Siguiendo la clasificación de Couinaud el hígado se divide en ocho segmentos portales como se puede ver en la Figura 1, cada uno de los cuales están irrigados por la arteria hepática, la vena porta y la vena hepática, encargadas de recibir la sangre oxigenada, la sangre rica en nutrientes y de transportar la sangre desoxigenada de los lóbulos hacia la vena cava inferior, respectivamente.

El lóbulo caudado (segmento I) es el primero que se delimitó y se encuentra en la cara posterior. La vena hepática media divide al hígado internamente en lóbulo izquierdo y el lóbulo derecho. El lóbulo izquierdo queda dividido por la vena hepática izquierda en los segmentos laterales izquierdos superior (segmento II) e inferior (segmento III) y el segmento medial izquierdo (segmento IV). Mientras que el lóbulo derecho queda delimitado por la vena hepática derecha en los segmentos anteriores derechos inferior (segmento V) y superior (segmento VIII) y los segmentos posteriores derechos inferior (segmento VI) y superior (segmento VII). La vena porta a su vez es la que separa los segmentos superiores de los inferiores. (Sutherland y Harris, 2002).

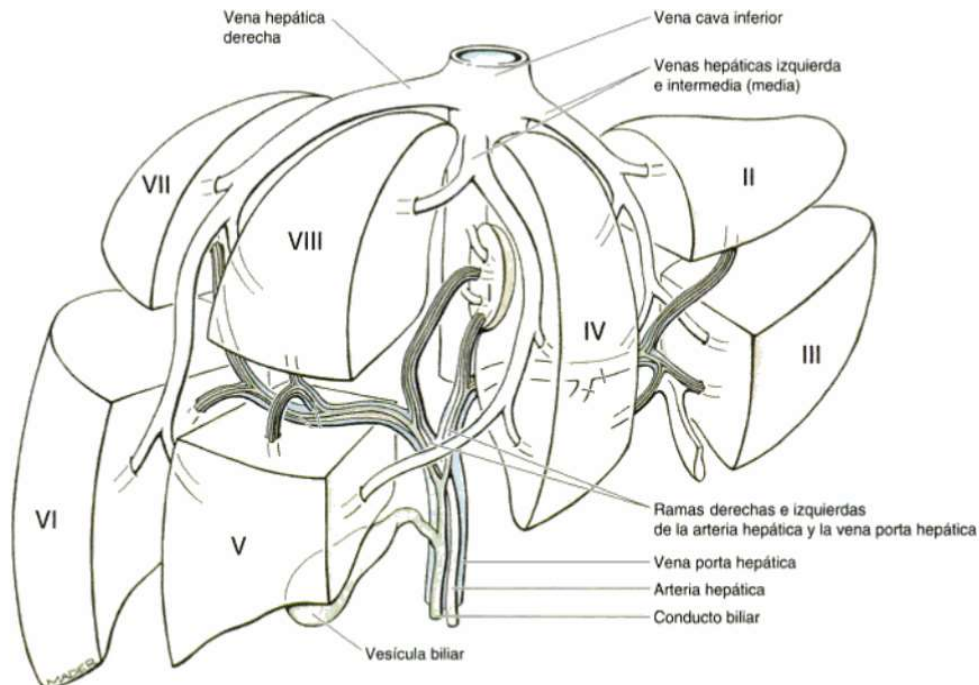


Figura 1. Segmentos hepáticos de Couinaud. Recuperado de Moore y Dalley (2007).

Histológicamente es un órgano formado principalmente por las células que componen el parénquima hepático llamadas hepatocitos que se encargan de realizar la mayoría de las funciones del hígado y por las células de Kupffer que son macrófagos con función de defensa e inmunológica.

Funcionalmente es un órgano muy activo por las numerosas funciones que realiza al formar parte del sistema digestivo. Se encarga de procesar los alimentos para extraer los nutrientes esenciales y poder almacenarlos como la glucosa, el hierro, las vitaminas y la grasa, entre otros. Los hepatocitos producen bilis que se almacena en la vesícula biliar y es excretada durante la digestión para descomponer las grasas y facilitar su digestión y absorción. También produce colesterol y sintetiza proteínas para el plasma y el transporte de grasas, y otros factores de coagulación. Además, los productos tóxicos, medicamentos y otras sustancias residuales son metabolizados para ser eliminados posteriormente en heces u orina.

3.2. Enfermedades Hepáticas

3.2.1. Fibrosis

La fibrosis se basa en la acumulación de colágeno y de otras proteínas que forman parte de la matriz extracelular del hígado y que provocan la sustitución del tejido hepático por el tejido cicatricial. Esta matriz extracelular es sintetizada por las células de Ito también conocidas como lipocitos hepáticos que desencadenan la formación del tejido cicatricial a través de las proteínas constituyentes de dicha matriz. Esto conlleva la alteración de las funciones y procesos circulatorios que están relacionados con las células del parénquima hepático. (Hautekeete y Geerts, 1997).

El hallazgo de esta enfermedad suele estar vinculada con la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y con la enfermedad hepática alcohólica (EHA) relacionadas con la obesidad y el alcohol respectivamente. Por lo que generalmente la fibrosis responde al daño o inflamación que sufre el hígado por alguna de estas causas de forma prolongada en el tiempo. (Graffigna et al., 2017).

El diagnóstico de fibrosis se suele realizar de forma tardía una vez que la enfermedad se encuentra en fases avanzadas de fibrosis o inicios de cirrosis, debido en gran medida a la ausencia de síntomas en las primeras fases. Al alcanzar estos estadios la aplicación de un tratamiento efectivo resulta esencial pero de gran dificultad, no llegándose a alcanzar actualmente la reversibilidad del estado del hígado. La importancia de una detección temprana es fundamental ya que la cirrosis despunta por ser una de las principales causas de muerte en todo el mundo según el Colegio Estadounidense de Gastroenterología.

El estadio de fibrosis en la mayoría de las técnicas se clasifica siguiendo el sistema de puntuación METAVIR en fibrosis (F0), fibrosis leve (F1), fibrosis moderada (F2), fibrosis grave (F3) y cirrosis (F4).

3.2.2. Esteatosis

La esteatosis también conocida como enfermedad del hígado graso está producida por la acumulación de grasa, es decir, de lípidos principalmente triglicéridos en las células hepáticas. Esto se produce cuando el contenido de grasa en el hígado es mayor del 6 % (Tang et al., 2013).

Habitualmente se manifiesta a través de la EHA o de la EHGNA que puede desembocar en esteatohepatitis no alcohólica (ENA), que destaca por el contenido de grasa y por la inflamación del hígado y que puede progresar hacia fibrosis o cirrosis y en algunos casos puede terminar en hepatocarcinoma (Vilgrain et al., 2013). Además, la esteatosis puede ser la causante o la consecuente de otras enfermedades relacionadas principalmente con la obesidad y la diabetes.

Esta enfermedad hepática en la mayoría de las ocasiones es asintomática, por lo que su diagnóstico se suele retrasar en el tiempo en el caso de que se llegue a producir debido a otras circunstancias. Actualmente no se conoce un tratamiento destinado a tratar la esteatosis, pero el estilo de vida y la dieta son fundamentales en la ayuda para controlar esta enfermedad.

3.2.3. Sobrecarga de Hierro

La sobrecarga de hierro o hemocromatosis ocurre cuando no se elimina del organismo el exceso de hierro mediante los mecanismos comunes fisiológicos de absorción en el intestino delgado o liberación al exterior por vías como la orina, las heces o el sudor. Este exceso de hierro resulta dañino para algunos órganos sobre todo cuando existe sobrecarga de hierro en el hígado o en el bazo.

La presencia de hierro es fundamental en el organismo en cantidades de 2,5 g a 4 g debido a su participación en diversas actividades fundamentales como la producción y transporte de proteínas como la hemoglobina y el depósito de hierro en diferentes órganos como el hígado, el páncreas, el bazo y el corazón. El hierro se transporta por la sangre ligado a la proteína transferrina y se deposita en los diferentes órganos por medio de la proteína ferritina. (Villegas-Martínez, 2018).

La hemocromatosis tiene diferentes orígenes que en su mayoría tienen un componente genético tratándose de hemocromatosis hereditarias o surge como consecuencia del tratamiento de otras enfermedades como la anemia que está atribuido a las hemocromatosis secundarias. El seguimiento se realiza de forma preventiva cuando se tiene constancia de que es hereditario, aunque en cualquier caso esta enfermedad se manifiesta con síntomas como el dolor abdominal o la fatiga. Su detección se realiza a través de pruebas que miden el nivel de hierro en la sangre o con un examen físico para apreciar si existe un aumento del tamaño del hígado o del bazo como consecuencia de esta enfermedad. El tratamiento habitual se basa en medicamentos orales o inyectables llamados quelantes que son sustancias que al ligarse al hierro facilitan su expulsión a través del hígado o riñones. (José, Ayala, Santamaría, Marcaide y De Apodaka, 2010).

3.3. Resonancia Magnética Nuclear

3.3.1. Fundamento Físico

La resonancia es el fenómeno conocido cuando ciertos núcleos atómicos sobre todo los núcleos de hidrógeno (protones) que están sometidos a un campo magnético, absorben energía cuando son excitados mediante ondas de radiofrecuencia, lo que provoca cambios en sus estados energéticos. Al cesar el pulso de excitación tiene lugar la relajación de los núcleos atómicos que liberan el exceso de energía producido, por lo que vuelven a su estado energético de equilibrio.

La señal captada en la antena de resonancia proviene de cada vóxel y depende del vector de magnetización neta del vóxel (\vec{M}) que tiene la dirección y sentido del campo magnético (\vec{B}). Su valor depende de la proporción de los núcleos que están en el estado de menor energía, representados en la zona superior de la Figura 2, frente a los núcleos que están en el estado de mayor energía en la zona inferior de la Figura 2.

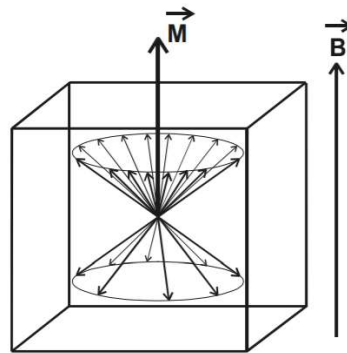


Figura 2. Vector de magnetización de un vóxel. Recuperado de Gili y Alonso (2009).

El estudio de la relajación longitudinal viene dado por la proyección de \vec{M} en el plano z (\vec{M}_z). Por lo que T1 es el tiempo en milisegundos que transcurre hasta que se recupera el 63 % del valor inicial de \vec{M} , expresado en la Ecuación 1 mediante la constante k igual a 1 y el tiempo transcurrido t igual a T1. La representación gráfica de la relajación longitudinal se presenta en la Figura 3. (Gili y Alonso, 2009).

$$M_z = M \cdot \left(1 - k \cdot e^{\left(-\frac{t}{T_1}\right)}\right) \quad (1)$$

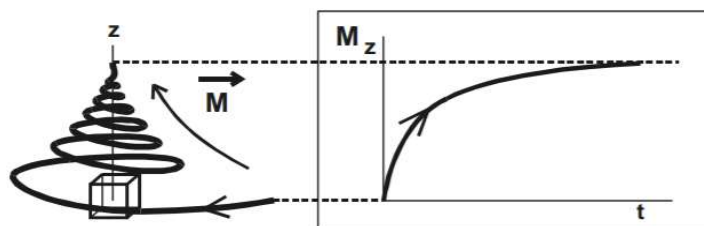


Figura 3. Relajación longitudinal. Recuperado de Gili y Alonso (2009).

Los valores de T1 son inversamente proporcionales a las intensidades de señal de cada vóxel. Por lo que una imagen está potenciada en T1 si la grasa que tiene un T1 corto aparece hiperintensa y el aire que tiene un T1 largo aparece hipointenso.

Análogamente el estudio de la relajación transversal da idea del asincronismo de la relajación de los núcleos y viene dado por la proyección de \vec{M} en el plano x, y ($\vec{M}_{x,y}$). T2 es el tiempo en milisegundos en el que se pierde el 63 % de $M_{x,y}$, según se demuestra con la Ecuación 2 con t igual a T2. La representación de la relajación transversal queda reproducida en la Figura 4 en la que la envolvente de la exponencial está controlada por T2*, si se tiene en cuenta el conjunto de todos los elementos influyentes en el asincronismo de los núcleos. (Gili y Alonso, 2009).

$$M_{x,y}(t) = M_{x,y}(0) \cdot e^{\left(-\frac{t}{T2}\right)} \quad (2)$$

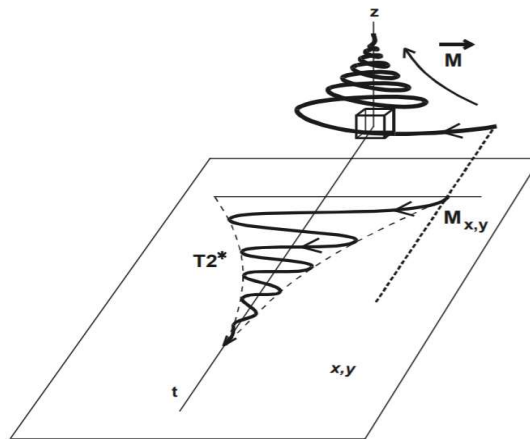


Figura 4. Relajación transversal. Recuperado de Gili y Alonso (2009).

3.3.2. Secuencias Eco de Gradiente

Las secuencias definidas en el protocolo de adquisición son secuencias eco de gradiente (GRE), en la que los pulsos de excitación de radiofrecuencia se envían con un ángulo de inclinación conocido como ángulo de Ernst inferior a 90°, que corresponde con la inclinación del vector de magnetización en el plano transversal.

Estas secuencias se caracterizan por la aplicación de un gradiente bipolar posterior al pulso de excitación, que consta de dos gradientes de codificación de frecuencia ($\pm G_x$) de igual amplitud y duración y de signo opuesto tal y como aparecen en la Figura 5. El gradiente positivo interfiere en el desfase propio de dichos núcleos, que perciben el campo magnético de forma distinta en función de la distancia a la que se encuentren del mismo; esto supone la disminución de \vec{M} . Seguidamente se aplica un gradiente negativo con el que se consigue restaurar la fase de nuevo, aumentando \vec{M} hasta el punto en el que se continúa con el decaimiento de T2*. La relajación está regulada por T2*, ya que estas secuencias no eliminan las heterogeneidades del campo magnético ni la susceptibilidad magnética, lo que permite que sean sensibles a la presencia de grasa y hierro. (Gili y Alonso, 2009).

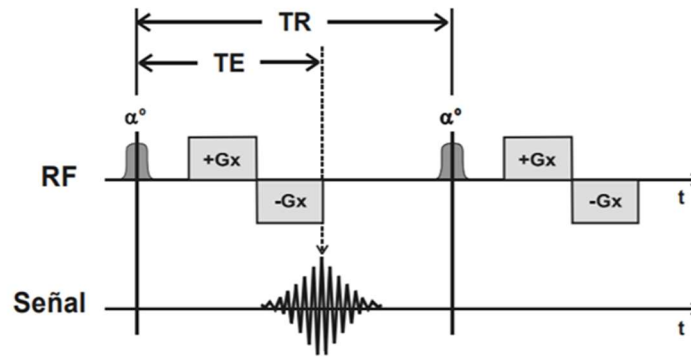


Figura 5. Secuencia eco de gradiente. Recuperado de Gili y Alonso (2009).

Las secuencias eco de gradiente empleadas en el protocolo de adquisición están potenciadas en T1 y se caracterizan por el ángulo de inclinación (α°) con el que se aplica el pulso de radiofrecuencia, el tiempo de repetición (TR) que es el tiempo transcurrido entre dos pulsos de excitación y el tiempo de eco (TE) desde que se aplica el pulso de radiofrecuencia hasta que se capta en la antena receptora la señal conocida como eco de gradiente. Además, se caracterizan por tener el TE y el TR cortos por lo que se tratan de secuencias rápidas en cuanto al tiempo de adquisición.

3.3.3. Selección del Plano Abdominal

Los planos tomográficos obtenidos en el protocolo de adquisición son planos transversales o axiales de la región abdominal. La selección de estos planos tomográficos se efectúa con las bobinas de gradientes, que junto con el imán y la bobina de radiofrecuencia forman parte de la estructura interna en forma de cilindro del equipo de resonancia que rodea al paciente.

El par de bobinas de gradientes A y B que se encuentran en la posición cráneo-caudal, es decir, a lo largo del eje z que es donde se encuentra el paciente tumbado en la camilla, reciben intensidades de corriente en sentido contrario I_A e I_B para la generación del gradiente magnético de selección de plano (G_z) en la dirección z (G_z), como aparece en la Figura 6. (Gili y Alonso, 2009).

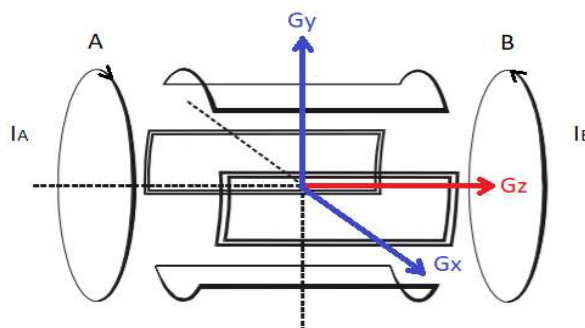


Figura 6. Bobinas de gradientes para la selección del plano axial. Adaptado de Gili y Alonso (2009).

El plano tomográfico se obtiene en la dirección perpendicular a la dirección de los gradientes magnéticos G_x , G_y o G_z que se pueden generar a lo largo del cuerpo para la obtención de los planos sagital, coronal y axial respectivamente, como se visualiza en la Figura 7.

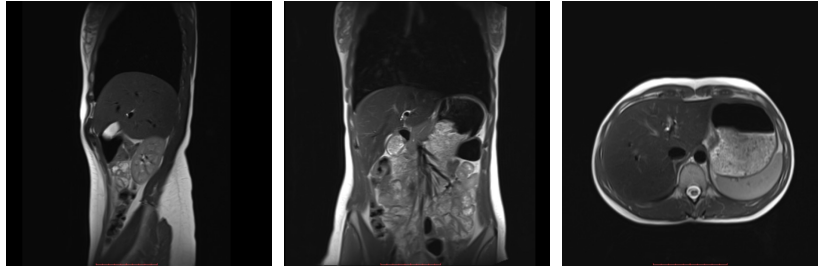


Figura 7. Plano sagital, coronal y axial del abdomen.

