



ORIGINAL

Estandarización de la cuantificación de la concentración de hierro en el hígado por resonancia magnética

J.M. Alústiza^{a,*}, J.I. Emparanza^b, P. Aldazábal^c, A. Garrido^d, N. García^c, E. Salvador^a y M. San Vicente^a, Grupo Burnia[◇]

^a Osatek-Donostia, España

^b Servicio de Epidemiología Clínica, Hospital Donostia, España

^c Unidad Experimental, Hospital Donostia, España

^d Laboratorio de Bioquímica, Hospital Donostia, España

Recibido el 20 de septiembre de 2010; aceptado el 16 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 12 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Hemocromatosis;
Sobrecarga férrica;
Imagen por
resonancia magnética

KEYWORDS

Hemochromatosis;
Iron overload;
Magnetic resonance
imaging

Resumen

Objetivo: Calibrar máquinas de RM de 1,5 teslas para la cuantificación de la concentración de hierro en el hígado.

Material y métodos: En 28 RM de 1,5 teslas se ha analizado un fantoma con cuatro tubos con diferentes concentraciones de cloruro de hierro III y uno sin hierro, que reproduce a dos pacientes promedio con sobrecarga férrica moderada y alta con las secuencias de un modelo de cuantificación. Se midió para cada tubo la ratio de intensidad de señal con el tubo sin hierro y se calcularon los niveles de concentración teóricos en cada máquina según el modelo para los dos niveles de sobrecarga. Se compararon los resultados con los de la máquina de referencia en la que se habían diseñado el modelo y el fantoma, calculando la diferencia porcentual.

Resultados: La diferencia porcentual media de las ratios con respecto a los del centro de referencia fue 11% (0,3-39). La media de los valores de concentración de hierro fue de 71 $\mu\text{mol Fe/g}$ para la sobrecarga media, y de 193 $\mu\text{mol Fe/g}$ para la sobrecarga alta. La diferencia porcentual media fue del 6% (1,2-37%) y 3,4% (0-16%) respectivamente. En dos máquinas se aplicó un factor de corrección de forma que la diferencia porcentual fue inferior al 25% en todos los casos.

Conclusión: Se han calibrado 28 máquinas de 1,5 teslas para la cuantificación de la concentración de hierro en el hígado con una variabilidad menor del 25%.

© 2010 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Standardization of the quantification of iron concentration in the liver by magnetic resonance imaging

Abstract

Objective: To calibrate 1.5 tesla magnetic resonance scanners for the quantification of the concentration of iron in the liver.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmalustiza@osatek.es (J.M. Alústiza).

◇ En el anexo 1 se relaciona a los integrantes del Grupo Burnia.

Material and methods: We analyzed twenty-eight 1.5 tesla magnetic resonance scanners using a phantom with four tubes containing different concentrations of iron (III) chloride and one tube without iron. The phantom represented two typical patients: one with moderate iron overload and one with high iron overload. We measured the signal intensity ratio between each iron-containing tube and the tube without iron; then we calculated the theoretical levels of iron concentration in each scanner according to the model for the two levels of overload. We compared the results of each scanner with those of the reference scanner in which the model and the phantom had been designed, and we calculated the percentage of difference between the two scanners.

Results: The mean difference in the ratios compared to the reference center was 11% (0.3-39). The mean concentration of iron was 71 $\mu\text{mol Fe/g}$ for moderate overload and 193 $\mu\text{mol Fe/g}$ for high overload. The mean difference was 6% (1.2- 7%) and 3.4% (0-16%). respectively.

In two scanners, we applied a correction factor so that the difference was below 25% in all cases.

Conclusion: We calibrated twenty-eight 1.5 tesla scanners for the concentration of iron in the liver and achieved variability less than 25%.

© 2010 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La sobrecarga férrica es dañina porque el organismo no es capaz de eliminar el exceso de hierro y este se deposita en los diferentes órganos, principalmente el hígado, el corazón y el páncreas, dañándolos de manera irreversible si no se trata oportunamente¹. Los indicadores indirectos en la sangre de la sobrecarga férrica, la elevación de la ferritina y/o del índice de saturación de transferrina, son muy sensibles pero poco específicos, siendo difícil reconocer qué pacientes con elevación de los mismos tienen realmente una sobrecarga férrica tisular². Están elevados en enfermedades tan diferentes entre sí como la hemocromatosis, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, el alcoholismo crónico o la hepatopatía^{2,3}.

