

Aplicación de la Imagen de Atenuación Tisular (ATI) en el estudio de la esteatosis hepática infantil

Raquel Sanz de Lucas, Elisa Aguirre Pascual, Maria Pont Vilalta, David Coca Robinot, Zhao Hui Chen Zhou, María Navallas Irujo, Constanza Liébana de Rojas, Carmen Gallego Herrero

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Objetivo

La imagen de atenuación tisular (ATI) permite detectar diferentes grados de esteatosis hepática basándose en el análisis de las imágenes bidimensionales en escala de grises de la ecografía.

Hasta la fecha, la mayoría de estudios sobre la utilidad de esta técnica se han realizado en adultos.

El objetivo de este trabajo es mostrar la utilidad de ATI como herramienta complementaria a la ecografía en la valoración de la esteatosis hepática en la población pediátrica, fundamentalmente en pacientes con obesidad o sobrepeso.

Introducción

La **esteatosis hepática** (EH) es la acumulación excesiva de triglicéridos en los hepatocitos. Lo más frecuente es que se relacione con la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), la cual se estima que afecta al 25 % de la población general.

Se ha visto que una esteatosis importante está asociada con la progresión a fibrosis en los pacientes con EHGNA.

Al contrario que la fibrosis, la esteatosis hepática es un proceso dinámico: unas modificaciones adecuadas en el estilo de vida pueden conseguir su **mejoría**. De esta forma, la detección y cuantificación del grado de esteatosis adquieren gran relevancia en pacientes de riesgo.

La EHGNA es una de las enfermedades hepáticas más frecuentes en niños con factores de riesgo como la obesidad, un estilo de vida sedentario y/o predisposición genética.

Con el aumento de la obesidad pediátrica en todo el mundo, se ha convertido en una de las **principales causas de enfermedad hepática crónica durante la infancia y adolescencia**. La prevalencia es del 3-10 % en población pediátrica general y del 36,1 % en el contexto de obesidad.

Su persistencia en la edad adulta se asocia a importante morbilidad hepática (cirrosis, carcinoma hepatocelular) y extrahepática (diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica). Una alimentación saludable y la realización de actividad física son las principales estrategias de prevención y tratamiento.

Por todo ello, es necesaria la detección precoz de la EHGNA infantil. Sin embargo, el momento, la frecuencia o el modo de screening óptimos no están claramente establecidos.

La **biopsia** es la prueba de referencia para el diagnóstico y la cuantificación de la esteatosis hepática, pero no es adecuada como método de screening (riesgo de sangrado, costes altos).

Las técnicas no invasivas para la valoración de la EH incluyen ecografía en escala de grises (modo B), TC, RM y elastografía hepática.

ATI es una técnica ecográfica **cuantitativa** de reciente introducción, con resultados prometedores en la evaluación de la EH. Es más **accesible y barata** que TC o RM, siendo además **inocua**.

Se basa en la atenuación del haz de US a su paso por el parénquima hepático, que aumenta en la EH. Mediante unos algoritmos adecuados, esta atenuación se cuantifica objetivamente y se calcula un coeficiente de atenuación.

Un estudio reciente* comparó todas estas técnicas de imagen:

- Para la detección de un grado de EH ≥ 33 %, las 5 técnicas tuvieron un buen rendimiento diagnóstico.
- Para la detección de **EH ≥ 5 %**, RM (MRI-PDFF) fue la mejor, seguida por ATI, que **superó a la ecografía en escala de grises**.

* Bae et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference standard: comparison of CT, MRI, and US-based techniques. *Ultrasonography*. 2021

Material y método

En un estudio transversal entre los meses de junio y octubre de 2021 se realizaron mediciones de ATI en pacientes citados para ecografía abdominal en nuestro centro.