4. ESTADO DEL ARTE

4.1. Biopsia Hepática

Un reflejo de las técnicas invasivas llevadas a cabo desde los comienzos en el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el hígado es la biopsia hepática. Esta técnica consiste en la extracción de una muestra de tejido hepático para su posterior análisis de anatomía patológica, aunque en ocasiones esto supone que el diagnóstico esté influenciado por el error muestral y la variabilidad interobservador (Marín Gabriel y Solís Herruzo, 2008). El método de extracción más conocido es el percutáneo de la Figura 8, aunque también existen otros realizados a través de la vena transyugular mediante rayos X, por laparoscopia o por aspiración, en los que el instrumento médico básico requerido en las diferentes modalidades son las agujas necesarias para la extracción (Bravo, Sheth y Chopra, 2001).

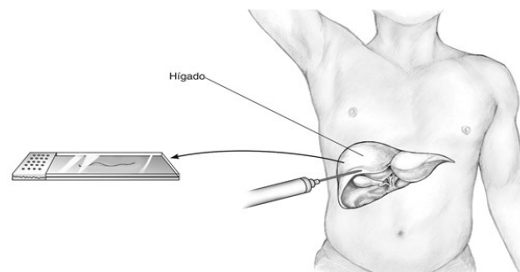


Figura 8. Biopsia hepática percutánea. Adaptado de Rockey, C. (2019).

A pesar de no estar exenta de complicaciones debido a la gran invasión que se genera en el órgano, es una de las técnicas más empleadas ya que constituye la forma más directa de hacer una valoración del estado del hígado. La aplicación de la biopsia hepática es un referente y uno de los métodos empleados en el diagnóstico de la fibrosis, esteatosis, sobrecarga de hierro y cirrosis principalmente.

4.2. Marcadores Serológicos

Los marcadores serológicos son métodos de medida no invasivos, que suelen ir precedidos de la biopsia, con los que se puede estimar el estadio de fibrosis y la presencia de esteatosis,

así como el nivel de hierro en el hígado. Estos marcadores conforman una serie de test de laboratorio basados en diferentes modelos e índices que miden un conjunto de variables fundamentalmente bioquímicas destinadas a predecir ciertas enfermedades hepáticas.

Alguno de los marcadores para la evaluación de la esteatosis son el índice de hígado graso y el SteatoTest®, que se basan en la medición del incremento de algunas enzimas hepáticas como las transaminasas que se ven incrementadas por el exceso de grasa y el consumo de alcohol (Sasso, Miette, Sandrin y Beaugrand, 2012).

En cuanto a la sobrecarga de hierro hepática los marcadores serológicos comúnmente utilizados con sus respectivos valores normales de hierro en sangre son el nivel de hierro en sangre (60 - 180 µg/dl), el nivel de ferritina en sangre (15 - 150 ng/ml en mujeres y 20 - 200 ng/ml en hombres) y el índice de saturación de transferrina (> 45 %). (José, Ayala, Santamaría, Marcaide y De Apodaka, 2010).

Los marcadores serológicos directos de fibrosis se basan en la medida del ácido hialurónico a partir del cual se puede augurar el último estadio de fibrosis y de otros componentes de la matriz extracelular. Mientras que los marcadores indirectos son el modelo de Forns, el modelo de APRI y el Fibrotest® que se basan en una combinación lineal como se puede apreciar en la Tabla 1 de variables como la edad y el sexo con otras como el colesterol, las plaquetas, las enzimas como la aspartato transaminasa (AST) y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y las proteínas como la alfa-2 macroglobulina (A2M), la haptoglobina (HAPT) y la bilirrubina total (BbT); todas ellas presentes en el hígado. (del Mar Viloría Peñas y Peral Camacho, 2014).

Tabla 1.

Expresión matemática de los marcadores serológicos indirectos de fibrosis.

Índice de Forns FO-F1 < 4,2 F2: 4,2 - 6,9 F3-F4 > 6,9	$FO - F4 = 7,811 - 3,131 \cdot \ln \text{Plaquetas} + 0,781 \cdot \ln \text{GGT} + 3,467 \cdot \ln \text{Edad} - 0,014 \cdot \text{Colesterol}$
Modelo APRI FO-F1 < 0,5 F2: 0,5 - 1,5 F3-F4 > 1,5	$FO - 4 = \frac{\text{Nivel de AST}}{\text{Valor normal de AST}} \cdot 100$ Plaquetas
Fibrotest® FO-F1 < 0,31 F2: 0,31 - 0,58 F3-F4 > 0,58	$FO - 4 = 4,467 \cdot \log \alpha 2M - 1,357 \cdot \log \text{HAPT} + 1,017 \cdot \log \text{GGT} + 0,0281 \cdot \text{Edad} + 1,737 \cdot \log \text{BbT} - 1,184 + \text{Apo A1} + 0,301 \cdot \text{Sexo} - 5,540$

Nota. Adaptado de del Mar Viloría Peñas y Peral Camacho (2014).

4.3. Elastografía

4.3.1. Elastografía por Ultrasonidos

La elastografía por ultrasonidos también llamada elastografía por transición y conocida comercialmente con el nombre FibroScan®, utiliza una sonda de ultrasonidos o transductor que se sitúa a la altura del lóbulo derecho del hígado y de forma perpendicular al espacio intercostal, como se puede observar en la Figura 9.

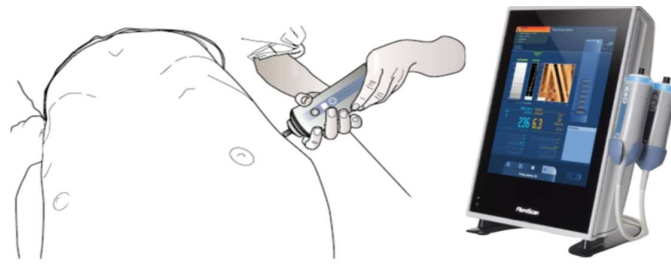


Figura 9. Equipo y aplicación de la elastografía por ultrasonidos. Recuperado de UGASEND (2018).

La transmisión de vibraciones de baja frecuencia (50 MHz) induce la propagación de ondas de elasticidad longitudinales que en el parénquima hepático se distorsionan y se propagan como ondas de elasticidad transversales, en las que las partículas se mueven en la dirección perpendicular a las ondas y a una velocidad que es inversamente proporcional a la elasticidad del hígado medida en kPa.

También mide la consistencia del órgano en dB/m con el llamado parámetro de atenuación controlada (CAP) que se relaciona con la esteatosis mediante la atenuación de la señal de ultrasonidos provocada por la infiltración de grasa en el hígado. Se basa en la ley de Beer-Lambert (Ecuación 3) que define la señal resultante (I_z) a partir de la intensidad incidente de los ultrasonidos (I_0) que decrece exponencialmente con la profundidad (z) y con un coeficiente de atenuación (α) medido en dB/m que depende de la frecuencia de ultrasonidos seleccionada. (Sasso, Miette, Sandrin y Beaugrand, 2012).

$$I_z = I_0 \cdot e^{-\alpha \cdot z} \quad (3)$$

Los valores de la Tabla 2 están estandarizados para determinar el grado de fibrosis y la presencia de esteatosis mediante este tipo de elastografía.

Tabla 2.

Valores de referencia de fibrosis y de esteatosis en la elastografía por ultrasonidos.

Nivel de Fibrosis	kPa	Grado de Esteatosis	dB/m
F0-F1	< 7,6	Sin esteatosis	100 - 200
F2	7,7 - 9,4		
F3	9,5 - 14	Con esteatosis	300 - 400
F4	> 14		

Nota. Adaptado de Bartres, Lens, Moreira y Garrido (2013).

La elastografía por ultrasonidos constituye una prueba que no es definitiva para los clínicos a la hora de establecer un diagnóstico, sino que es un dato más que se complementa con la realización de otras pruebas. Sin embargo, sí que puede ser definitivo en el caso de que el resultado determine alguno de los extremos de la enfermedad.

4.3.2. Elastografía por Resonancia Magnética

La elastografía por resonancia magnética agrega la técnica de los ultrasonidos a la resonancia magnética mediante el uso de un generador activo, representado en la Figura 10, encargado de producir las ondas de elasticidad longitudinales de baja frecuencia (65 Hz). Estas son

transmitidas a través de un tubo flexible hasta el generador pasivo ubicado sobre la zona abdominal del paciente. Las ondas longitudinales se propagan por el parénquima hepático como ondas de elasticidad transversales para el cálculo del módulo de cizalladura en kPa. (Stooppen-Rommetti et al., 2017).

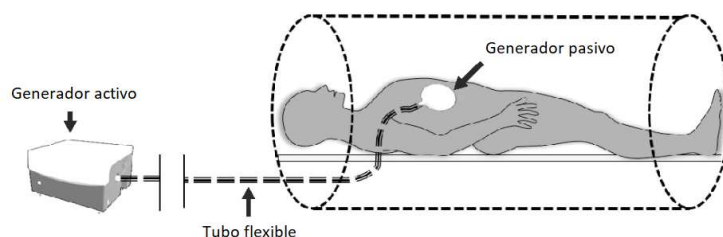


Figura 10. Representación de la elastografía por resonancia magnética. Adaptado de Tan y Venkatesh (2016).

El resultado obtenido se visualiza en la Figura 11 mediante una imagen de referencia que contiene la zona de interés de estudio, un mapa de ondas en el que se verifica la correcta realización de la prueba mediante la distribución de las ondas propagadas y un elastograma o mapa de colores en los que cada color está atribuido a un valor de dureza del hígado en kPa y a un estadio de fibrosis. (Miranda et al. 2019).

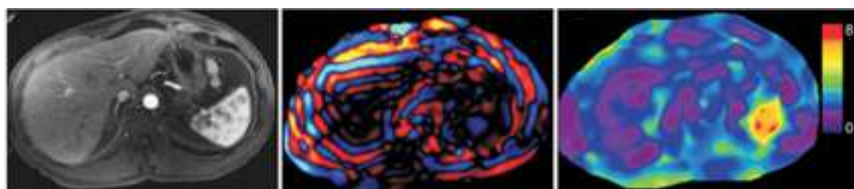


Figura 11. Imágenes obtenidas en elastografía por resonancia magnética. Recuperado de Miranda et al. (2019).

A diferencia de la modalidad anterior, la elastografía por resonancia magnética analiza una muestra de mayor volumen, tiene mayor precisión en los estadios extremos de fibrosis y su rendimiento no se ve afectado por el campo magnético del equipo de resonancia, tal y como asegura Venkatesh et al. (2015).

4.4. Ecografía Abdominal

La ecografía abdominal consta de un dispositivo llamado ecógrafo que cuenta con un transductor que emite ondas sonoras y capta su reflexión para generar las imágenes ecográficas en las que se puede ver la estructura de los órganos en tiempo real.

La cirrosis es una de las enfermedades hepáticas valoradas mediante ecografía debido a la alteración morfológica del hígado que se manifiesta con irregularidades y heterogeneidades de la superficie del parénquima hepático, como aparece en la Figura 12. Esta prueba también se emplea en la evaluación inicial de esteatosis moderada o severa mediante la ecogenicidad, es decir el brillo de la imagen que tiene que ver con la reflexión del tejido; como se aprecia en la ecografía de la Figura 13 entre el hígado y el riñón. Aunque presenta ciertas limitaciones como la variabilidad intraobservador e interobservador y la detección de esteatosis leve u obesidad mórbida (Beltrán, Unidad, Juan, y Puig, 2014). Según Dasarathy et al. (2009) el diagnóstico de esteatosis presenta precisión cuando se supera el 20 % de hepatocitos con esteatosis.



Figura 12. Ecografía de un hígado con cirrosis. Recuperado de Raichholz et al. (2016).



Figura 13. Ecografía de un hígado con esteatosis grave. Recuperado de Beltrán, Unidad, Juan y Puig (2014).

4.5. Resonancia Magnética

4.5.1. Secuencias de Difusión

La imagen potenciada en difusión se ha introducido en los protocolos de resonancia magnética para hígado en el diagnóstico de la fibrosis. Las secuencias de difusión utilizadas tradicionalmente son las secuencias eco de espín ecoplanar (SE-EPI) potenciadas en T2, modificadas y descritas por Stejskal y Tanner en 1965.

La secuencia SE-EPI consiste en un pulso inicial de excitación de 90° sobre el plano transversal con el que todos los núcleos están en fase, seguido de un gradiente bipolar de la misma amplitud y duración y de signo opuesto, antes y después de un pulso de 180°, como aparece en la Figura 14. La señal resultante queda disminuida por aquellas moléculas que han variado su posición durante la aplicación de dichos gradientes.

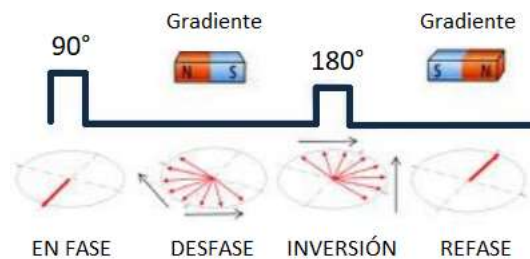


Figura 14. Secuencia SE-EPI. Adaptado de Claret Loaiza y Cáceres Filippon (2018).

El objetivo es estudiar el movimiento browniano de los protones que forman las moléculas de agua de los tejidos in vivo. A partir del cálculo del coeficiente de difusión aparente (ADC) mediante la Ecuación 4 se puede cuantificar la difusión de los protones que se manifiesta en las imágenes de resonancia a través del contraste. (Palmucci et al., 2015).

$$ADC = \frac{\ln\left(\frac{S_0}{S_1}\right)}{b} \text{ en mm}^2/\text{s} \quad (4)$$

El ADC se muestra en un mapa de color o en escala de grises (Figura 15) o se puede calcular manualmente mediante la selección de una región de interés. Siendo b la amplitud del gradiente en s/mm^2 , S_0 la intensidad de la señal con b igual a 0 y S_1 la intensidad de la señal una vez aplicado b . En la práctica clínica generalmente se aplican al menos dos gradientes de 0 s/mm^2 y de 1 a 1000 s/mm^2 para valorar la atenuación de la señal.

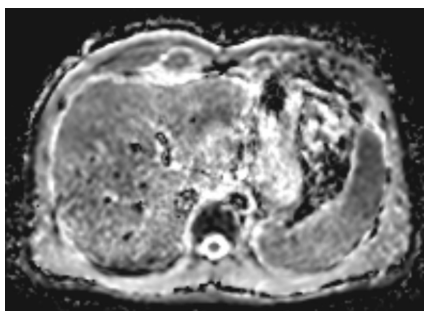


Figura 15. Mapa ADC abdominal.

Tradicionalmente la aplicación de esta secuencia tiene como objetivo estudiar el tejido fibrótico hepático que dificulta la difusión de protones, por lo que el hígado presenta una señal de resonancia alta y aparece hiperintenso como consecuencia de la ausencia de movimiento de las moléculas de hidrógeno. Dicho de otro modo, el movimiento de las moléculas de agua es inversamente proporcional a la densidad celular y directamente proporcional a la atenuación de la señal. (Palmucci et al., 2015).

4.5.2. Espectroscopía por Resonancia Magnética

La espectroscopía por resonancia magnética constituye la técnica de referencia para el diagnóstico de esteatosis actualmente, aunque debido a su alto coste, la necesidad de bobinas especiales y a que es una técnica muy compleja y lenta todavía no se realiza en la clínica (Stoopen-Rometti et al., 2017). Se basa en el principio de la resonancia magnética con la finalidad de generar un espectro (Figura 16) dependiente del campo magnético, para evaluar la frecuencia de resonancia a la que se registra la intensidad de la señal de los protones de cada vóxel.

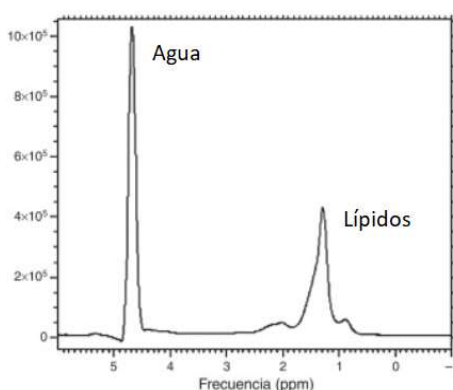


Figura 16. Espectro de resonancia del agua y de los lípidos de un vóxel. Adaptado de Stoopen-Rometti et al. (2017).

El espectro de resonancia queda definido con la frecuencia de resonancia en el eje x en partes por millón (ppm) y la intensidad de la señal en el eje y. De esta manera se puede representar el espectro del agua que se utiliza de referencia para poder comparar de forma precisa la frecuencia de resonancia de los protones del agua, con los protones que forman parte de otros componentes bioquímicos como los lípidos. (Qayyum, 2009).

La fracción de grasa en % del vóxel seleccionado se obtiene mediante la Ecuación 5 a partir del área bajo la curva (AUC) del agua y de la grasa (Alcalá et al., 2012).

$$\text{Fracción de grasa (\%)} = \frac{AUC_{Grasa}}{AUC_{Grasa} + AUC_{Agua}} \cdot 100 \quad (5)$$

4.6. Tomografía Axial Computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) es una técnica no invasiva que emplea radiación ionizante a través de la fuente de rayos X, que junto con los detectores y los colimadores dispuestos en una estructura llamada gantry, giran alrededor del paciente en función de cuál sea la zona a examinar. Las sustancias densas como los huesos absorben mayor energía que las sustancias blandas como el hígado, por ello se suelen administrar agentes de contrastes para facilitar su detección.

Las imágenes médicas 2D se forman a partir de las intensidades de los rayos X que son ondas electromagnéticas absorbidas por la zona irradiada y captadas por el detector de rayos X que está ubicado en posición contraria a la fuente de rayos X. La dosis de radiación administrada influye en la periodicidad con la que se pueden hacer este tipo de pruebas en los pacientes.

Esta técnica se suele emplear para determinar la esteatosis a partir del descenso de la atenuación de la señal del hígado que queda cuantificada con las unidades Hounsfield (UH). El resultado de las UH obtenido con la Ecuación 6 depende del coeficiente de atenuación lineal del tejido (μ_t) calculado a partir de la Ecuación 3 y el coeficiente de atenuación lineal del agua (μ_{H_2O}) que es el elemento de referencia con 0 UH. (Ros, 2018).

$$UH = \frac{\mu_t - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \cdot 1000 \quad (6)$$

El grado de esteatosis se determina a partir de los valores de las UH del hígado siguiendo el criterio establecido en la Tabla 3.