Otros datos analíticos y clínicos pueden ayudar al diagnóstico pero muchos casos no quedan suficientemente definidos y a veces es necesario recurrir a la evaluación directa de la cantidad de hierro en el organismo mediante la cuantificación de la concentración de hierro en el hígado (CHH) que clásicamente conlleva la necesidad de una biopsia hepática².

Desde los años 90 la resonancia magnética (RM) ha demostrado su capacidad para medir con exactitud la CHH⁴⁻¹⁰ y al ser una técnica no invasiva está llamada a ocupar un lugar significativo en el diagnóstico de los pacientes con alteración del metabolismo del hierro. Ello requiere una estandarización de la misma con técnicas de adquisición accesibles de manera generalizada y con reproducibilidad de los resultados^{11,12}.

En nuestro centro de trabajo, entre 1999 y 2002, comparando en 112 pacientes la cuantificación de la CHH realizada sobre una biopsia hepática con las medidas de RM, diseñamos un modelo de cálculo de la CHH por RM con una alta correlación ($r = 0,937$) con la medida sobre de la biopsia hepática⁸. El modelo utiliza la ratio hígado/músculo de dos secuencias eco de gradiente (EG) que forman parte del protocolo del Dr. Gandon, de la universidad de Rennes, para la cuantificación de la CHH por RM⁹. Desde 2002 llevamos rea-

lizados más de 1.000 estudios de cuantificación de la CHH mediante RM, contribuyendo en la práctica clínica al diagnóstico de los trastornos del metabolismo del hierro. Ello ha hecho también que otros centros hayan mostrado interés en disponer de la técnica y del modelo de cálculo, lo que nos ha planteado el problema de la reproducibilidad del modelo en diferentes máquinas.

Algunos autores han señalado el interés de disponer de fantomas específicos para analizar esta reproducibilidad^{1,13} con algunas experiencias reales publicadas en la literatura^{4,14,15}.

Entre 2002 y 2007 nuestro equipo de trabajo construyó y validó un fantoma con cuatro concentraciones diferentes de cloruro de hierro III y un quinto tubo sin hierro que reproduce en la RM el comportamiento de dos pacientes promedio con sobrecarga férrica moderada y alta respectivamente en el modelo de cálculo de la CHH previamente referido¹⁶ (Proyecto FIS 2004-2006 PI041652 y Patente: P200601279) (fig. 1). Fruto de este trabajo quedaron calibradas 12 máquinas de 1,5 teslas del País Vasco. La media de la variabilidad de los resultados entre los diferentes centros fue del 13% para la sobrecarga férrica media y del 8% para la sobrecarga férrica alta, similar a la de 9 pacientes reales con diferentes niveles de concentración de hierro que también fueron estudiados en diferentes centros^{17,18}.

El objetivo de este estudio ha sido calibrar máquinas de RM de 1,5 teslas en España para la realización de estudios de cuantificación de la CHH mediante un modelo de cálculo y un fantoma previamente validados.

Material y métodos

Centros participantes

Han participado 28 centros con máquinas de RM de 1,5 tesla, inscritos voluntariamente en la convocatoria anunciada en la página web de la SEDIA (Sociedad Española de imagen Abdominal) (www.sedia.es) en febrero-marzo de

Tabla 2 Parámetros de las dos secuencias eco de gradiente del modelo de cálculo de la concentración de hierro en el hígado

	TR	TE	Flip angle
Secuencia DP	120 ms	4 ms	20°
Secuencia T2	120 ms	14 ms	20°

2007 (tabla 1). El grupo estuvo constituido por 5 máquinas de la marca Siemens, 10 General Electric y 13 Philips.

Optimización de la técnica

Entre mayo y octubre de 2007 se intercambiaron la información pertinente con los diferentes centros para optimizar los parámetros de las secuencias y el soporte en imagen en el que posteriormente se presentarían las mediciones de la intensidad de señal (IS) para poder comprobar la correcta ejecución de todos los aspectos técnicos. Algunos centros requirieron modificar el ancho de banda para ajustar todos los parámetros.