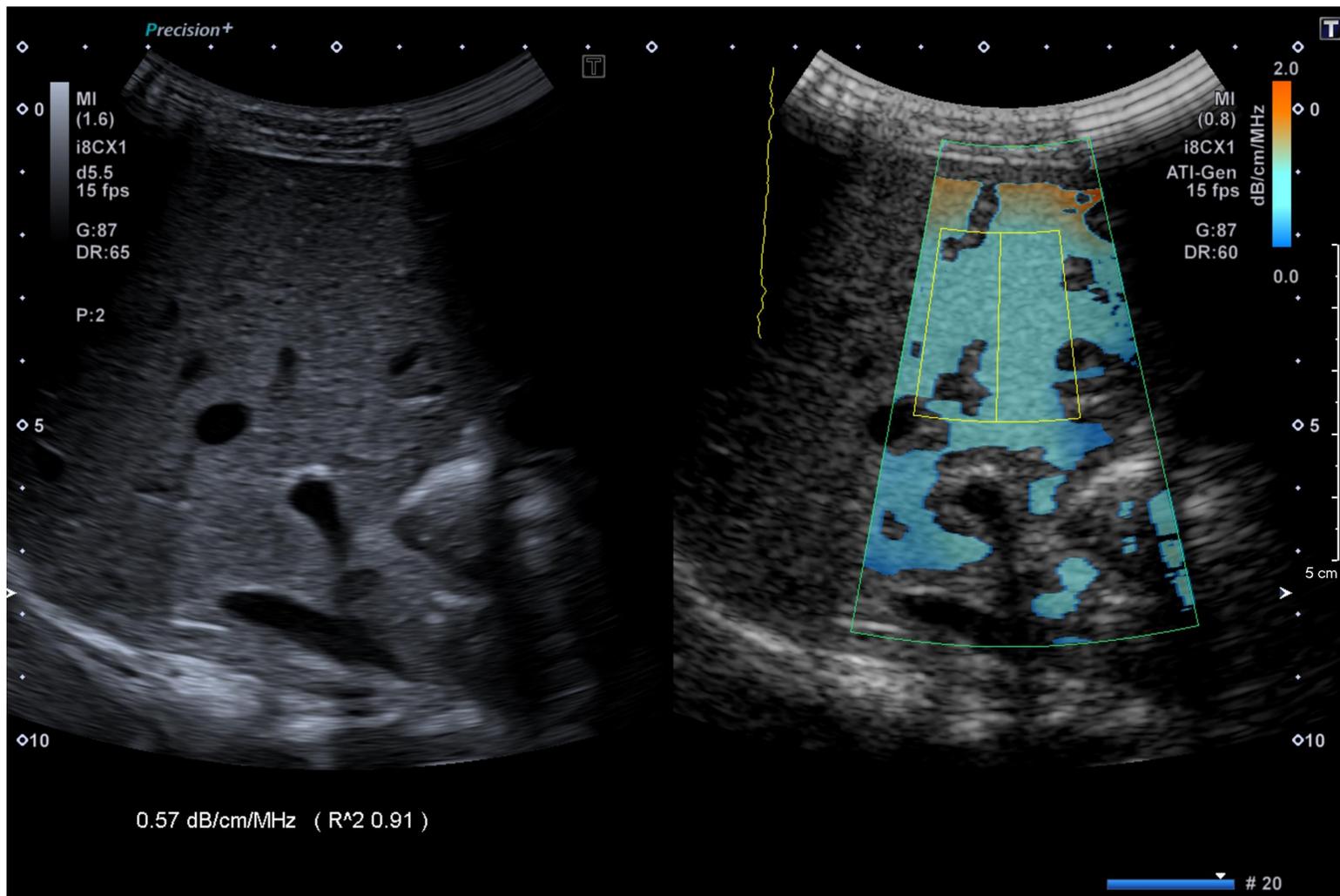
Canon Aplio i800
Sonda convex i8CX1



1º) Se realizó ecografía abdominal en escala de grises.

2º) Las mediciones de ATI se realizaron utilizando el algoritmo ATI-Gen, con un abordaje similar al que se utiliza en la elastografía hepática:

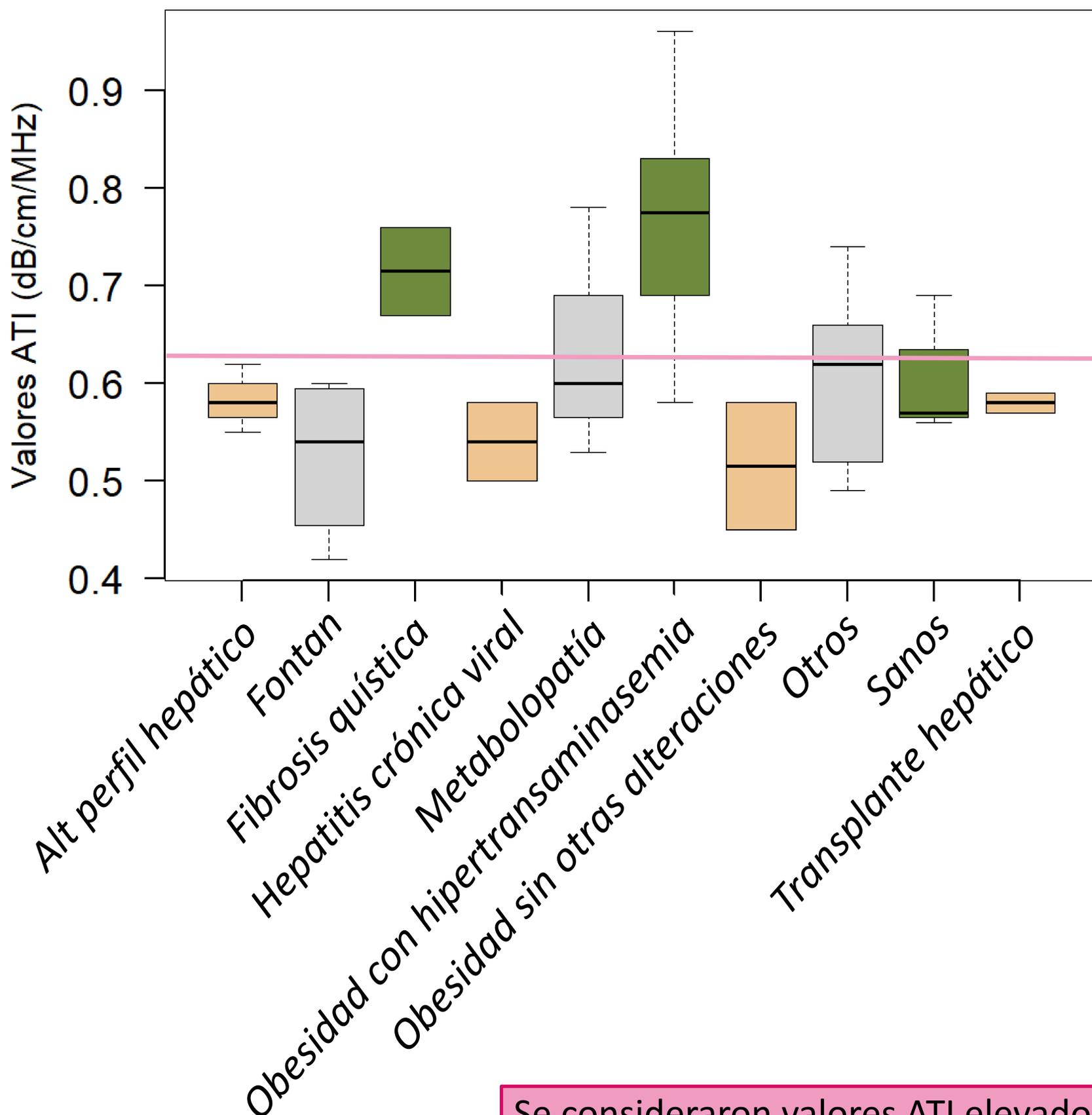
- Paciente en decúbito supino con el brazo derecho elevado sobre la cabeza.
- Transductor en un espacio intercostal, perpendicular a la superficie hepática.
- Mediciones sobre el lóbulo hepático derecho, en apnea.



- La caja de muestra (caja verde) debe colocarse en la parte central del parénquima hepático, incluyendo la cápsula (color rojo-naranja).
- La región de interés (ROI; caja amarilla dentro de la caja de muestra) debe disponerse en la zona de color turquesa, evitando:
 - Color naranja en la parte superior → artefacto de reverberación de la cápsula hepática.
 - Color azul oscuro o sin color en la parte inferior → ruido, señal de eco débil por menor penetración del haz de US.
- Los vasos son excluidos del mapa de color automáticamente.