Tabla 3.
Valores de referencia de esteatosis en TAC.

Grado de esteatosis	UH
Sin esteatosis	< 9
Esteatosis	> 10

Nota. Adaptado de Otero et al. (2002).

Otras aplicaciones del TAC son la valoración de la sobrecarga de hierro hepática que está correlacionada con el aumento de densidad hepática medida con UH (Ros, 2018) y en menor medida se emplea en el diagnóstico de cirrosis (Adrian Thomas et al., 2014).

5. MATERIALES

5.1. Fantomas de Albúmina

La calibración de los tiempos de relajación en el equipo de resonancia magnética se ha realizado mediante 7 fantomas de albúmina humana. La selección de esta proteína para la fabricación de fantomas se debe a que el tiempo de relajación de ésta es similar al del tejido humano (Mendelson et al., 1991).

La albúmina humana que se ha utilizado tiene una concentración máxima del 20 % y una cantidad de 100 ml. Para ello se prepararon 7 recipientes de plástico con diferentes volúmenes en mililitros de albúmina humana y de suero fisiológico hasta completar 30 ml en cada uno de los recipientes; excepto en el primer recipiente que el volumen total es 25 ml ya que solo se dispone de un total de 100 ml de albúmina. Tras este reparto se calcula la concentración de albúmina pura en % que hay en cada recipiente. En la Tabla 4 se muestra la distribución realizada en cada uno de los fantomas de albúmina.

Tabla 4.
Datos para la elaboración de los fantomas de albúmina.

Fantoma	Albúmina humana (ml)	Suero fisiológico (ml)	Concentración de albúmina (%)
1	25	0	20
2	25	5	16,7
3	20	10	13,3
4	15	15	10
5	10	20	6,7
6	5	25	3,3
7	0	30	0
Total	100	105	

La preparación de la mezcla entre la albúmina humana y el suero fisiológico para simular la albúmina plasmática sintetizada en el hígado se realizó a temperatura ambiente y teniendo en cuenta la vida media de esta proteína que es de unos veinte días. En la Figura 17 se muestran los fantomas de albúmina tras su elaboración ordenados de mayor a menor concentración de albúmina de izquierda a derecha.



Figura 17. Fantomas de albúmina.

5.2. Imágenes Médicas

El equipo de resonancia magnética empleado para la aplicación del protocolo de adquisición es el MAGNETOM Vida 3T de Siemens Healthineers (Erlangen, Alemania) utilizado en las instalaciones de ASCIRES Grupo Biomédico. Adicionalmente las secuencias de esteatosis y sobrecarga de hierro se han reproducido en equipos Siemens de 1,5T.

El protocolo se ha aplicado sobre una muestra de pacientes cuyos datos mostrados en la Tabla 5 han sido proporcionados por ASCIRES Grupo Biomédico con el correspondiente consentimiento de los pacientes.

Tabla 5.
Datos de los pacientes analizados.

	Edad (años)	Sexo	Campo magnético (T)
Fibrosis			
Sujeto 1	41	Masculino	3
Sujeto 2	41	Masculino	3
Esteatosis			
Sujeto 1	42	Masculino	3
Sujeto 2	53	Masculino	1,5
Sujeto 3	47	Masculino	1,5
Sujeto 4	79	Masculino	1,5
Sujeto 5*	24	Femenino	3
Sujeto 6*	33	Masculino	3
Sobrecarga de Hierro			
Sujeto 1	42	Masculino	3
Sujeto 2	33	Masculino	3
Sujeto 3	53	Masculino	1,5
Sujeto 4	47	Masculino	1,5
Sujeto 5*	79	Masculino	1,5

Nota. Los sujetos con asterisco (*) son pacientes cuyas imágenes no se muestran en el apartado de resultados, pero sí son comentados en el apartado de discusiones.

5.3. Software

Las herramientas software empleadas para la detección de fibrosis, esteatosis y sobrecarga de hierro permiten la selección de regiones de interés (ROIs, por sus siglas en inglés) en el plano axial abdominal. La función de estas regiones de interés es la de individualizar el hígado con el fin de encontrar focos de enfermedad que permitan la detección de enfermedades focales o difusas. Los parámetros obtenidos al definir estas regiones de interés son: la media de la intensidad de señal de los píxeles bajo la región que tiene forma de elipse, desviación estándar respecto a la media, valor máximo y mínimo de la intensidad de la señal en esa región y dimensión del área de la región.

La obtención de dichos parámetros para la determinación de la fibrosis y esteatosis se realiza con *RadiAnt DICOM Viewer* y para el cálculo de la concentración de hierro hepática y esplénica se utiliza *MRQuantif* (disponible en <https://imageded.univ-rennes1.fr/en>) desarrollado por el Prof. Yves Gandon de la Universidad de Rennes (Francia). Además, las representaciones gráficas se han realizado con *Matlab R2019b*.

6. MÉTODOS

6.1. Regiones de Interés

El análisis de las imágenes de resonancia magnética se ha llevado a cabo a través de la selección de regiones de interés elípticas que deben evitar ser trazadas sobre vasos hepáticos u otros artefactos que puedan alterar el valor medio. Además, en todas las realizaciones se tiene que intentar mantener la misma área o que esta área sea la mayor posible dentro del músculo, órgano o tejido en el que se realice.

Las regiones de interés necesarias para la evaluación de la fibrosis se llevan a cabo en el hígado haciendo uso de tres ROIs de 4 cm² aproximadamente, como se muestra en la Figura 18, en el segmento IV, el segmento VIII y el segmento VII.

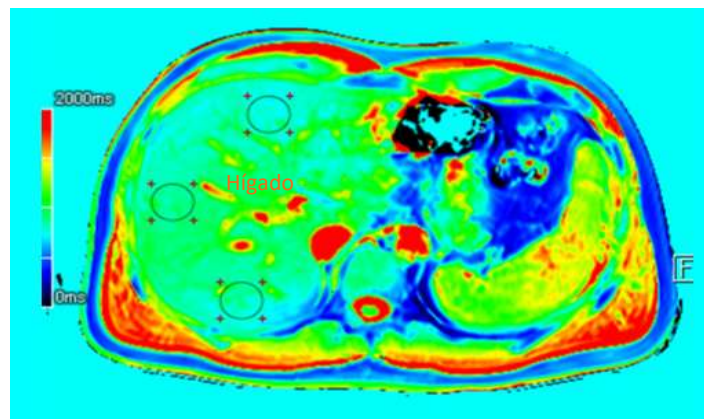


Figura 18. Regiones de interés en la fibrosis.

En el estudio de la esteatosis se realizan tres ROIs de aproximadamente 4 cm² en los segmentos hepáticos IV, VIII y VII, dos ROIs en los músculos paravertebrales izquierdo y derecho, un ROI en el bazo y un ROI en la grasa abdominal, visibles en la Figura 19. Las regiones hepáticas son las únicas realmente necesarias para cuantificar la esteatosis que se caracteriza por ser una enfermedad mayoritariamente difusa. La región del bazo se debe a que éste es un órgano de referencia en el que no se produce acumulación de grasa, mientras que las regiones del músculo y de la grasa son secundarias para la valoración de la esteatosis e independientes del hígado.

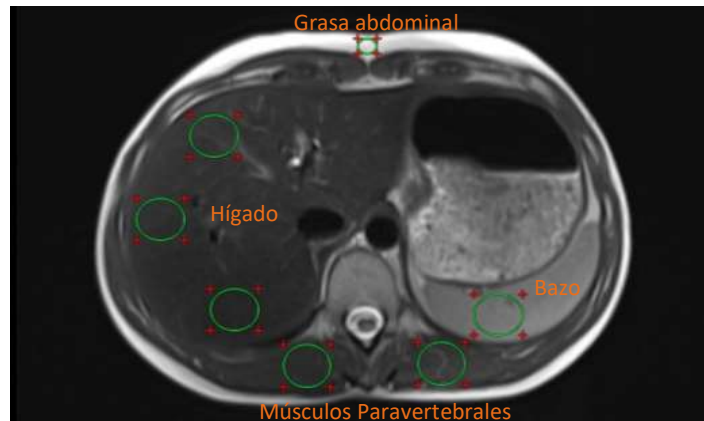


Figura 19. Regiones de interés en la esteatosis.

En la valoración de la sobrecarga de hierro se realizan tres ROIs en el hígado de 5 cm², dos ROIs en los músculos paravertebrales izquierdo y derecho de 3 cm², un ROI en el bazo de 5 cm² y un ROI de 7 cm² de ruido fuera del corte abdominal, como se aprecia en la Figura 20. En esta ocasión la referencia son los músculos paravertebrales en los que el hierro no se deposita, mientras que el bazo es un órgano que también puede ser estudiado para medir la sobrecarga de hierro esplénica y el ruido de fondo sirve como límite de intensidad de la señal con respecto al hígado en casos de sobrecargas de hierro severas.

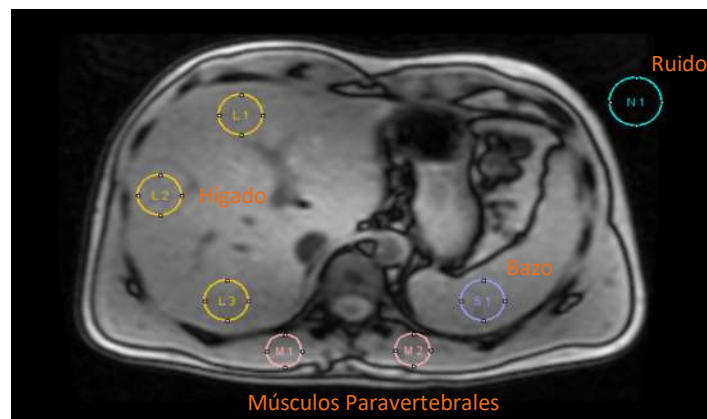


Figura 20. Regiones de interés en la sobrecarga de hierro.

6.2. Biomarcadores

6.2.1. Fibrosis

La idea de la simulación mediante los fantomas de albúmina nace del análisis de la fibrosis cardíaca en resonancia magnética mediante la administración de un agente de contraste intravenoso, típicamente gadolinio, que puede quedar ligado a proteínas como la albúmina plasmática o el colágeno. Las secuencias empleadas son mapas T1 en los que se detecta el cambio de tamaño del espacio extracelular donde el agente de contraste se concentra, como consecuencia de la variación en la producción de las proteínas de la matriz extracelular. (Taylor, Salerno, Dharmakumar y Jerosch-Herold, 2016).

Este conocimiento sobre la fibrosis cardiaca se extiende a la fibrosis hepática mediante el estudio de la relación entre los tiempos de relajación longitudinales y la concentración de proteínas en los fantasmas. En este caso la proteína objetivo es la albúmina humana que es una de las proteínas características de la fibrosis hepática ya que es sintetizada exclusivamente por el hígado.

Diversos estudios como el desarrollado por Carvalho y Machado (2018) declaran la importancia de la albúmina como predictor significativo que disminuye su producción y concentración en casos de fibrosis avanzada, reduciéndose el nivel de proteína entre el 60 % y el 80 %. Además de alterarse su capacidad de producción también se ven afectadas las propiedades de la proteína.

6.2.2. Esteatosis

La técnica de Dixon se basa en la diferencia entre el desplazamiento químico de los protones de la grasa (-CH₂ y -CH₃) y de los protones del agua (-OH) lo que permite conocer la proporción de los protones de la grasa en el hígado. Esto se produce al tener diferentes frecuencias de precesión, siendo la frecuencia de precesión del agua mayor que la frecuencia de precesión de la grasa.

La frecuencia de precesión (Ecuación 7) depende del campo magnético (B) que perciben los protones y éste a su vez depende, siguiendo la Ecuación 8, del campo magnético del imán (\vec{B}_0), del campo magnético del gradiente aplicado (\vec{B}_{GRAD}) y del campo magnético del entorno bioquímico de los núcleos (\vec{B}_{BIOQ}).

$$f_p = \frac{\gamma \cdot B}{2\pi} \quad (7)$$

$$\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_{GRAD} + \vec{B}_{BIOQ} \quad (8)$$

Con el pulso de excitación los vectores de magnetización transversales de los protones del agua y de la grasa se encuentran en la misma orientación, es decir, en fase. Tras la aplicación de dicho pulso, dichos vectores están desfasados, ya que el agua y la grasa tienen distintas frecuencias de precesión, llegando a encontrarse en fase opuesta o dicho de otro modo con una orientación de 180°, según se representa en la Figura 21.

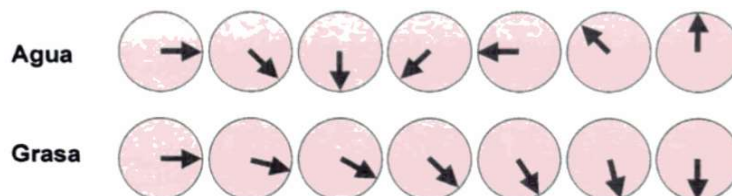


Figura 21. Frecuencia de precesión del agua y de la grasa. Recuperado de Moratal, D., Martí-Bonmatí, L., Vallés, A. (2005).

El análisis de esteatosis se realiza mediante la cuantificación de la señal que producen los protones de la grasa y los protones del agua y se efectúa trazando las tres regiones de interés

en el hígado, que permiten el cálculo del promedio de la intensidad de la señal del hígado en milisegundos para poder calcular la fracción de grasa hepática en % mediante la Ecuación 9 (Tang et al., 2013).

$$\text{Fracción de grasa \%} = \frac{\text{Señal}_{GRASA}}{\text{Señal}_{GRASA} + \text{Señal}_{AGUA}} \cdot 100 \quad (9)$$

Los diferentes grados de esteatosis se definen a partir de los valores obtenidos de la fracción de grasa, que se establecen siguiendo el criterio de Tang et al. (2013) en la Tabla 6.

Tabla 6.
Niveles de fracción de grasa en esteatosis.

Grados de esteatosis	Fracción de grasa (%)
Sin esteatosis	≤ 6,4
Esteatosis leve	6,4 - 17,4
Esteatosis moderada	17,4 - 22,1
Esteatosis grave	> 22,1

Nota. Recuperado de Tang et al. (2013).

Asimismo, la señal del bazo en comparación con la señal del hígado en la imagen de sólo grasa es estudiada para valorar la presencia de grasa si la señal del hígado supera a la del bazo al tratarse de un órgano que como ya se ha mencionado con anterioridad no presenta acumulación de grasa.

6.2.3. Sobrecarga de Hierro

Los iones de hierro almacenados en el hígado influyen en la señal de resonancia magnética al tratarse de sustancias paramagnéticas, provocando una disminución de la señal de T2*. Este fenómeno ha permitido el diagnóstico con precisión de la sobrecarga de hierro (Henninger et al., 2012).

La concentración de hierro (CHH) se calcula a partir de la estimación de T2* (CHH_{T2*}) o con el método SIR (Signal Intensity Ratio) y se mide en μmolFe/g en peso de hígado seco debido a la correlación establecida con la biopsia hepática.

El método SIR se define en la Ecuación 10 mediante los ROIs trazados en el hígado y los músculos como se ha mostrado en la Figura 20. La finalidad es conocer el ratio entre la señal del hígado en el que puede haber hierro depositado, frente a la señal de referencia de los músculos paravertebrales en la imagen en fase en la que hay una disminución de la señal del hígado por la presencia de hierro. De esta forma se puede valorar la presencia de hierro en el hígado si la señal de éste disminuye con respecto a la señal de los músculos paravertebrales. (Alústiza Echeverría, Castiella, y Emparanza, 2012).

$$SIR = \frac{\text{Señal}_{Higado}}{\text{Señal}_{Músculos Paravertebrales}} \quad (10)$$

La estimación básica de T2* en milisegundos se basa en la relajación de $\vec{M}_{x,y}$ (Ecuación 2) mediante el ajuste exponencial de la intensidad de la señal del hígado, a lo largo de los diferentes TE que componen la secuencia siguiendo la Ecuación 11. En esta expresión las dos variables conocidas tras la selección de las regiones de interés son los TE (variable x) y la señal del hígado (variable y) (d'Assignies et al., 2018).

$$Señal_{Hígado} = Señal_{Hígado}(0) \cdot e^{-\left(\frac{TE}{T2^*}\right)} + Offset \quad (11)$$

En su estudio Gandon et al. (2004) definió cinco secuencias de resonancia magnética con el mismo TE, diferentes TR y α° para un equipo de resonancia de 1,5T. El objetivo de este estudio es establecer una relación independiente de las secuencias en un grupo de pacientes entre las concentraciones de hierro obtenidas con biopsia hepática (CHH_b) y los resultados de T2* extraídos mediante resonancia magnética.

La correlación establecida a partir de los resultados que obtuvo Gandon et al. (2004) en 1,5T se establece en 3T con la Ecuación 12 para el cálculo de la CHH_{T2*}, tras la obtención con la Ecuación 11 de la estimación de T2*. Esto es posible porque la estimación de T2* en 1,5T es aproximadamente el doble que en 3T (d'Assignies et al., 2018).

$$CHH_{T2^*}(\mu mol/g) = 0,314 \cdot R2^* - 0,96 \quad (12)$$

con $R2^* = \frac{1000}{T2^*}$

Análogamente se aplica la Ecuación 12 para estimar el valor de T2* de la señal de los músculos paravertebrales y del bazo. La finalidad de esta última es poder calcular la sobrecarga esplénica con el mismo procedimiento que el hígado, pero en esta ocasión no se ha verificado con ningún ensayo bioquímico la validez de los resultados.

Los diferentes niveles de hierro en $\mu molFe/g$ de peso de hígado seco que determinan los niveles de sobrecarga de hierro hepática se recogen en la Tabla 7.

Tabla 7.
Niveles de hierro en sobrecarga de hierro.

Nivel de sobrecarga de hierro	$\mu molFe/g$
Sobrecarga de hierro normal	< 36
Sobrecarga de hierro moderada	36 - 80
Sobrecarga de hierro severa	> 80

Nota. Recuperado de Gandon et al. (2004).