Estudios sobre el fantoma

Se construyeron 4 copias del fantoma en un soporte seguro para el transporte por los diferentes centros, comprobando en la máquina de referencia de Osatek-San Sebastián que las medidas en los cuatro fantomas eran superponibles (desviación porcentual menor del 4,5% para la sobrecarga férrica media, y menor del 3,2% para la sobrecarga alta). Entre octubre y diciembre de 2007 se distribuyó alguna de las cuatro copias del fantoma por cada uno de todos los centros participantes. En cada centro se adquirieron sobre el fantoma las dos secuencias del modelo de cuantificación denominadas DP (densidad protónica) y T2 (tabla 2) realizando 5 cortes perpendiculares a los tubos y tomando las mediciones de señal de los 3 cortes centrales. Los resultados de estas mediciones de IS se enviaron a la Unidad de Osatek de San Sebastián con el soporte en imagen previamente descrito.

Análisis estadístico

- 1) Se calculó para cada tubo la ratio de su IS con respecto al tubo sin hierro en cada una de las dos secuencias. De esta manera en cada máquina resultaron 8 ratios que se compararon con las ratios correspondientes a la máquina de referencia, calculando la diferencia porcentual ($\text{Ratio X} - \text{Ratio Ref} / \text{Ratio Ref} \times 100$) (Ratio X : ratio de la máquina a calibrar, Ratio Ref : ratio de la máquina de referencia).
- 2) Se calculó también para cada centro la CHH teórica de los dos pacientes virtuales con sobrecarga férrica media y alta representados en el fantoma, utilizando las ratios correspondientes en el modelo de cálculo. Estos resultados se compararon con los valores obtenidos en la máquina de referencia. Se calculó también la diferencia porcentual y se valoró la significación clínica de las diferencias observadas.

En los dos casos se describió la media, el intervalo de confianza (IC) al 95% y el rango de valores (valor mínimo-valor máximo).

Resultados

La diferencia porcentual media de las 8 ratios calculados en cada centro con respecto a los del centro de referencia fue del 11% (rango 0,3-39) (IC al 95%: 7-14). Para obtener estos resultados fue necesario que dos centros modificaran las secuencias. Las secuencias originales que empleaban, a pesar de la optimización de sus parámetros, producían diferencias porcentuales muy elevadas, debido a la técnica EG que utilizaban.

La media de los valores de CHH teóricos de los dos pacientes virtuales representados en el fantoma calculados en todos los centros fue de $71 \mu\text{mol Fe/g}$, (rango 50-93) (IC al 95%: 67-74,5) para la sobrecarga media, y de $193 \mu\text{mol Fe/g}$ (rango 165-217) (IC al 95%: 188-197) para la sobrecarga alta. La diferencia porcentual media de estos valores de CHH calculados con respecto a los valores de la máquina de referencia fueron del 6% en la sobrecarga media (rango 1,2-37%) y de 3,4% en la sobrecarga alta (rango 0-16%).

Para el paciente virtual con sobrecarga férrica media sólo dos centros presentaron una sobrevaloración mayor del 30% (22 y $25 \mu\text{mol Fe/g}$ respectivamente en términos absolutos). Ningún aparato presentó diferencias > 30% para la sobrecarga alta. Estos son los dos únicos centros en los que el modelo necesitaría una corrección *ad hoc*. El factor de corrección fue sustraer 12 y $21 \mu\text{mol Fe/g}$ respectivamente al resultado del modelo en estos dos centros, de forma que la variabilidad con respecto a la máquina de referencia fuera inferior al 25%, tanto en la sobrecarga férrica media como en la alta.

Discusión

El nivel de reproducibilidad entre las diferentes máquinas, tanto de las ratios de IS entre los tubos como de los CHH calculados para los dos niveles de sobrecarga férrica representados en el fantoma, es muy alto, en un rango similar al del trabajo de validación del País Vasco previamente realizado entre 2004 y 2007 con el fantoma y con pacientes reales (tabla 3).