Resultados

Valores ATI según antecedentes personales



Se consideraron valores ATI elevados a partir del punto de corte $\geq 0,63$ dB/cm/MHz

Ecogenicidad hepática y valores ATI según antecedentes personales

Condición	n	Ecogenicidad aumentada (n)	ATI (dB/cm/MHz)
Sin patología hepática	7	1 (14 %)	0,57
Con patología:	41	25 (61 %)	0,65
Obesidad con alteración perfil hepático	14	13 (93 %)	0,78
Obesidad con perfil hepático normal	2	1 (50 %)	0,52
Alteración del perfil hepático aislada	3	0	0,58
Cirugía de Fontan	4	1 (25%)	0,54
Metabolopatías	3	1 (33 %)	0,6
Fibrosis quística	2	2 (100 %)	0,72
Hepatitis crónica viral	2	0	0,54
Trasplante hepático	2	1 (50 %)	0,58
Otras	9	3 (33 %)	0,62

Se consideraron valores ATI elevados $\geq 0,63$ dB/cm/MHz, punto de corte para la detección de esteatosis en adultos*. Carecemos de estudios en Pediatría que establezcan el valor de ATI a partir del cual se considera patológico.

* Ferraioli et al. Performance of the Attenuation Imaging Technology in the Detection of Liver Steatosis. J Ultrasound Med. 2021

Valores ATI según ecogenicidad parenquimatosa hepática

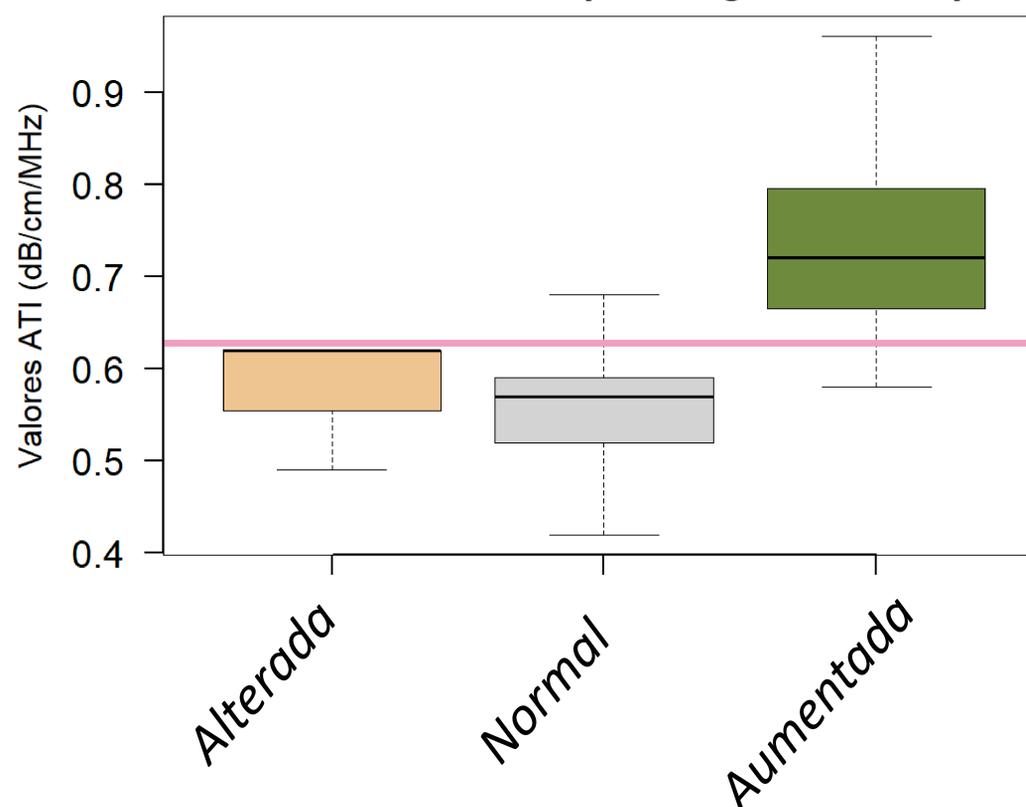
Ecogenicidad hepática	ATI normal (n)	ATI elevado (n)	ATI (dB/cm/MHz)	IMC \geq 25 (n)
Normal (n=22)	19 (86 %)	3 (14 %)	0,57	4 (18%)
Aumentada (n=23)	5 (22 %)	18 (78 %)	0,72	16 (62 %)
Heterogénea (n=3)	3 (100%)	0	0,62	1 (33 %)

La mayoría de los pacientes (**86%**) con **ecogenicidad parenquimatosa normal** presentaron valores **ATI normales**.

El **78%** de los pacientes con **ecogenicidad hepática homogéneamente aumentada** tuvieron valores **ATI elevados**.