6.3. Protocolo de Adquisición

6.3.1. Secuencias de Fantomas de Albúmina

Después de la preparación de los fantomas estos fueron introducidos en el equipo de resonancia magnética junto con una bobina de superficie como se presenta en la Figura 22 y a una temperatura ambiente de la sala de 17°C.



Figura 22. Resonancia de los fantasmas de albúmina.

Para la obtención de los mapas T1 se ejecuta primero la secuencia *B1Map_for_T1mapping* seguida de la secuencia *T1_Images_B1corr* (Figura 26). Esta última es una reconstrucción de la anterior ya que corrige las heterogeneidades del campo magnético obteniendo una mejor homogeneidad espacial (Siemens Healthineers, 2020). Adicionalmente se obtuvo el plano coronal de los fantasmas en escala de colores de 1500 ms a 4000 ms (Figura 27).

Los datos principales de estas dos secuencias tanto para los fantasmas de albúmina como para la fibrosis se exponen en la Tabla 8.

Tabla 8.
Datos de las secuencias de los fantasmas de albúmina y de la fibrosis.

Nombre de la secuencia	Parámetros		
<i>B1Map_for_T1mapping</i>	TR = 5050 ms	TE = 1,8 ms	$\alpha^\circ = 8^\circ$
<i>T1_Images_B1corr</i>	TR = 5,0 ms	TE = 2,3 ms	$\alpha^\circ = 3^\circ$

6.3.2. Secuencias de Fibrosis

La detección de fibrosis en resonancia magnética se ha estado realizando sobre IRM mediante secuencias de difusión. Sin embargo, los equipos de resonancia magnética actuales ejecutan mapas T1 en los que cada píxel tiene asociado su tiempo de relajación longitudinal.

La detección de fibrosis hepática en resonancia magnética se realiza, al igual que los fantasmas de albúmina, con las secuencias consecutivas *B1Map_for_T1mapping* y *T1_Images_B1corr* detalladas previamente en la Tabla 7, para la obtención de los mapas T1. El análisis de la fibrosis mediante los mapas T1 puede ser por medio de los mapas en escala de colores o definiendo varias regiones de interés con el fin de medir el tiempo de relajación en una zona concreta.

6.3.3. Secuencia de Esteatosis

La técnica Dixon se emplea junto con la técnica VIBE (Volume Interpolated Breath-hold Examination) en la secuencia GRE potenciada en T1 para visualizar la hiperintensidad de la grasa al tener el T1 corto y la hipointensidad de los líquidos como el agua.

La disposición diferente de los protones de la grasa y del agua debido a la frecuencia de precesión permite que se puedan obtener imágenes en fase, imágenes en oposición de fase, imágenes de sólo grasa e imágenes de sólo agua con la siguiente distribución:

- Imagen en fase: protones de agua + protones de grasa.
- Imagen en oposición de fase: |protones de agua – protones de grasa|.
- Imagen de sólo grasa: imagen en fase – imagen en oposición de fase.
- Imagen de sólo agua: imagen en fase + imagen en oposición de fase.

Las imágenes empleadas para la obtención de la fracción de grasa son las imágenes de sólo grasa y las imágenes de sólo agua ya que permiten la cuantificación de los protones ligados a la grasa y al agua por separado. Las características principales de esta secuencia se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9.
Datos principales de la secuencia de esteatosis.

Nombre de la secuencia	Parámetros
<i>T1_VIBE_Dixon</i>	TR = 4 ms TE = 1,3 ms $\alpha^\circ = 9^\circ$

6.3.4. Secuencia de Sobrecarga de Hierro

La secuencia de sobrecarga de hierro al igual que el resto es una secuencia GRE sensible a las heterogeneidades del campo magnético y a la susceptibilidad magnética del hierro.

En esta secuencia se obtienen imágenes potenciadas en T1 en oposición de fase e imágenes en fase en la que la atenuación del hígado se debe a la presencia de hierro. Además, se emplean múltiples ecos ya que al aumentar el TE se acentúa el depósito de hierro que queda evidenciado en el estudio de T2*. La imagen en oposición de fase se da en el primer TE que suele ser en 1,2 ms y en los siguientes TE distanciados 2,4 ms y las imágenes en fase se dan en los TE múltiplos de 2,4 ms.

La secuencia y parámetros principales de la Tabla 10 son los empleados para la obtención de esta secuencia.

Tabla 10.
Datos principales de la secuencia de la sobrecarga de hierro.

Nombre de la secuencia	Parámetros
<i>T1_Multi-echo</i>	TR = 120 ms TE = 1,2 ms $\alpha^\circ = 20^\circ$

6.3.5. Implementación en la Práctica Clínica

Para la obtención de la señal en el equipo de resonancia se emplean bobinas de radiofrecuencia como la bobina de cuerpo entero ubicada en el interior del túnel del equipo representada junto con la bobina de gradientes y el imán en la Figura 23, y las bobinas de superficie

que se ubican en la zona anterior y posterior del paciente. Estas bobinas de radiofrecuencia crean un campo magnético (B_1) perpendicular a B_0 que permite la inclinación de \vec{M} en el plano transversal. La bobina de cuerpo entero denominada por Siemens como *Body* actúa como antena de transmisión del pulso de radiofrecuencia en todas las secuencias y como antena de recepción del pulso de radiofrecuencia sólo en la secuencia de sobrecarga de hierro. En el resto de secuencias las antenas receptoras son las bobinas de radiofrecuencia que se disponen en la superficie del cuerpo del paciente.



Figura 23. Representación externa e interna del equipo de resonancia. Recuperado de Siemens Healthineers (2020).

Las bobinas de superficie receptoras empleadas son la bobina de cuerpo y la bobina de columna denominadas por Siemens como *Body_30* y *Spine_32_RS*. La bobina *Body_60* que aparece en la Figura 24 está formada por dos bobinas *Body_30* de las que sólo se ha empleado la bobina anterior, combinada con la bobina de columna que aparece en la Figura 25 que se encuentra en la propia camilla. Estas bobinas destacan por tener 30 y 32 pre-amplificadores con longitud de 46 cm y 120 cm, respectivamente.



Figura 24. Bobina *Body_60*. Recuperado de Siemens Healthineers (2020).



Figura 25. Bobina *Spine_32_RS*. Recuperado de Siemens Healthineers (2020).

La realización del examen de resonancia con el protocolo de adquisición definido se lleva a cabo con el paciente tumbado en la camilla con los brazos hacia arriba por encima de la cabeza para evitar interferencias como el aliasing y en la posición pies primero-supino es decir, con la cabeza boca arriba y con los pies frente al equipo siendo estos los primeros que ingresan en el túnel de resonancia que tiene un diámetro de 70 cm. Seguidamente el enfermero conecta la bobina de superficie *Body_30* y el técnico de resonancia se comunica con el paciente desde la sala de control para indicarle el momento de realizar la apnea.

6.3.6. **Parámetros del Protocolo de Adquisición**

El protocolo que se ha definido para la adquisición de hígado en resonancia magnética consta de 4 secuencias denominadas con los nombres que utiliza Siemens. Los detalles del protocolo de adquisición se muestran en la Tabla 11. En las secuencias definidas no se ha utilizado

ningún agente de contraste y todas ellas se han realizado en apnea, que puede ser tanto inspiratoria como espiratoria, debido a la separación que se produce entre el pulmón y el hígado sobre todo en la inspiración.

Tabla 11.
Parámetros del protocolo de adquisición.

	<i>B1Map_for_T1 mapping</i>	<i>T1_Images_B1corr</i>	<i>T1_VIBE_Dixon</i>	<i>T1_Multi-echo</i>
Secuencia	GRE	GRE	GRE	GRE
TR (ms)	5050	5,0	4,0	120
TE (ms)	1,8	2,3	1,3	1,2
Longitud del tren de eco	1	1	2	12
Fase	Derecha-Izquierda	Derecha-Izquierda	Derecha-Izquierda	Anterior-Posterior
Matriz	64x52	224x135	320x195	128x128
Grosor del corte (mm)	8	4	3	7
Ángulo de inclinación (°)	8	3	9	20
Ancho de banda (Hz/pixel)	491	302	1042	1184
Bobina emisora	Body	Body	Body	Body
Bobina receptora	Spine 32_RS ó Body_30	Spine 32_RS ó Body_30	Body_30	Body
Plano	Axial (Coronal)	Axial	Axial	Axial
Tiempo de adquisición aproximado (segundos)	10	10	14	15

7. RESULTADOS

7.1. Fantomas de Albúmina

El estudio de la correlación de los valores de los tiempos de relajación longitudinales en función de las diferentes concentraciones de albúmina se realiza, como ya se ha comentado anteriormente, con los mapas T1. Para la obtención de los valores de T1 se establece una escala de valores de 1500 ms a 4000 ms que se corresponden con la escala de colores de amarillo a rojo como se puede ver en la Figura 26.

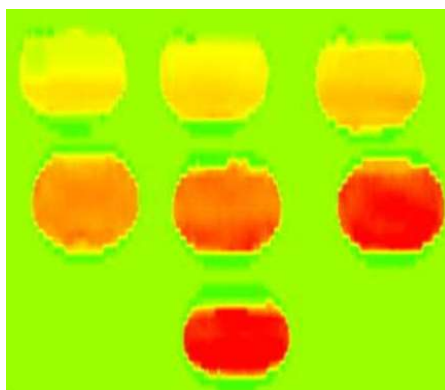


Figura 26. Secuencia *T1_Images_B1corr coronal* de los fantomas de albúmina en escala de colores.

Seguidamente sobre el plano central de cada fantoma se ha seleccionado un ROI de 1 cm² aproximadamente para obtener el valor promedio de T1 en milisegundos de todos los fantomas, como aparece en la Figura 27 para los fantomas 4, 5 y 6. Cabe recordar que los fantomas están colocados de mayor a menor concentración de albúmina de izquierda a derecha.

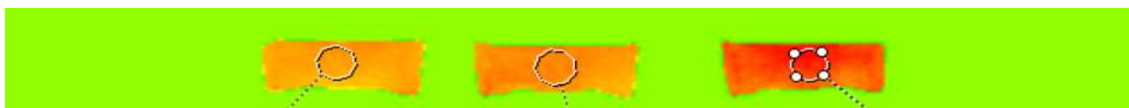


Figura 27. Regiones de interés en la secuencia de *T1_Images_B1corr axial* de los fantomas de albúmina 4, 5 y 6.

Una vez que se han trazado las regiones de interés en cada fantoma se obtienen los tiempos de relajación T1 mostrados en la Tabla 12.

Tabla 12.
Valores de T1 en los diferentes fantomas de albúmina.

Fantoma	Albúmina humana (ml)	Suero fisiológico (ml)	Concentración de albúmina (%)	T1 (ms)
1	25	0	20	1764
2	25	5	16,7	1830
3	20	10	13,3	1954
4	15	15	10	2575
5	10	20	6,7	2804
6	5	25	3,3	3658
7	0	30	0	3975
Total	100	105		

La representación gráfica en el eje y de los valores de T1 en milisegundos en función del eje x que son las diferentes concentraciones de albúmina en % se obtiene en la Figura 28. Además, se muestra una línea de tendencia lineal con su respectiva ecuación y un coeficiente de correlación R de valor -0.9346 que hace referencia a la correlación inversa que existe entre los valores de T1 y la concentración de albúmina. Esto significa que a mayor concentración de albúmina menor es el tiempo de relajación T1.

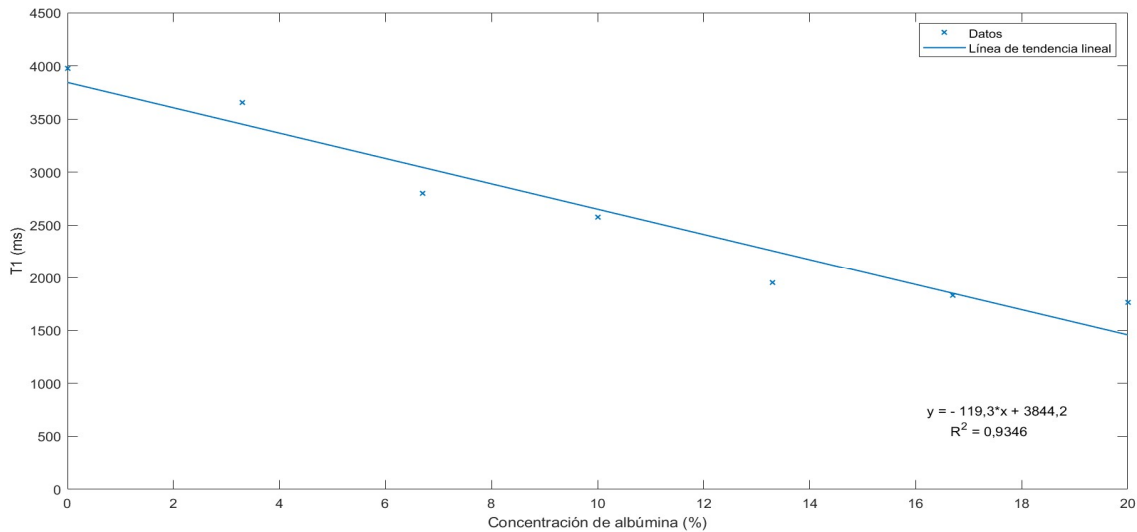


Figura 28. Relación entre los valores de T1 (ms) y la concentración de albúmina (%) de los fantomas.

Este resultado es el esperado ya que la albúmina humana es una macroproteína que absorbe muy bien la energía por lo que los valores de T1 se acortan. Por lo que cuanto mayor concentración de albúmina hay en el fantoma su comportamiento en la relajación longitudinal tiende a ser como el de un tejido, mientras que cuanto menor es la concentración de albúmina el T1 es similar al de las sustancias acuosas.

7.2. Fibrosis

La presencia de fibrosis hepática se ha evaluado comparando los valores obtenidos de los mapas T1 en milisegundos de un paciente de control que se muestra en la Figura 29 con otro paciente con indicios previos de fibrosis en la Figura 30.

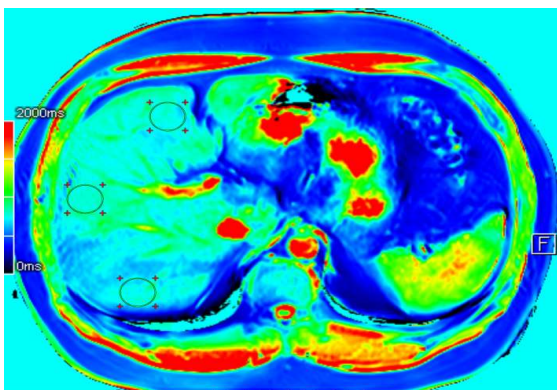


Figura 29. Mapa T1 en un paciente de control.

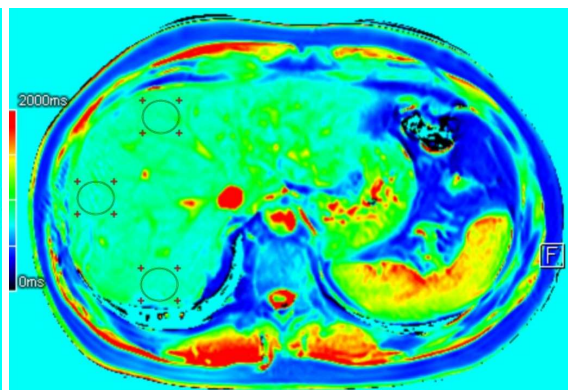


Figura 30. Mapa T1 en un paciente con fibrosis.

Los tiempos de relajación del hígado se pueden analizar visualmente mediante la escala de colores que establece un rango de valores de 0 ms a 2000 ms. Adicionalmente se extraen los valores de T1 de las diferentes regiones de interés cuyos resultados se muestran en la Tabla 13 para ambos casos.

Tabla 13.
Valores de T1 en un paciente de control y en un paciente con fibrosis.

Mapa T1 (ms)	Paciente de control	Paciente con fibrosis
Hígado	746,07	817,36
	776,33	849,98
	740,68	806,79

7.3. Esteatosis

7.3.1. Sin Esteatosis

El análisis de las regiones de interés en la imagen de sólo grasa e imagen de sólo agua se muestra en la Figura 31.

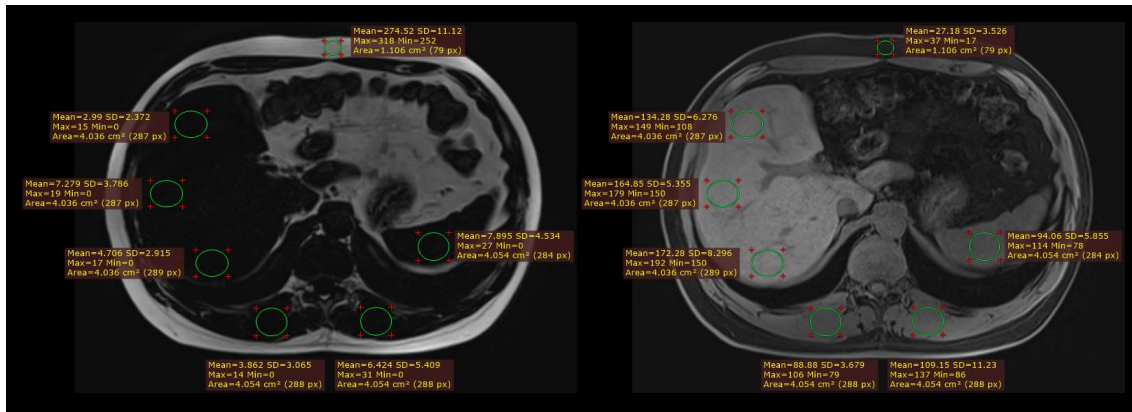


Figura 31. Imagen de sólo grasa y de sólo agua en ausencia de esteatosis.

La media de la intensidad de cada región de interés se presenta en la Tabla 14.

Tabla 14.
Intensidad de la señal en ausencia de esteatosis.

Intensidad de la señal	Imagen de grasa	Imagen de agua
Hígado	2,99 ± 2,37	134,28 ± 6,28
	7,28 ± 3,79	164,85 ± 5,36
	4,71 ± 2,92	172,28 ± 8,30
Media	4,99 ± 3,02	157,14 ± 6,64
Músculos paravertebrales	3,86 ± 3,07	88,88 ± 3,68
	6,42 ± 5,41	109,15 ± 11,23
	Media	5,14 ± 8,47
Bazo	7,90 ± 4,53	94,06 ± 5,86
Grasa abdominal	274,52 ± 11,12	27,18 ± 3,53
Fracción de grasa = 3,10 %		

7.3.2. Esteatosis Leve

Las diferentes regiones de interés definidas se presentan en la Figura 32 en la imagen de sólo grasa y en la imagen de sólo agua.