Se aplicó el límite del 30% como criterio de calidad análogo al observado en la variabilidad de la cuantifica-

Tabla 3 Media (mínimo y máximo) de los valores de cuantificación de la concentración de hierro en el hígado calculados para los «pacientes promedio» representados en el fantoma en los dos trabajos multicéntricos mencionados

	Nº	Sobrecarga media*	Sobrecarga alta*
Validación País Vasco 2004-2007	12	64(48-85)	198(173-223)
SEDIA investiga 2007-2009	28	71(50-93)	193(173-223)

CHH teórico ($\mu\text{mol Fe/g}$); Nº: número de máquinas calibradas.

ción de la CHH realizada con biopsia hepática, que oscila entre el 24% y el 41%¹⁸⁻²¹. Para la sobrecarga férrica media, la variabilidad máxima fue superior al 30% en dos centros al aplicar directamente el modelo. Tras la aplicación del factor de corrección en estos dos centros, la variabilidad máxima se redujo al 25%. Para el paciente virtual con sobrecarga alta la variabilidad máxima fue del 16% por lo que no fue necesario aplicar un factor de corrección en ningún centro.

Un aspecto significativo de este trabajo es que dos centros hayan tenido que variar la técnica de EG. Uno de ellos utilizaba anteriormente dicha técnica, con errores por consiguiente inadvertidos en la práctica clínica en los estudios de cuantificación de la CHH cuando utilizaban el protocolo del Dr. Gandon de la Universidad de Rennes. Las dos máquinas eran modelos de más de 9 años de antigüedad y utilizaban técnicas EG con poca susceptibilidad paramagnética, denominadas respectivamente «f2D-we» y «f2D<10s», en las que la IS en el mismo tubo no variaba de manera significativa en las dos secuencias del modelo.

Nuestros resultados demuestran que la técnica es reproducible pero no debe darse por supuesta dicha reproducibilidad y es recomendable que cada centro realice una comprobación específica.

Teniendo en cuenta la actual necesidad de estandarización de la técnica de cuantificación de la CHH por RM, pensamos que este trabajo supone una aportación significativa al haber realmente calibrado 28 máquinas diferentes. Constituye una aportación respecto a otros trabajos que también han utilizado fantasmas para la calibración de máquinas de RM con resultados similares al nuestro, pero ninguno ha calibrado un número tan alto de centros. Además nuestro equipo ofrece sin ánimo de lucro el fantoma a quien lo solicite.

En la web de la SEDIA (www.sedia.es) está disponible de manera gratuita una hoja de cálculo con el modelo de cuantificación de la CHH y el informe final de este trabajo de calibración.

Una importante limitación del estudio viene dada porque el modelo de cálculo se obtuvo en pacientes con sobrecargas férricas menores de 400 $\mu\text{mol Fe/g}$ de forma que las conclusiones no son aplicables en los pacientes con niveles más altos de sobrecarga, lo que ocurre con frecuencia en los pacientes con hemocromatosis secundaria.

Al garantizar la reproducibilidad de los resultados, este fantoma es muy interesante para estudios multicéntricos de pacientes con alteraciones del metabolismo del hierro de diferente origen para poder evaluar protocolos diagnósticos con mayor rigor estadístico así como para la evaluación de los nuevos tratamientos con quelantes del hierro en los pacientes con hemocromatosis secundaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo ha sido íntegramente financiado por SEDIA-Investiga (www.sedia.es).

Autorías

1. Responsable de la integridad del estudio: JMA.
2. Concepción del estudio: JMA, JIE, PA.
3. Diseño del estudio: JMA, JIE, PA.
4. Obtención de los datos: JMA, JIE, PA, AG, NG, ES, MSV y el Grupo Burnia.
5. Análisis e interpretación de los datos: JMA, JIE, PA, AG, NG.
6. Tratamiento estadístico: JIE, NG, ES.
7. Búsqueda bibliográfica: JMA, PA, AG, ES, MSV.
8. Redacción del trabajo: JMA, JIE, PA, AG, NG, ES, MSV y el Grupo Burnia.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: JMA, JIE, PA, AG, NG, ES, MSV y el grupo Burnia.
10. Aprobación de la versión final: JMA, JIE, PA, AG, NG, ES, MSV y el Grupo Burnia.