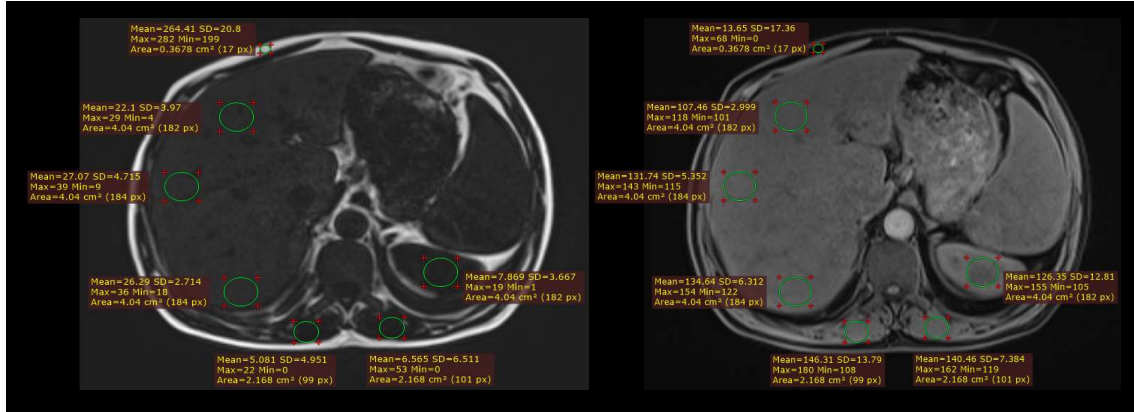


Figura 32. Imagen de sólo grasa y de sólo agua en esteatosis leve.

Las intensidades de señal en cada una de ellas han obtenido como resultados los que se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15.
Intensidad de la señal en esteatosis leve.

Intensidad de la señal	Imagen de grasa	Imagen de agua
Hígado	22,10 ± 3,97	107,46 ± 3,00
	27,07 ± 4,72	131,74 ± 5,35
	26,29 ± 2,71	134,64 ± 6,31
	Media 25,15 ± 3,80	124,61 ± 4,89
Músculos paravertebrales	5,08 ± 4,95	146,31 ± 13,79
	6,57 ± 6,51	140,46 ± 7,38
	Media 5,82 ± 5,73	143,39 ± 10,59
Bazo	7,87 ± 3,67	126,35 ± 12,81
Grasa abdominal	246,41 ± 20,80	35,65 ± 17,36
Fracción de grasa = 16,80 %		

7.3.3. Esteatosis Moderada

Las regiones de interés en la Figura 33 han sido trazadas evitando los diferentes artefactos entre los que se encuentra el ligamento falciforme del hígado.

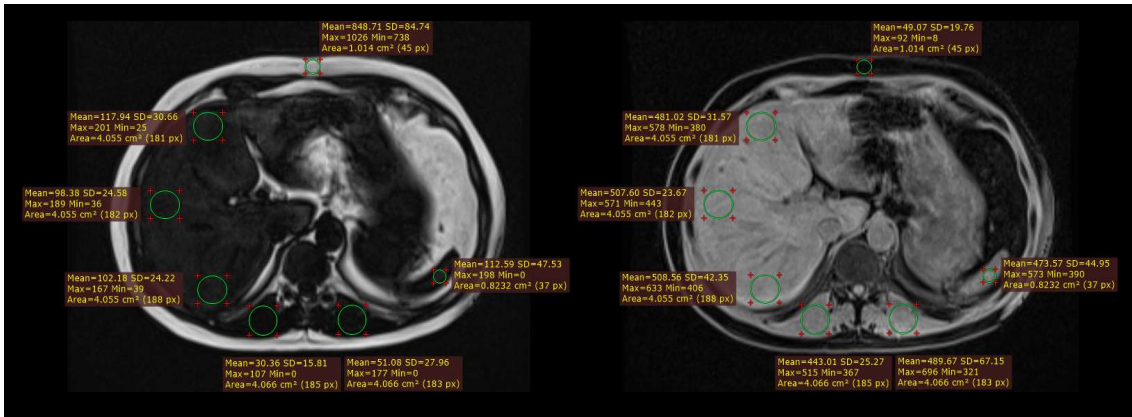


Figura 33. Imagen de sólo grasa y de sólo agua en esteatosis moderada.

Los resultados de las diversas intensidades de la señal se exponen en la Tabla 16.

Tabla 16.
Intensidad de la señal en esteatosis moderada.

Intensidad de la señal	Imagen de grasa	Imagen de agua
Hígado	117,94 ± 30,66	481,02 ± 31,57
	98,38 ± 24,58	507,60 ± 23,67
	102,18 ± 24,22	508,56 ± 42,35
	Media 106,17 ± 24,49	499,06 ± 32,53
Músculos paravertebrales	30,36 ± 15,81	443,01 ± 25,27
	51,08 ± 27,96	489,67 ± 67,15
	Media 40,72 ± 21,89	466,34 ± 92,42
Bazo	112,59 ± 47,53	473,57 ± 44,95
Grasa abdominal	848,71 ± 84,74	49,07 ± 19,76
Fracción de grasa = 17,50 %		

7.3.4. Esteatosis Grave

La delimitación de las regiones de interés en el hígado en los diferentes segmentos no llega a estar influenciada por la presencia del ligamento falciforme en la imagen de sólo grasa y en la imagen de sólo agua de la Figura 34.

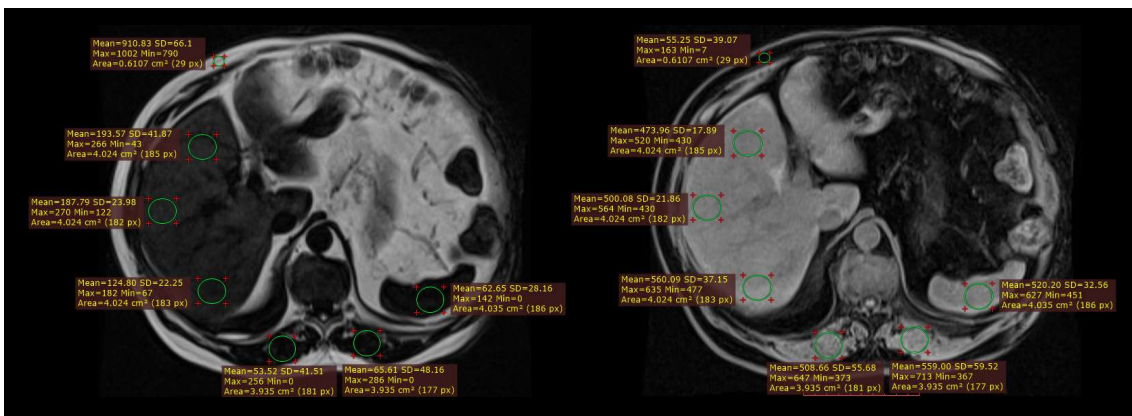


Figura 34. Imagen de sólo grasa y de sólo agua en esteatosis grave.

Tanto para la imagen de grasa como para la imagen de agua las intensidades obtenidas en los diferentes órganos y en la grasa abdominal se recopilan en la Tabla 17.

Tabla 17.
Intensidad de la señal en esteatosis grave.

Intensidad de la señal	Imagen de grasa	Imagen de agua
Hígado	193,57 ± 41,87	473,96 ± 17,89
	187,79 ± 23,98	500,08 ± 21,86
	124,80 ± 22,25	560,09 ± 37,15
	Media 168,72 ± 29,37	511,38 ± 25,64
Músculos paravertebrales	53,52 ± 41,51	508,66 ± 55,68
	65,61 ± 48,16	559,00 ± 59,52
	Media 59,57 ± 44,84	533,93 ± 57,60
Bazo	62,65 ± 28,16	520,20 ± 32,56
Grasa abdominal	910,83 ± 66,10	55,25 ± 39,07
Fracción de grasa = 24,80 %		

7.4. Sobrecarga de Hierro

7.4.1. Ausencia de Sobrecarga de Hierro

El análisis de la sobrecarga de hierro se ha realizado sobre doce ecos visibles en la Figura 35 en imágenes en fase y en imágenes en oposición de fase con un TE inicial de 1,2 ms.

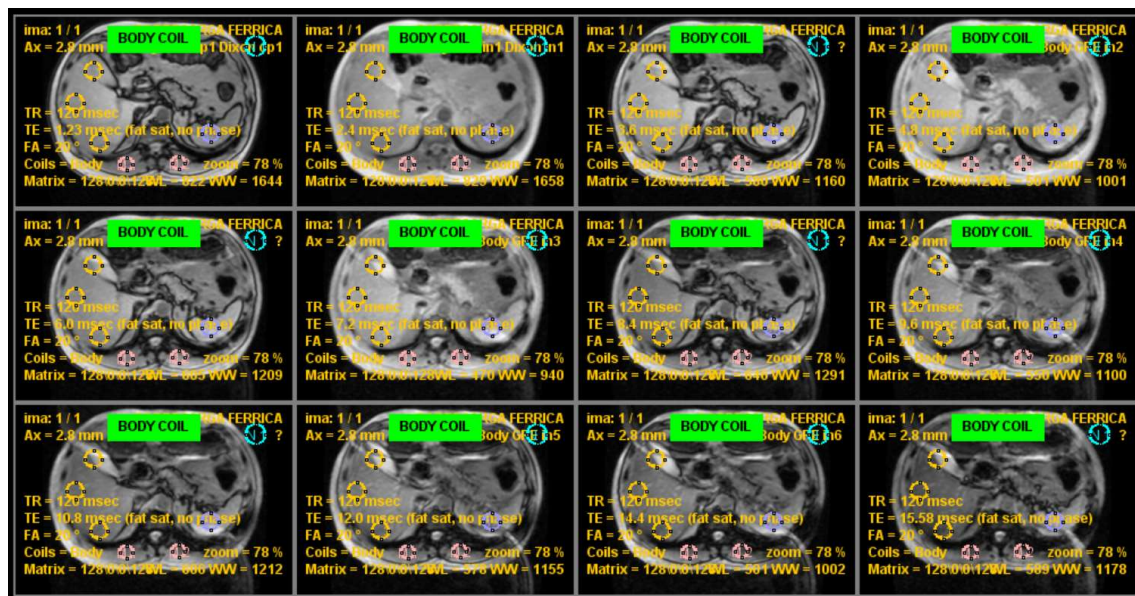


Figura 35. Cuadrícula de IRM en ausencia de sobrecarga de hierro.

Las intensidades de la señal de los diferentes órganos, músculos y ruido de fondo para cada TE se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18.
Intensidad de la señal en ausencia de sobrecarga de hierro.

TE (ms)	Intensidad de la señal			Ruido medio
	Hígado	Músculo	Bazo	
1,2	897,1	722,5	822,1	
2,4	893,1	736,1	803,7	
3,6	733,2	646,7	771,3	
4,8	680,6	621,4	684,5	
6,0	672,6	619,3	827,6	
7,2	623,0	538,7	661,6	28,6
8,4	616,9	576,6	770,2	
9,6	602,7	494,0	657,8	
10,8	562,7	480,5	749,5	
12,0	560,5	438,4	550,2	
14,4	452,9	319,7	542,3	
15,6	440,4	328,5	703,2	

Gráficamente se muestra en la Figura 36 las intensidades de la señal y el ajuste exponencial en el hígado, los músculos paravertebrales y el bazo para obtener la estimación de T2*.

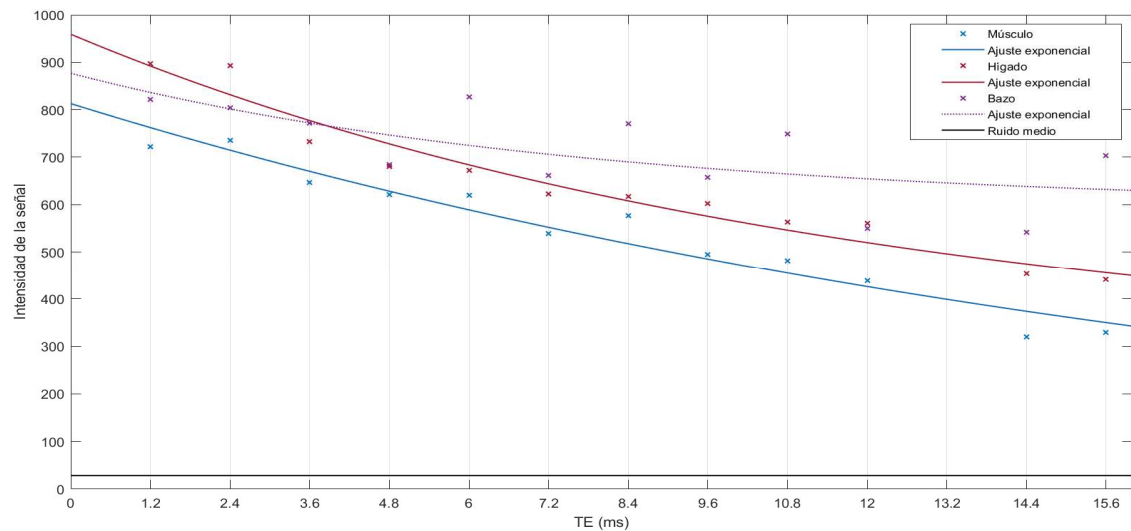


Figura 36. Estimación de T2* en ausencia de sobrecarga de hierro.

La estimación de T2* junto con la concentración de hierro hepática y esplénica y el método SIR se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19.
Resultados en ausencia de sobrecarga de hierro.

Hígado	T2* = 11,6 ms CHH _{T2*} = 27 μmol/g	SIR oscila entre 1,1 y 1,3
Bazo	T2* = 7,8 ms CHH _{T2*} = 40 μmol/g	SIR aumenta de 1,1 a 2,1

7.4.2. Sobrecarga de Hierro Ligera

Los doce ecos de la secuencia multicoros formada por imágenes en oposición de fase y en fase se muestran en la Figura 37 con un TE inicial de 1,2 ms.

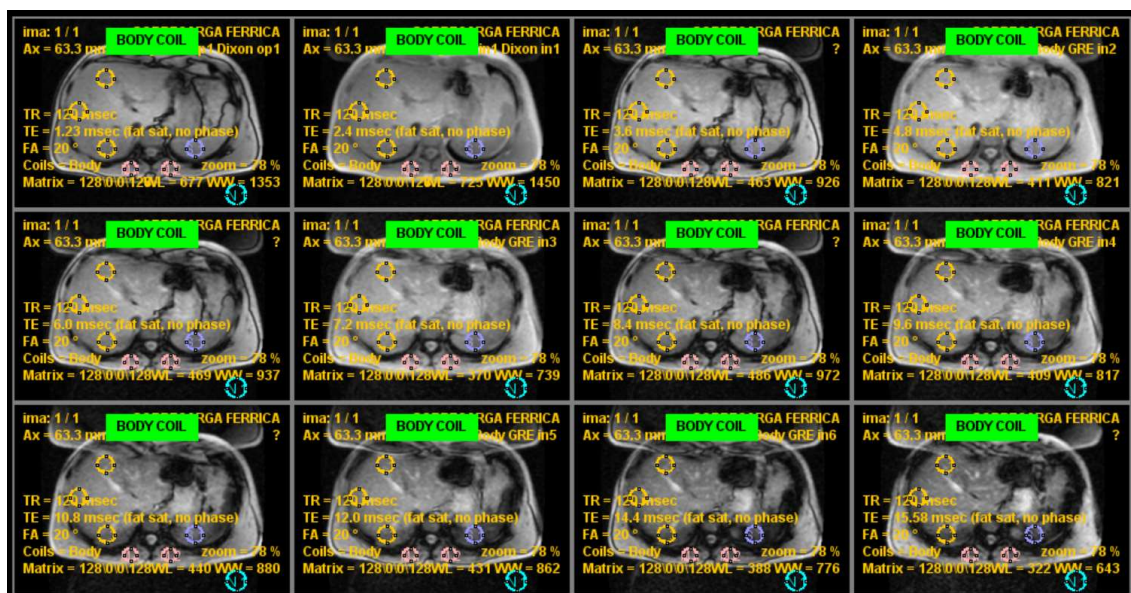


Figura 37. Cuadrícula de IRM en sobrecarga de hierro ligera.

Las intensidades obtenidas a partir de las regiones seleccionadas anteriormente en los diferentes órganos, músculos y ruido de fondo son los de la Tabla 20.

Tabla 20.
Intensidad de la señal en sobrecarga de hierro ligera.

TE (ms)	Intensidades de la señal			
	Hígado	Músculo	Bazo	Ruido medio
1,2	617,3	584,8	608,5	
2,4	642,8	601,3	620,6	
3,6	550,4	528,6	530,9	
4,8	528,6	506,9	463,0	
6,0	502,4	474,4	400,0	
7,2	422,6	393,8	316,8	
8,4	466,9	460,3	332,2	35,8
9,6	466,3	457,4	290,4	
10,8	374,3	417,6	248,4	
12,0	384,0	428,0	219,7	
14,4	304,2	380,0	150,5	
15,6	244,4	325,9	117,5	

La representación de dichas intensidades con sus respectivos ajustes exponenciales da como resultado la Figura 38.

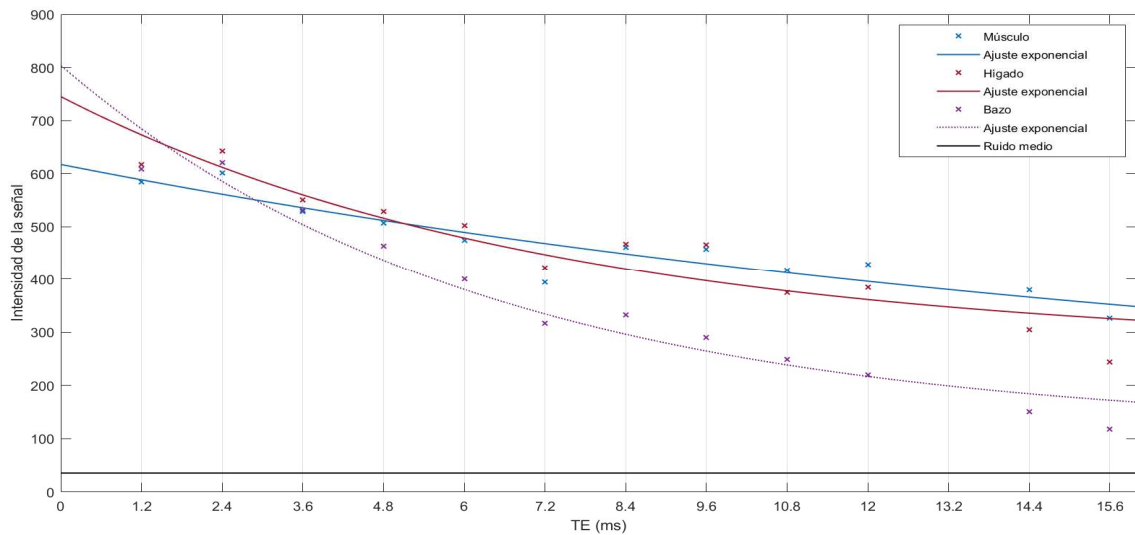


Figura 38. Estimación de T2* en sobrecarga de hierro ligera.

La concentración de hierro hepática y esplénica con sus respectivos métodos se exponen en la Tabla 21.

Tabla 21. Resultados en sobrecarga de hierro ligera.

Hígado	T2* = 7,3 ms CHH _{T2*} = 43 μmol/g	SIR decrece de 1,1 a 0,7
Bazo	T2* = 6,3 ms CHH _{T2*} = 50 μmol/g	SIR decrece de 1,0 a 0,4

7.4.3. Sobrecarga de Hierro Moderada

Los diez ecos obtenidos con un TE inicial de 2,4 ms en la Figura 39 son sobre los que se trazan las respectivas regiones de interés.

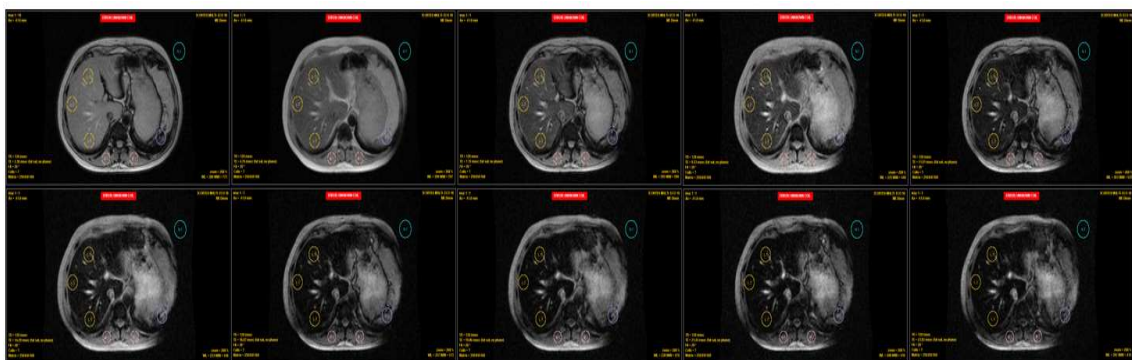


Figura 39. Cuadrícula de IRM en sobrecarga de hierro moderada.

Las intensidades de la señal tras el trazado de las regiones de interés alcanzan los siguientes valores de la Tabla 22.

Tabla 22.
Intensidad de la señal en sobrecarga de hierro moderada.

TE (ms)	Intensidad de la señal			
	Hígado	Músculo	Bazo	Ruido medio
2,4	310,4	319,8	138,3	
4,8	225,7	318,9	336,0	
7,2	156,2	267,8	120,6	
9,6	107,4	250,1	186,0	
12,0	78,0	209,6	114,6	
14,4	50,7	192,9	144,1	14,9
16,8	36,6	151,8	120,3	
19,2	28,5	137,0	121,4	
21,6	25,1	106,2	99,3	
24,0	22,5	92,0	96,2	

La representación gráfica de la Figura 40 se realiza a partir del estudio de las intensidades anteriores.

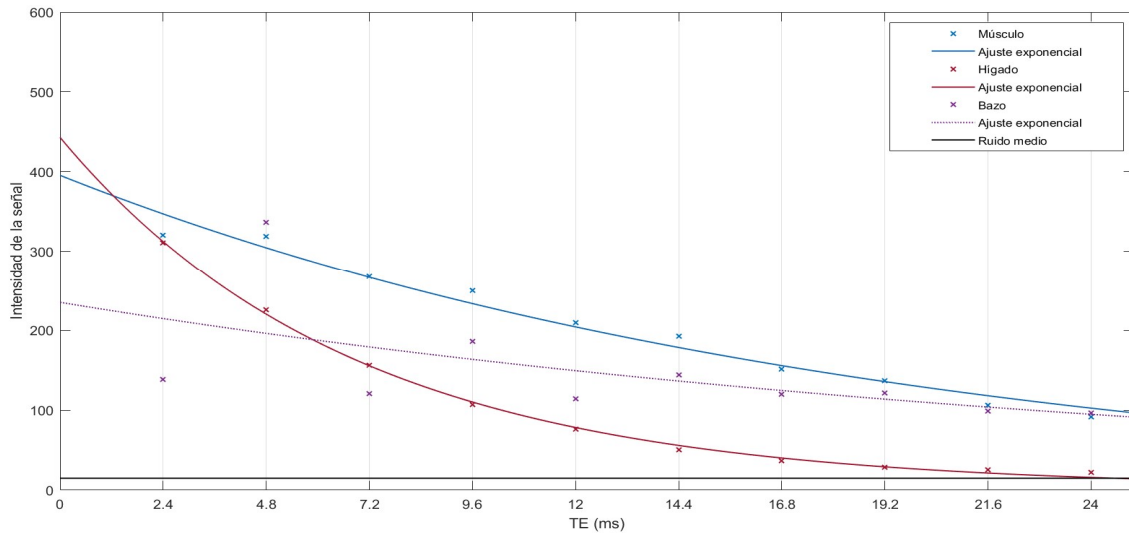


Figura 40. Estimación de T2* en sobrecarga de hierro moderada.

A continuación, se exponen en la Tabla 23 los resultados obtenidos con el ajuste exponencial y el método SIR para el cálculo de la concentración de hierro.

Tabla 23.
Resultados en sobrecarga de hierro moderada.

Hígado	T2* = 6,8 ms CHH _{T2*} = 80 μmol/g	SIR decrece de 0,7 a 0,2
Bazo	T2* = 26,7 ms CHH _{T2*} = 15 μmol/g	SIR decrece de 1,1 a 0,9

7.4.4. Sobrecarga de Hierro Severa

La selección de las regiones de interés se ha extendido a los doce ecos que componen esta secuencia como se refleja en la Figura 41.

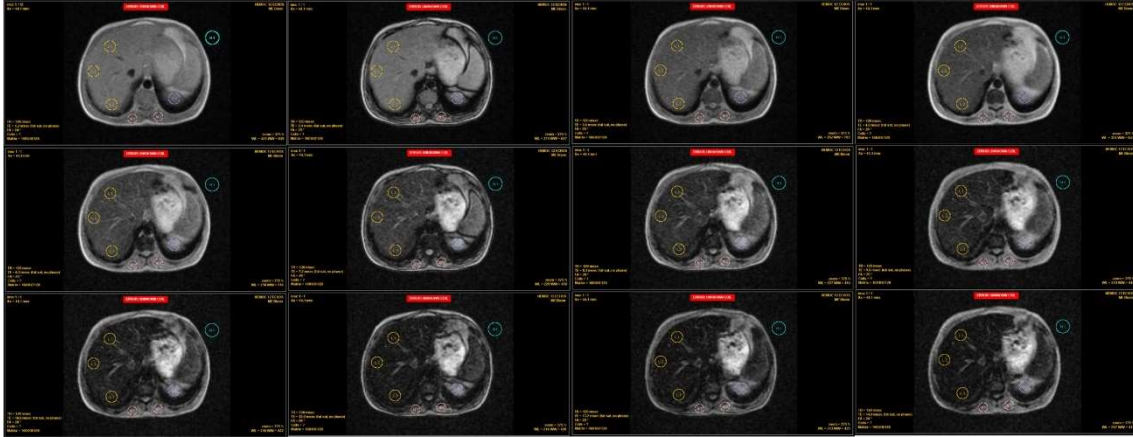


Figura 41. Cuadrícula de IRM en sobrecarga de hierro severa.

Los valores obtenidos en relación a la intensidad de señal se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24.
Intensidad de la señal en sobrecarga de hierro severa.

TE (ms)	Intensidad de la señal			
	Hígado	Músculo	Bazo	Ruido medio
1,2	345,3	289,1	296,8	
2,4	264,5	203,4	273,2	
3,6	219,4	241,4	275,9	
4,8	173,8	272,6	286,3	
6,0	137,7	226,3	264,5	
7,2	105,4	168,4	253,6	
8,4	87,5	184,9	261,2	29,6
9,6	69,9	191,1	241,9	
10,8	54,9	163,1	216,7	
12,0	47,5	132,3	214,4	
13,2	41,8	142,8	205,3	
14,4	36,6	146,3	191,8	

La representación gráfica de dichas señales con sus respectivas estimaciones de T2* se presenta en la Figura 42.

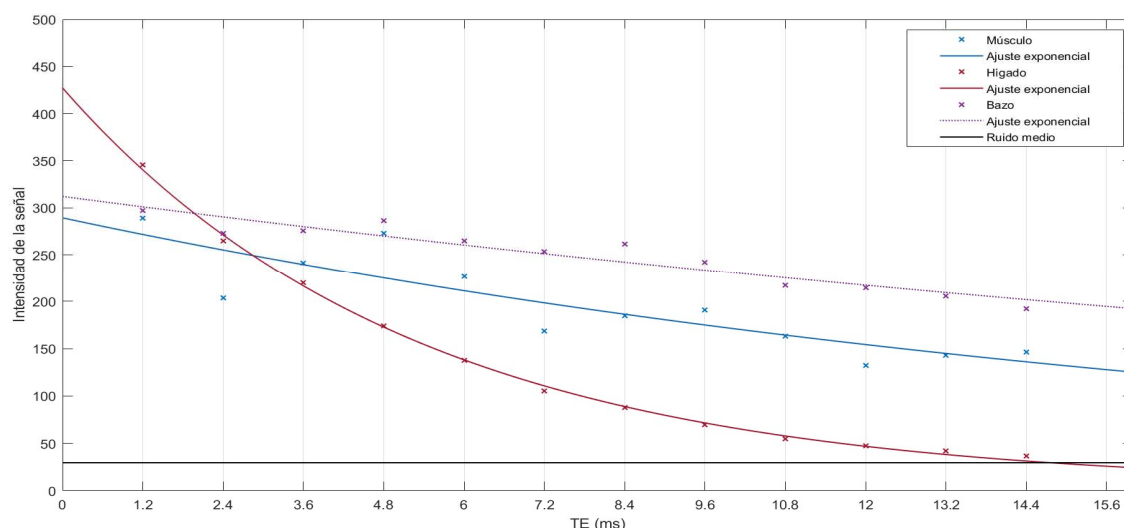


Figura 42. Estimación de $T2^*$ en sobrecarga de hierro severa.

El último nivel de sobrecarga de hierro se ha obtenido a partir de la siguiente estimación de $T2^*$ y del método SIR que aparecen en la Tabla 25.

Tabla 25.
Resultados en sobrecarga de hierro severa.

Hígado	$T2^* = 5,2 \text{ ms}$ $CHH_{T2^*} = 106 \mu\text{mol/g}$	SIR decrece de 1,3 a 0,3
Bazo	$T2^* = 33,4 \text{ ms}$ $CHH_{T2^*} = 11 \mu\text{mol/g}$	SIR oscila entre 1,3 y 1,6

8. DISCUSIÓN

8.1. Fibrosis

La evaluación de la fibrosis hepática se ha realizado en un paciente de control y en un paciente con indicios de fibrosis. La diferencia entre los valores de $T1$ que aparecen en la Tabla 26 se produce entre las tres regiones de interés del hígado, aunque es extensible este incremento prácticamente a lo largo de todo el hígado como se puede observar en el mapa $T1$ (Figura 30). El tamaño muestral de pacientes con indicios de fibrosis impide que se puedan establecer unos umbrales que puedan esclarecer el estadio de fibrosis en el que se encuentra este paciente.

Tabla 26.
Resultados de fibrosis.

	Mapa $T1$ (ms)			
Sujeto 1	746,07	778,33	740,68	Paciente de control
Sujeto 2	817,36	849,98	806,79	Paciente con fibrosis

La valoración de estos mapas $T1$ para el análisis de la fibrosis depende principalmente de la magnitud del campo magnético, la secuencia empleada y el equipo de resonancia ya que estos factores alteran los valores de $T1$. Por ello la correlación obtenida mediante la simulación

con los fantasmas de albúmina no permite el análisis de otros pacientes que no hayan sido examinados con el mismo protocolo y equipo de resonancia. También hay que tener en cuenta que los valores de T1 disminuyen con la presencia de la grasa y de la sobrecarga de hierro por lo que el sujeto del ejemplo de referencia expuesto no presenta ninguna de estas enfermedades.

8.2. Esteatosis

Las imágenes de sólo grasa e imágenes de sólo agua son obtenidas a partir de la distinción de los protones de la grasa y los protones del agua. La cuantificación de dichos protones por separado permite realizar un cálculo de la fracción de grasa en un área del tejido de forma más precisa. Los resultados obtenidos de la fracción de grasa se resumen en la Tabla 27 junto con el grado de esteatosis mediante los umbrales de referencia de la literatura en los diferentes sujetos en los que se ha evaluado la esteatosis hepática.

Tabla 27.
Resultados de esteatosis.

	Fracción de grasa (%)	Grado de esteatosis
Sujeto 1	3,1 ± 1,7	Ausencia de esteatosis (< 6,4 %)
Sujeto 2	16,8 ± 1,6	Esteatosis leve (6,4 % - 17,4 %)
Sujeto 3	17,5 ± 2,4	Esteatosis moderada (17,4 % - 22,1 %)
Sujeto 4	24,8 ± 4,6	Esteatosis grave (> 22,1 %)
Sujeto 5*	2,8 ± 1,7	Ausencia de esteatosis (< 6,4 %)
Sujeto 6*	3,4 ± 1,5	Ausencia de esteatosis (< 6,4 %)

Nota. Los sujetos con asterisco (*) son pacientes cuyas imágenes no se muestran en el apartado de resultados, pero sí son comentados en el apartado de discusiones.

Las regiones de interés aportan además del valor medio de la intensidad de los píxeles que se encuentran en dicha región, la desviación estándar respecto a la media de la intensidad de la señal. Por ello en la Figura 43 se representa mediante un gráfico con barra de errores la desviación estándar media respecto a la media de las tres regiones en el hígado en las imágenes de sólo grasa y de sólo agua, y la desviación estándar media de la región del bazo en la imagen de sólo grasa.

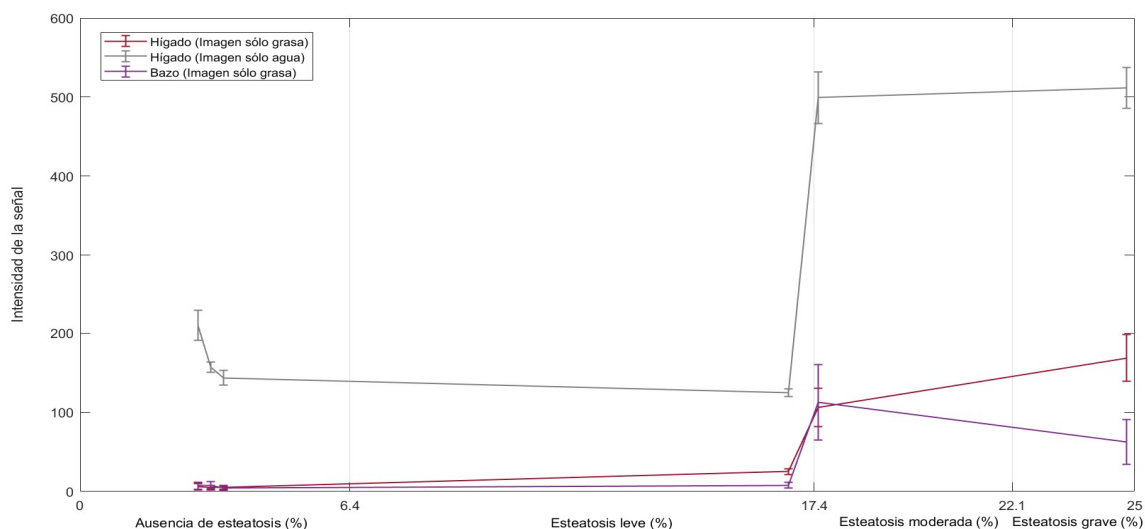


Figura 43. Gráfico de barras de errores en esteatosis.

La señal de los protones de grasa del hígado presenta una mayor variación respecto a la media en los casos de esteatosis moderada y esteatosis grave. En concreto el umbral de 17,4 % que delimita la esteatosis leve y la esteatosis moderada es el más comprometido debido a la cercanía entre las intensidades de la señal del hígado en ambos casos. La fracción de grasa del sujeto 2 oscila entre $\pm 1,6\%$ y en el sujeto 3 la variación es de $\pm 2,4\%$ por lo que la diferenciación entre estos dos grados de esteatosis es mínima. Sin embargo, los casos extremos de ausencia de esteatosis y esteatosis grave a pesar de que ésta última presenta la mayor desviación, sí que se encuentran correctamente definidos en sus respectivos estadios. Por lo que esta variación en el porcentaje de grasa repercute en la diferenciación entre los dos grados medios de esteatosis mediante los umbrales establecidos. Por ello habría que verificar estos umbrales con una muestra de pacientes mayor o ver si existe influencia entre los equipos de resonancia a nivel de secuencia ya que la valoración de la esteatosis es independiente de la magnitud del campo magnético porque estas imágenes de sólo grasa y de sólo agua se obtienen a partir del incremento de las imágenes en fase y en oposición de fase.