Agradecimientos

Agradecemos a Eusebio Azcue de la unidad de Osatek-Donostia su labor de coordinación en el movimiento de los fantasmas por los diferentes centros. Y al Dr. Luis Martí Bonmatí y a Ángel Alberich su apoyo desde SEDIA-Investiga.

Anexo 1.

Integrantes del Grupo Burnia:

Dr. José M. Alústiza, Dra. Marta Aduna, Dr. José A Larena, Dr. Óscar Casado, Dra. Blanca Martínez de Guereñu, Dra. Amaia Merino, Dr. Guillermo Fernández, Dr. Manuel San Vicente, Cristina de la Calle, Dra. Emma Salvador (Osatek), Dra. Arantxa Moyua (Policlínica Gipuzkoa, San Sebastián), Dr. Xabier Arozena, Dr. Miguel Zarco (Clínica Quirón, San Sebastián), Dra. Lourdes Jáuregui, Ohiana Vicente (Instituto Oncológico, San Sebastián), Dra. Rosa M. Rodrigo (Clínica San Francisco Javier, Bilbao), Dra. Elena Astigarraga (Clínica Quirón-Preteimagen, Bilbao), Dr. Fernando García Delgado (Clínica Dr. San Sebastián, Bilbao), Dr. Jon Egidazu (Clínica Virgen Blanca, Bilbao), Dr. Javier Grande (Hospital Basurto, Bilbao), Dra. Begoña Canteli (Hospital de Cruces, Bilbao), Dra. Ana Gabilondo (Manterola SA, Eibar), Dr. Agustín Castiella, Eva Zapata (Hospital Mendaró, Mendaró), Dr. José I. Emparanza, Dr. Adolfo Garrido, Dr. Pablo Aldazábal, Nerea García, Dra. Ana B. Asensio (Hospital Donostia, San Sebastián), Dr. Alfonso Casado (Universidad del País Vasco, San Sebastián).

Bibliografía

1. Brittenham GM, Badman DG. Non invasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood*. 2003;101:15-9.
2. Pietrangelo A, Deugnier Y, Dooley J, Erhardt A, Zoller H, Safadi R. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol*. 2010;53:3-22.
3. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358:221-30.

4. St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Non-invasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105:855-61.
5. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171-9.
6. Wood JC, Enríquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106:1460-5.
7. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, Smeltzer MP, Onciu M, Hoffer FA, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009;113:4853-5.
8. Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004;230:479-84.
9. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Orbeti F, Seville V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004;363:357-62.
10. Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol*. 2006;77:145-9.
11. Taouli B, Ehman RL, Reeder SB. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:14-27.
12. Wood JC. History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation*. 2009;120:1937-9.
13. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Pels Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*. 1999;212:227-34.
14. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L'Hermine C. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:1205-8.
15. Ernst O, Rose C, Sergent G, L'Herminé C. Hepatic iron overload: quantification with MR imaging at 1.5 T. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172:1141-2.
16. Alústiza JM, Emparanza JI, Casado A, Garrido A, Castiella A, Aldazábal P. Phantom for the standardisation of the quantification of liver iron concentration (LIC) using MRI. The European Iron Club (EIC); 28th-29th September 2006; Barcelona, Spain. Abstracts book. p. 072.
17. Alústiza JM, Emparanza JI, Casado A, Garrido A, Castiella A, Aldazábal P. Fantoma para la estandarización de la cuantificación de hierro hepático mediante resonancia magnética. Congreso SERAM 2006. *Radiología*. 2006;48:49.
18. Alústiza JM, Emparanza JI, Castiella A, Garrido A, San Vicente M, Grupo Burnial. Estandarización de la cuantificación de hierro en hígado por RM. Congreso SERAM 2008. *Radiología*. 2008;50:52.
19. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Coté J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol*. 1996;25:172-7.
20. Crisponi G, Ambu R, Cristiani F, Mancosu G, Nurchi VM, Pinna R, et al. Does iron concentration in a liver needle biopsy accurately reflect hepatic iron burden in beta-thalassemia? *Clin Chem*. 2000;46:1185-8.
21. Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem*. 1999;45:340-6.