La presencia de grasa también se puede valorar mediante el aumento de la señal en la imagen de sólo grasa del hígado con respecto a la del bazo que se toma como referencia. Como se puede observar en la Figura 43 en ausencia de esteatosis la intensidad del hígado y del bazo es prácticamente la misma, sin embargo, ésta aumenta a medida que la cantidad de los protones de grasa en el hígado es mayor, teniendo su máxima diferenciación en el último grado de esteatosis con un ratio de 2,7. Este incremento en el ratio entre ambos órganos se produce a partir del sujeto 4 con ratios por encima de 1.

En cuanto a los resultados obtenidos en relación a los músculos paravertebrales y la grasa abdominal no arrojan información que se pueda vincular con el hígado, pero ésta última puede compararse en la Tabla 28 con los datos de peso y de altura de cada uno de los pacientes mediante el índice de masa muscular (IMC) para valorar el grado de obesidad y su posible relación con la esteatosis hepática medida en estos sujetos.

Tabla 28.
Relación entre esteatosis y obesidad o grasa abdominal.

	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC	Grasa abdominal (imagen de sólo grasa)
Sujeto 1 (42 años)	71	168	25,16 Sobrepeso grado I	274,52 ± 11,12
Sujeto 2 (53 años)	65	170	22,49 Normopeso	246,41 ± 20,80
Sujeto 3 (47 años)	69	166	25,04 Sobrepeso grado I	848,71 ± 84,74
Sujeto 4 (79 años)	84	170	29,07 Sobrepeso grado II	910,83 ± 66,10
Sujeto 5* (24 años)	61	164	22,68 Normopeso	420,45 ± 32,54
Sujeto 6* (33 años)	69	170	23,88 Normopeso	218,84 ± 12,01

Nota. Normopeso (18,5 - 24,9), sobrepeso grado I (25 - 26,9) y sobrepeso grado II (27 - 29,9). Los sujetos con asterisco (*) son pacientes cuyas imágenes no se muestran en el apartado de resultados, pero sí son comentados en el apartado de discusiones.

La prevalencia de hígado graso es mayor con la edad y al ser una población de estudio mayoritariamente masculina no se puede establecer la posible relación existente con el sexo de los sujetos. El IMC es más representativo en los grados extremos de esteatosis, así como la intensidad de los protones de grasa medidos en la región abdominal.

Otra alternativa para la cuantificación de grasa hepática es la secuencia multieco que corresponde con la secuencia empleada en la sobrecarga de hierro en el protocolo de adquisición definido, debido a la utilización de las imágenes en fase y las imágenes en oposición de fase en la que se aprecia la disminución de la señal en esta última debido a la presencia de grasa. Esta premisa se ha valorado comparando resultados del nivel de esteatosis obtenidos anteriormente en comparación con la secuencia multieco de los mismos pacientes, resultando una importante variación en el porcentaje de grasa hepática sobre todo en el caso del sujeto 3 obteniéndose ausencia de esteatosis en la secuencia multieco. Esto se debe a la pérdida de precisión de la cuantificación de grasa hepática cuando la señal decrece rápidamente con múltiples ecos.

8.3. Sobrecarga de Hierro

La secuencia de sobrecarga de hierro es una secuencia eco de gradiente multieco potenciada en T1 en fase y en fuera de fase, caracterizada por su sensibilidad al hierro reflejado durante la relajación de T2*. El estudio de la sobrecarga tanto en el hígado como en el bazo es análogo debido a que este último sigue la misma metodología, aunque ésta no ha sido contrastada con resultados de biopsia.

La estimación de T2* con el ajuste exponencial básico (Ecuación 11) queda representada gráficamente en la Figura 44 a partir de los datos de la Tabla 29. En ella se observa una significativa diferencia en la caída de la señal para los TE cortos y a lo largo de los diferentes TE, siendo el descenso más abrupto a medida que la sobrecarga de hierro es mayor.

Tabla 29.
Resultados de sobrecarga de hierro.

Hígado	T2* (ms)	CHH _{T2*} (μmol/g)
Sujeto 1	11,6	27 Ausencia de sobrecarga
Sujeto 2	7,3	43 Sobrecarga ligera
Sujeto 3	6,8	80 Sobrecarga moderada
Sujeto 4	5,2	106 Sobrecarga severa
Sujeto 5*	20,3	22 Ausencia de sobrecarga

Nota. Ausencia de sobrecarga de hierro (< 36 μmol/g), sobrecarga de hierro moderada (36 - 80 μmol/g) y sobrecarga de hierro severa (> 22 μmol/g). Los sujetos con asterisco (*) son pacientes cuyas imágenes no se muestran en el apartado de resultados, pero sí son comentados en el apartado de discusiones.

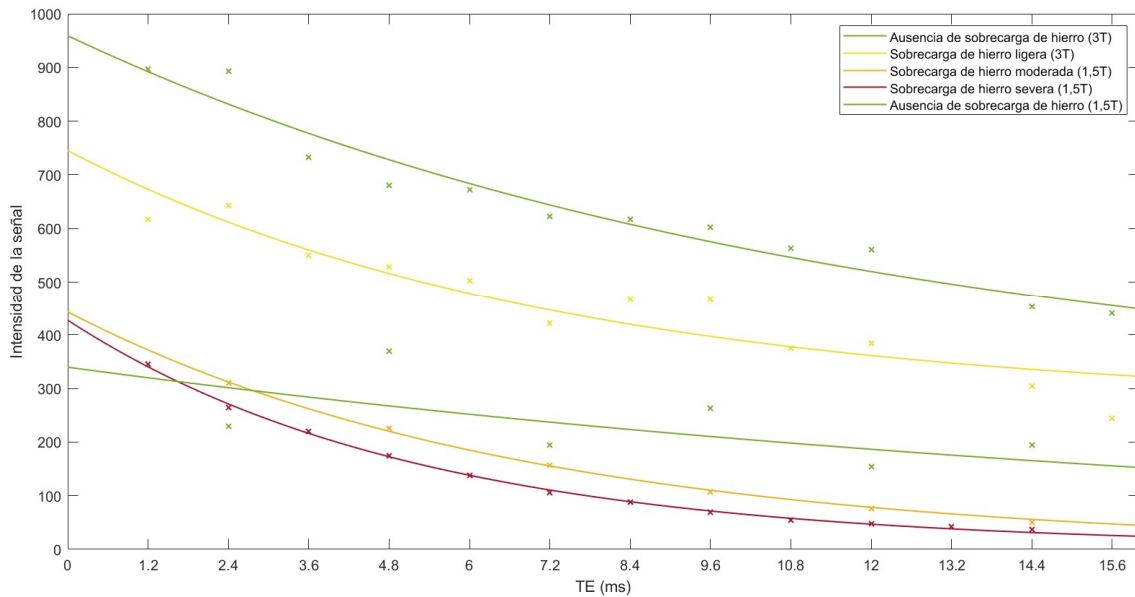


Figura 44. Estimación de T2* en diferentes niveles de sobrecarga de hierro.

La influencia del campo magnético se aprecia en la ausencia de sobrecarga de hierro de los sujetos 1 y 5 en 3T y 1,5T respectivamente, debido a que en 1,5T los tiempos de relajación de T2* son mayores que en 3T por lo que la exponencial decrece más lentamente; en estos dos casos mencionados de ausencia de sobrecarga la diferencia es de casi el doble en el valor de T2* tal y como se había mencionado teóricamente. Por este motivo cuanto mayor es el campo magnético el TE inicial debe de ser menor para poder diagnosticar las sobrecargas de hierro ligeras con mayor precisión, mientras que las sobrecargas de hierro severas obtienen mejores resultados con un campo magnético menor. Este decrecimiento mayor de la señal en los equipos de 3T puede limitar de alguna forma la utilidad de estos equipos ya que pueden llegar a sobrepasar el límite de cuantificación máximo que alcanza este modelo (350 μmol/g).

El ruido de fondo también se obtiene con las regiones de interés para utilizarse como valor límite con respecto a la curva exponencial del hígado ya que si ésta decae por debajo de la señal de ruido de fondo se puede sobreestimar T2* y por tanto se subestima la sobrecarga de

hierro, como llega a ocurrir en los últimos ecos del sujeto 4. Además, la relación señal hepática a ruido en los dos casos de ausencia de sobrecarga de hierro es mayor en 3T que en 1,5T, sin embargo, los artefactos de susceptibilidad con esta magnitud de campo también son mayores.

La señal de referencia del músculo con respecto a la señal del hígado cuando hay presencia de hierro es visiblemente mayor desde los primeros TE. Por lo que la valoración de la presencia de hierro en el órgano mediante el método SIR se ha detectado con ratios inferiores a 1, aunque sea más evidente cuando éste es cada vez menor. Por ello ésta es una técnica que permite valorar la sobrecarga de hierro cuando es significativamente mayor.

En cuanto a los umbrales aportados por la literatura han permitido un correcto diagnóstico de los diferentes niveles de hierro ya que al no distinguir entre sobrecarga leve y moderada no hay confusión entre los niveles medios de esta enfermedad.

9. CONCLUSIONES

La evolución de la imagen médica con el descubrimiento de nuevos biomarcadores de ayuda en el diagnóstico de las enfermedades, se ha fundamentado principalmente en las bases de la anatomía patológica. La identificación de dichos biomarcadores que permiten establecer un diagnóstico mediante las técnicas de análisis de imagen médica, ha contribuido en la evolución de la medicina hacia su matematización.

La resonancia magnética permite mediante la obtención de planos tomográficos el estudio de varios órganos, tejidos y vasos que no son accesibles mediante otras técnicas de forma simultánea. Asimismo, el seguimiento de la evolución de la enfermedad es fundamental y se ha potenciado con los beneficios que aporta esta técnica.

La simulación realizada mediante los fantasmas y la posterior correlación con el tejido ha sido necesaria para conocer la influencia del fenómeno de la resonancia en la composición del hígado. Además, ha proporcionado información de forma no invasiva para una correcta diferenciación entre grupos de control y grupos de fibrosis. Por lo que el avance que existe en fibrosis cardiaca en resonancia magnética respecto a la influencia de las proteínas en los mapas T1 ha contribuido al ser extrapolado al hígado.

Los biomarcadores analizados han permitido sobre todo el diagnóstico de la presencia o ausencia de fibrosis, esteatosis y sobrecarga de hierro. En el caso de la esteatosis la cuantificación es más precisa con la técnica Dixon que con la secuencia multieco, aunque la diferenciación entre esteatosis leve y moderada con la muestra de pacientes que se dispone ha resultado confusa. Sin embargo, esto no ha ocurrido en los casos de estudio de sobrecarga de hierro al tener sólo un umbral intermedio entre los niveles extremos y además se ha podido comprobar la utilidad y la influencia de los equipos de 1,5T y 3T en función del nivel de hierro.

Los ratios establecidos entre el hígado y las referencias como los músculos y el bazo han resultado prácticos para valorar la presencia de grasa y de hierro. Adicionalmente, el incipiente estudio en esta muestra de pacientes sobre la vinculación de la obesidad y la edad con la esteatosis hepática también ha arrojado información efectiva sobre esta relación.

El protocolo de adquisición ha quedado simplificado en cuatro secuencias eco de gradiente: los mapas T1 para la fibrosis, la técnica Dixon para la esteatosis y la secuencia multiecho para la sobrecarga de hierro. Estas secuencias seleccionadas para el análisis de estos biomarcadores han resultado de gran utilidad ya que se ha sopesado la correcta valoración de los biomarcadores en cuestión, sin dejar de tener en cuenta que no se puede realizar un estudio individual en cada secuencia de una sola enfermedad hepática. Esto es debido a la vinculación existente en la progresión de la infiltración de la grasa hacia una posible inflamación, fibrosis o cirrosis, además de otras influencias como los depósitos de hierro.

Finalmente, la aplicación de dicho protocolo en la práctica clínica ha resultado positivo ya que la duración de estas secuencias es reducida. Asimismo, el tiempo de procesado de las imágenes debido al número de secuencias seleccionadas no se extiende en el tiempo en ninguno de los tres casos.

10. LÍNEAS FUTURAS

Esta línea de estudio tiene numerosas vertientes a tener en cuenta de cara a la progresión de este trabajo en un futuro. El análisis realizado utilizando estos biomarcadores con sus respectivos valores de referencia extraídos de la literatura se tiene que completar con un tamaño muestral mayor en las tres enfermedades. Los umbrales de esteatosis se pueden reforzar con una muestra de pacientes examinados tanto en un equipo de resonancia de 1,5T como en 3T para valorar las posibles diferencias. Igualmente, este aspecto es extensible a la sobrecarga de hierro para poder acotar también un intervalo de sobrecarga de hierro leve. Además, el estudio de los datos de los pacientes como los rangos de edad, sexo amplía el estudio de la prevalencia de dichas enfermedades en la población.

La calibración mediante los fantasmas de albúmina también se puede reproducir en 1,5T para observar la posible diferencia que hay en los mapas T1 y ver si esto afecta al diagnóstico de la fibrosis entre equipos. De la misma forma otra proteína objeto de estudio que puede ser evaluada en la detección de la fibrosis es el colágeno que es otra alternativa característica de la fibrosis tanto hepática como cardíaca. Adicionalmente el agente de contraste es otra opción a examinar para ver si resulta positiva su administración en la persecución por encontrar una metodología que termine por ser validada en la rutina clínica.

Otra de las patologías vinculadas con la progresión de la esteatosis hacia fibrosis es la inflamación que se produce en el hígado y que podría ser valorada mediante el estudio de otras secuencias para que pueda ser diagnosticada correctamente.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Adrian Thomas, H., Lukas, E., Matteo, M., Nasser, S., Kingshuk, R. C., Johannes, H. y Andreas, C. (2014, 10 de febrero). Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis. *Swiss Medical Weekly*, 144(0708). <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13923>.
- Alcalá, L., Luna, A., Luna, L., Muñoz, I., Casado, O. y Sánchez, J. (2012, 24 de mayo). EspectroRM en abdomen y pelvis ¿Cómo y para qué? *European Congress of Radiology, SERAM 2012*. <https://epos.myesr.org/poster/esr/seram2012/S-1479>.
- Alústiza Echeverría, J. M., Castiella, A. y Emparanza, J. I. (2012, mayo). Quantification of iron concentration in the liver by MRI. *Insights into Imaging*, Vol. 3, pp. 173–180. <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0132-1>
- Bartres, C., Lens, S., Moreira, V. F. y Garrido, E. (2013). Hepatic elastography (Fibroscan®) in hepatology. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Vol. 105, p. 235. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082013000400011>.
- Beltrán, L. M., Unidad, R., Juan, M.-V. y Puig, G. (2014, 8 y 9 de mayo). Ecografía en esteatosis hepática. Comunicación presentada en *II Reunión de Ecografía Clínica* de Alicante. Recuperado de <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/ponencias/x-reunion-rv/20.pdf>.
- Bravo, A. A., Sheth, S. G. y Chopra, S. (2001). Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*, Vol. 344, pp. 495–500. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440706>.
- Carvalho, J. R., & Machado, M. V. (2018, 1 de julio). New insights about albumin and liver disease. *Annals of Hepatology*, Vol. 17, pp. 547–560. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0916>.
- d'Assignies, G., Paisant, A., Bardou-Jacquet, E., Boulic, A., Bannier, E., Lainé, F., Ropert, M., Morcet, J., Saint-Jalmes, H. y Gandon, Y. (2018). Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. *European Radiology*, 28(5), 2022–2030. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5106-3>.
- Dasarathy, S., Dasarathy, J., Khiyami, A., Joseph, R., Lopez, R. y McCullough, A. J. (2009). Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *Journal of Hepatology*, 51(6), 1061–1067. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.09.001>.
- del Mar Viloría Peñas, M. y Peral Camacho, I. (2014). Marcadores serológicos de fibrosis hepática. *Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC)*, Ed Cont Lab Clín; 17: 92-101. Recuperado de <http://www.seqc.es/download/tema/4/2975/3778230/7510-66/c-m/s/tema-9-marcadores-serologicos-de-la-fibrosis-hepatica.pdf/>.
- Domínguez, A., Noceti, M., Fino, D. y Ariza, P. (2018). Elastografía hepática y otras secuencias avanzadas de RM (RM multiparamétrica). *Revista Argentina de Radiología*, 82(02), 064–071. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641159>
- Gandon, Y., Olivie, D., Guyader, D., Aubé, C., Oberti, F., Seville, V. y Deugnier, Y. (2004). Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*, 363(9406), 357–362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15436-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15436-6).

- Gili, J. y Alonso, J. (2009). *Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen*. Barcelona, España: editor Jaume Gili.
- Graffigna, M., Catoira, N., Soutelo, J., Azpelicueta, A., Berg, G., Perel, C., Migliano, M., Aranguren, M., Musso, C. y Farias, J. (2017). Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 54(1), 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.001>.
- Hautekeete, M. L., & Geerts, A. (1997). The hepatic stellate (Ito) cell: Its role in human liver disease. *Virchows Archiv*, Vol. 430, pp. 195–207. <https://doi.org/10.1007/BF01324802>.
- Henninger, B., Kremser, C., Rauch, S., Eder, R., Zoller, H., Finkenstedt, A., Michaely, H. J. y Schocke, M. (2012). Evaluation of MR imaging with T1 and T2* mapping for the determination of hepatic iron overload. *European Radiology*, 22(11), 2478–2486. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2506-2>.
- José, J., Ayala, S., Santamaría, D. M., Marcaide, A. y De Apodaka, R. (2010). Hipótesis profesional de la Hemocromatosis. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 56(219). <https://doi.org/10.4321/S0465-546X2010000200007>.
- Loaiza, S. y Cáceres, V.F. (2018, 22 de noviembre). Principios básicos de RM: lo que todo radiólogo debe conocer para su práctica diaria. Presentación Electrónica Educativa. *Sociedad Española de Radiología Médica (Seram)*. Recuperado de <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2659>.
- Marín Gabriel, J. C., y Solís Herruzo, J. A.. (2008). Predicción de fibrosis hepática con pruebas no invasivas: Una apuesta de futuro. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 100(10), 605-610. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008001000001&lng=es&tlng=es.
- Mendelson, D. A., Heinsbergen, J. F., Kennedy, S. D., Szczepaniak, L. S., Lester, C. C. y Bryant, R. G. (1991). Comparison of agarose and cross-linked protein gels as magnetic resonance imaging phantoms. *Magnetic Resonance Imaging*, 9(6), 975–978. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(91\)90546-X](https://doi.org/10.1016/0730-725X(91)90546-X).
- Miranda, J., Bezerra, R., Azambuja, R., Oliveira, C., Camerin, G., Horvat, N., Cerri, G. (2019). *MRI evaluation of fat, iron and fibrosis in liver-step by step*. Comunicación presentada en *European Congress Society of Radiology 2019*. <https://doi.org/10.26044/ecr2019/C-2639>.
- Moore, K. L. y Dalley, A. F. (2007). *Anatomía con orientación clínica*. L'Hospitalet de Llobregat Barcelona, España: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Moratal, D., Martí-Bonmatí, L., Vallés, A. (2005). Resonancia magnética: principios físicos y aplicaciones. *Ingeniería Biomédica. Imágenes Médicas*. Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España, 2005.
- Otero, J., Escudero, D., Luyando, L., Seco, M., Taboada, F., Gonzalo, J. A. y Muñiz, G. (2002). La esteatosis hepática grave en el donante de órganos: Valor diagnóstico de la tomografía computarizada abdominal. *Medicina Intensiva*, 26(8), 399–403. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(02\)79817-3](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(02)79817-3).
- Palmucci, S., Cappello, G., Attinà, G., Sanzà, G. F., Foti, P. V., Ettore, G. C. y Milone, P. (2015).

- Diffusion-weighted MRI for the assessment of liver fibrosis: Principles and Applications. *BioMed Research International*, 2015, 874201. <https://doi.org/10.1155/2015/874201>.
- Qayyum, A. (2009). MR spectroscopy of the liver: Principles and clinical applications. *Radiographics*, 29(6), 1653–1664. <https://doi.org/10.1148/rg.296095520>.
- Raichholz, G., Giménez, S., Froullet, C., Dumoulin, S., Brouver de Köning, H., & Luis Sañudo, J. (2016). Alteraciones morfológicas hepáticas en la cirrosis: *hallazgos en imágenes*. *Revista Argentina de Diagnóstico por Imágenes*. 5,7.
- Rockey, C., (2019, Agosto). Liver Biopsy. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDKD)*. Recuperado de <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diagnostic-tests/liver-biopsy>.
- Ros, P. R. (2018). Imaging of Diffuse and Inflammatory Liver Disease. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021*. Ohio, Estados Unidos: IDKD Springer Series. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75019-4_22.
- Sasso, M., Miette, V., Sandrin, L. y Beaugrand, M. (2012, febrero). The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Vol. 36, pp. 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.08.001>.
- Siemens Healthineers. (2020). *Siemens Healthineers*. Recuperado de <https://www.siemens-healthineers.com/es/>.
- Stejskal, E. O. y Tanner, J. E. (1965). Spin Diffusion Measurements: Spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1), 288-292. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>.
- Stoopen-Rometti, M., Encinas-Escobar, E. R., Ramirez-Carmona, C. R., Wolpert-Barraza, E., Kimura-Hayama, E., Sosa-Lozano, L. A., Favila, R., Kimura-Fujikami, Y., Saavedra-Abril, J. A., y Loaeza-del Castillo, A. (2017, 1 de enero). Diagnóstico y cuantificación de fibrosis, esteatosis y hepatosiderosis por medio de resonancia magnética multiparamétrica. *Revista de Gastroenterología de Mexico*, Vol. 82, pp. 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.06.001>.
- Sutherland, F. y Harris, J. (2002). Claude Couinaud: a passion for the liver. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 137(11), 1305–1310. <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.11.1305>.
- Tan, C. H. y Venkatesh, S. K. (2016, 1 de septiembre). Magnetic resonance elastography and other magnetic resonance imaging techniques in chronic liver disease: Current status and future directions. *Gut and Liver*, Vol. 10, pp. 672–686. <https://doi.org/10.5009/gnl15492>
- Tang, A., Tan, J., Sun, M., Hamilton, G., Bydder, M., Wolfson, T., Gamst, A. C., Middleton, M., Brunt, E. M., Loomba, R., Lavine, J. E., Schwimmer, J. B. y Sirlin, C. B. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: MR Imaging of Liver Proton Density Fat Fraction to Assess Hepatic Steatosis. *Radiology*, 267(2), 422-431. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120896>.
- Taylor, A. J., Salerno, M., Dharmakumar, R. y Jerosch-Herold, M. (2016, 1 de enero). T1 mapping basic techniques and clinical applications. *JACC: Cardiovascular Imaging*, Vol. 9, pp. 67–81. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.11.005>.

- UGASEND (2018). Elastosonografía Hepática / Fibroscan. *Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva* (UGASEND). Recuperado de <https://www.ugasend.com/service/fibroscan/>.
- Venkatesh, S. K., Yin, M., Takahashi, N., Glockner, J. F., Talwalkar, J. A. y Ehman, R. L. (2015). Non-invasive detection of liver fibrosis: MR imaging features vs. MR elastography. *Abdominal Imaging*, 40(4), 766–775. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0347-6>.
- Vilgrain, V., Ronot, M., Abdel-Rehim, M., Zappa, M., D'assignies, G., Bruno, O. y Vullierme, M.-P. (2013). Hepatic steatosis: A major trap in liver imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94, 713–727. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.010>.
- Villegas-Martínez, A. (2018). Sobrecarga de Hierro. ¿Por qué tratar? *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España*, 135(01), 20–27. <https://doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev03>.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

PRESUPUESTO

DISEÑO DE UN PROTOCOLO PARA LA DETERMINACIÓN DE
BIOMARCADORES PARA EL CÁLCULO DE LA FIBROSIS,
ESTEATOSIS Y SOBRECARGA DE HIERRO HEPÁTICO MEDIANTE
ANÁLISIS DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Curso 2019-2020

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTORA: ALBA MENESES FELIPE

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTORES: JOSÉ MANUEL SANTABÁRBARA GÓMEZ

JUAN ANTONIO ROMERO MARTÍN

1. INTRODUCCIÓN

La valoración económica de este trabajo final de grado se centra en cuatro pilares fundamentales que son la planificación del proyecto, el protocolo de adquisición, el análisis de imágenes médicas y la redacción y defensa del proyecto.

La mano de obra necesaria para su realización le corresponde al ingeniero junior, los tres ingenieros sénior que representan al alumno, al tutor y a los dos cotutores de ASCIRES Grupo Biomédico respectivamente, además del técnico especialista en radiodiagnóstico y de la enfermera que realizan las resonancias magnéticas. El sueldo neto anual distribuido en 14 pagas se fija en 16800 € para el ingeniero junior, 35000 € para el ingeniero sénior, 18000 € para el técnico en radiodiagnóstico y 21000 € para la enfermera. Asumiendo que en un año hay 14 días festivos, 30 días de vacaciones y 104 fines de semana resultan 217 días laborables con 8 horas de jornada laboral que son un total de 1736 horas hábiles y teniendo en cuenta el coste bruto anual que asume la empresa en concepto de la seguridad social de acuerdo con el Ministerio de Trabajo, Migraciones y de Seguridad Social que asciende a 31,55 % para los ingenieros y el técnico y al 31,40 % para la enfermera, resulta en cada caso un total de 22100,4 €, 46042,5 €, 23679 € y 27594 €. Por lo que el precio por hora es de 12,73 €/h, 26,52 €/h, 13,64 €/h y 15,90 €/h en cada caso.

Los materiales esenciales para la realización de los fantomas son los recipientes de plástico, un frasco de albúmina humana del 20% y una cantidad de 100 ml y una botella de suero fisiológico de 250 ml. Para la aplicación del protocolo de resonancia a los pacientes en la práctica clínica se contabiliza el precio de cada resonancia magnética abdominal y para el procesado de las imágenes médicas se asume la instalación de los software y la utilización del ordenador portátil teniendo en cuenta el factor de amortización basado en el ratio entre el tiempo en el que han sido utilizados y el tiempo de vida útil que ha sido estimado en cinco años.

El presupuesto de ejecución por contrata tiene en cuenta el presupuesto de ejecución material compuesto por la suma de los presupuestos parciales al que se le añade un 13 % de gastos generales y un 6 % de beneficio industrial. Finalmente se aplica el 21 % de IVA correspondiente según la Agencia Tributaria para la obtención del coste total del proyecto.

2. CUADRO DE PRECIOS MANO DE OBRA

Tabla 30.
Cuadro de precios mano de obra.

Nº	Código	Denominación de la mano de obra	Precio (€/h)	Horas	Total (€)
1	MO.IJ	Ingeniero Junior	12,73	489,5	6231,34
2	MO.IS1	Ingeniero Sénior 1	26,52	3	79,56
3	MO.IS2	Ingeniero Sénior 2	26,52	6	159,12
4	MO.IS3	Ingeniero Sénior 3	26,52	15	397,80
5	MO.TRM	Técnico Resonancia	13,64	4,25	57,97
6	MO.ENF	Enfermera	15,90	4,25	67,64
Total mano de obra (€)					6993,43

3. CUADRO DE PRECIOS MATERIALES

Tabla 31.
Cuadro de precios materiales.

Nº	Código	Denominación del material	Precio (€)	Cantidad (ud.)	Factor de Amortización	Total (€)
1	MT.RP	Recipiente de plástico	0,20	7		1,40
2	MT.AB	Albúmina Humana 20 % 100 ml	80	1		80,00
3	MT.SF	Suero fisiológico 250 ml	3	1		3,00
4	MT.RM	Resonancia Magnética	199	15		2985,00
5	MT.PC	Ordenador Portátil Asus ZenBook 14 UX433FA	1200	1	7/60	140,00
6	MT.W10	Windows 10 Home	116,98	1	7/60	13,65
7	MT.RDV	RadiAnt DICOM Viewer	129	1	7/60	15,05
8	MT.MRQ	MRQuantif	0	1	7/60	0,00
9	MT.J8	Java 8	0	1	7/60	0,00
10	MT.MO	Microsoft Office 2019	249,99	1	2/60	8,33
11	MT.Mat	Matlab R2019b	2000	1	2/60	66,67
Total materiales (€)						3313,1

4. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

Tabla 32.
Cuadro de precios unitarios.

Nº	Designación	Importe	
		En cifra (Euros)	En letra (Euros)
1 PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO			
1.1	Reunión inicial con el tutor y los cotutores	92,29	NOVENTA Y DOS EUROS CON VEINTI- NUEVE CÉNTIMOS
1.2	Revisión del estado del arte	2095,14	DOS MIL NOVENTA Y CINCO EUROS Y CATORCE CÉNTIMOS
1.3	Equipo y software empleado	256,43	DOS CIENTOS CINCUENTA Y SEIS EU- ROS Y CUARENTA Y TRES CÉNTIMOS
2 PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN			
2.1	Ensayo del protocolo en un voluntario	345,31	TRES CIENTO CUARENTA Y CINCO EUROS Y TREINTA Y UN CÉNTIMOS
2.2	Elaboración y calibración de los fantasmas de albúmina	429,71	CUATROCIENTOS VEINTINUEVE EU- ROS Y SETENTA Y UN CÉNTIMOS
2.3	Aplicación del protocolo en práctica clínica	2683,07	DOS MIL SEISCIENTOS OCHENTA Y TRES EUROS Y SIETE CÉNTIMOS
3 ANÁLISIS DE IMÁGENES MÉDICAS			
3.1	Procesado de imágenes médicas	2546	DOS MIL QUINIENTOS CUARENTA Y SEIS EUROS
4 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG			
4.1	Redacción del proyecto	1018,40	MIL DIECIOCHO EUROS Y CUARENTA CÉNTIMOS
4.2	Revisión del proyecto	105,02	CIENTO CINCO EUROS Y DOS CÉNTI- MOS
4.3	Presentación del proyecto	636,50	SEISCIENTOS TREINTA Y SEIS EUROS Y CINCUENTA CÉNTIMOS
4.4	Defensa del proyecto	6,37	SEIS EUROS Y TREINTA Y SIETE CÉNTI- MOS

5. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

Tabla 33.
Cuadro de precios descompuestos.

Nº	Ud.	Designación	Importe			
			Parcial (Euros)	Total (Euros)		
1 PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO						
1.1	h	Reunión inicial con el tutor y los cotutores				
		MO.IJ	1 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	12,73
		MO.IS1	1 h	Ingeniero Sénior 1	26,52 €/h	26,52
		MO.IS2	1 h	Ingeniero Sénior 2	26,52 €/h	26,52
		MO.IS3	1 h	Ingeniero Sénior 3	26,52 €/h	26,52
		Precio total por h				92,29
1.2	u	Revisión del estado del arte				
		MO.IJ	150 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	1909,5
		MO.IS3	7 h	Ingeniero Sénior 3	26,52 €/h	185,64
		Precio total por u				2095,14
1.3	u	Instalación del software empleado				
		MO.IJ	1 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	12,73
		MT.PC	1 u	Ordenador Portátil Asus	1200 €	140
			7/60	ZenBook 14 UX433FA		
		MT.W10	1 u	Windows 10 Home	116,98 €	13,65
			7/60			
		MT.RDV	1 u	RadiAnt DICOM Viewer	129 €	15,05
			7/60			
		MT.MR	1 u	MRQuantif	0 €	0
			7/60			
		MT.J8	1 u	Java 8	0 €	0
			7/60			
		MT.MO	1 u	Microsoft Office 2019	249,99 €	8,33
			2/60			
		MT.Mat	1 u	Matlab R2019b	2000 €	66,67
			2/60			
		Precio total por u				256,43
2 PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN						
2.1	u	Ensayo del protocolo en un voluntario				
		MO.IJ	2 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	25,46
		MO.IJS2	2 h	Ingeniero Sénior 2	26,52 €/h	53,04
		MO.IJS3	2 h	Ingeniero Sénior 3	26,52 €/h	53,04
		MO.TRM	0,5 h	Técnico en resonancia	13,64 €/h	6,82
		MO.ENF	0,5 h	Enfermera	15,90 €/h	7,95
		MT.RM	1 u	Resonancia Magnética	199 €	199
		Precio total por u				345,31
2.2	u	Elaboración y calibración con fantasmas de albúmina				
		MO.IJ	2 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	25,46
		MO.IJS2	2 h	Ingeniero Sénior 2	26,52 €/h	53,04
		MO.IJS3	2 h	Ingeniero Sénior 3	26,52 €/h	53,04
		MO.TRM	0,5 h	Técnico en resonancia	13,64 €/h	6,82

		MO.ENF	0,5 h	Enfermera	15,90 €/h	7,95
		MT.RP	7 u	Recipiente de plástico	0,20 €	1,40
		MT.AB	1 u	Albúmina humana 20 % 100 ml	80 €	80
		MT.SF	1 u	Suero fisiológico 250 ml	3 €	3
		MT.RM	1 u	Resonancia Magnética	199 €	199
				Precio total por u		429,71
2.3	u			Aplicación del protocolo en práctica clínica		
		MO.TRM	0,25 h	Técnico de resonancia	13,64 €/h	3,41
		MO.ENF	0,25 h	Enfermera	15,90 €/h	3,98
		MT.RM	1 u	Resonancia Magnética	199 €	199
				Precio total por u		206,39
3 ANÁLISIS DE IMÁGENES MÉDICAS						
3.1	h			Procesado de imágenes médicas		
		MO.IJ	1 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	12,73
				Precio total por h		12,73
4 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG						
4.1	h			Redacción del proyecto		
		MO.IJ	1 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	12,73
				Precio total por h		12,73
4.2	h			Revisión del proyecto		
		MO.IJ	2 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	25,46
		MO.IS1	1 h	Ingeniero Sénior 1	26,52 €/h	26,52
		MO.IS3	2 h	Ingeniero Sénior 3	26,52 €/h	53,04
				Precio total por h		105,02
4.3	h			Presentación del proyecto		
		MO.IJ	1 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	12,73
				Precio total por h		12,73
4.4	h			Defensa del proyecto		
		MO.IJ	0,5 h	Ingeniero Junior	12,73 €/h	6,37
				Precio total por h		6,37

6. CUADRO DE PRESUPUESTOS PARCIALES

6.1. Planificación del proyecto

Tabla 34.
Cuadro de presupuestos parciales nº1.

Nº	Ud.	Denominación de la actividad	Cantidad	Precio (€/h)	Total (€)
1.1	h	Reunión inicial con el tutor y los cotutores	2 h	92,29	184,58
1.2	h	Revisión del estado del arte	1 u	2095,14	2095,14
1.3	u	Equipo y software empleado	1 u	256,43	256,43
Total presupuesto parcial nº1 (€)					2536,15

6.2. Protocolo de Adquisición

Tabla 35.
Cuadro de presupuestos parciales nº2.

Nº	Ud.	Denominación de la actividad	Cantidad	Precio (€/h)	Total (€)
2.1	h	Ensayo del protocolo en un voluntario	1 u	345,31	345,31
2.2	h	Elaboración y calibración de los Fantomas de albúmina	1 u	429,71	429,71
2.3	u	Aplicación del protocolo en práctica clínica	13 u	206,39	2683,07
Total presupuesto parcial nº2 (€)					3458,09

6.3. Análisis de Imágenes Médicas

Tabla 36.
Cuadro de presupuestos parciales nº3.

Nº	Ud.	Denominación de la actividad	Cantidad	Precio (€/h)	Total (€)
3.1	h	Procesado de imágenes médicas	200 h	12,73	2546
Total presupuesto parcial nº3 (€)					2546

6.4. Redacción y Defensa del Proyecto

Tabla 37.
Cuadro de presupuestos parciales nº4.

Nº	Ud.	Denominación de la actividad	Cantidad	Precio (€/h)	Total (€)
4.1	h	Redacción del proyecto	1 h	1018,4	1018,40
4.2	h	Revisión del proyecto	1 u	105,02	105,02
4.3	h	Presentación del proyecto	50 h	12,73	636,50
4.4	h	Defensa del proyecto	1 u		6,37
Total presupuesto parcial nº4 (€)					1766,29

7. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN MATERIAL

Tabla 38.
Presupuesto de ejecución material.

Capítulo	Importe (€)
Capítulo 1. Planificación del proyecto	2536,15
Capítulo 2. Protocolo de Adquisición	3458,09
Capítulo 3. Análisis de imágenes médicas	2546
Capítulo 4. Redacción y defensa del proyecto	1766,29
Presupuesto de ejecución material (€)	10306,53

8. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA

Tabla 39.
Presupuesto de ejecución por contrata.

Concepto	Importe (€)
Presupuesto de ejecución material	10306,53
Gastos generales (13 %)	1339,85
Beneficio industrial (6 %)	618,39
Suma	12264,77
IVA (21 %)	2575,60
Presupuesto de ejecución por contrata (€)	14840,37