El **100%** de los pacientes (3)* con **ecogenicidad hepática heterogénea** presentaron valores **ATI dentro de la normalidad**.

Relación de valores ATI por ecogenicidad hepática



* Cirugía de Fontan, Enfermedad de Alagille, hepatopatía crónica no filiada

Asociación entre la ecogenicidad hepática y los valores de ATI en el total de pacientes

	ATI elevado	ATI normal	
Ecogenicidad aumentada	18	5	23
Ecogenicidad no aumentada*	3	22	25
	21	27	48

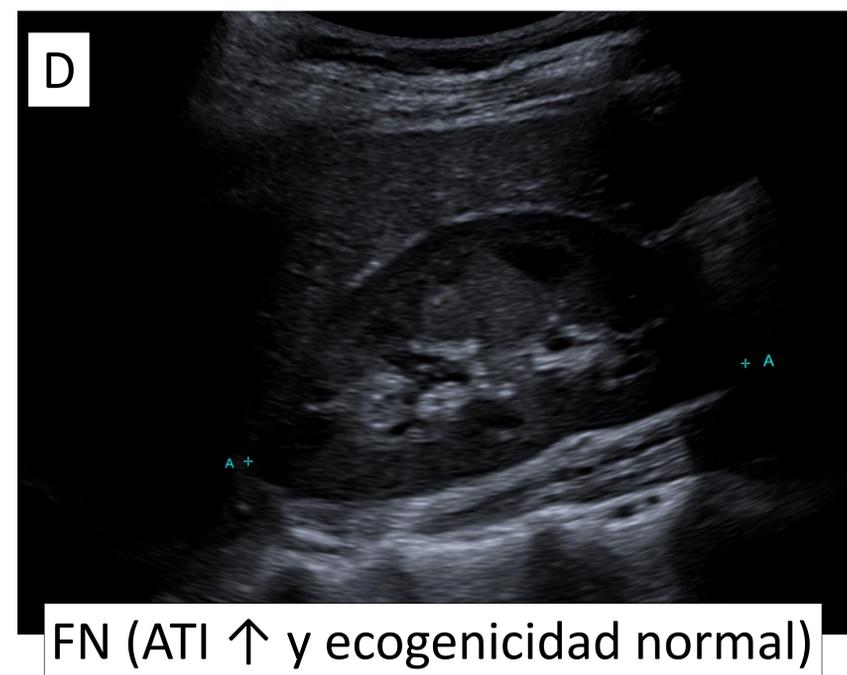
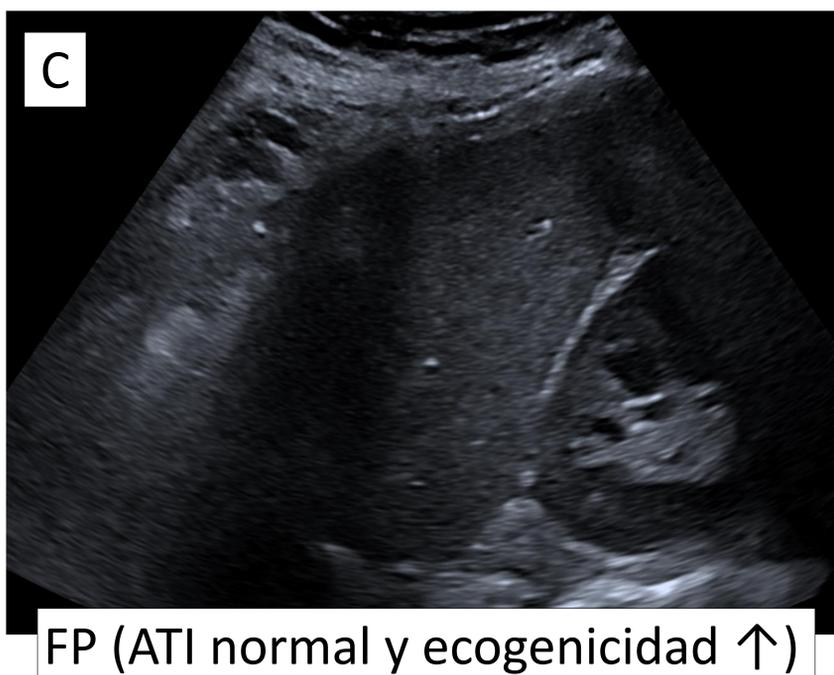
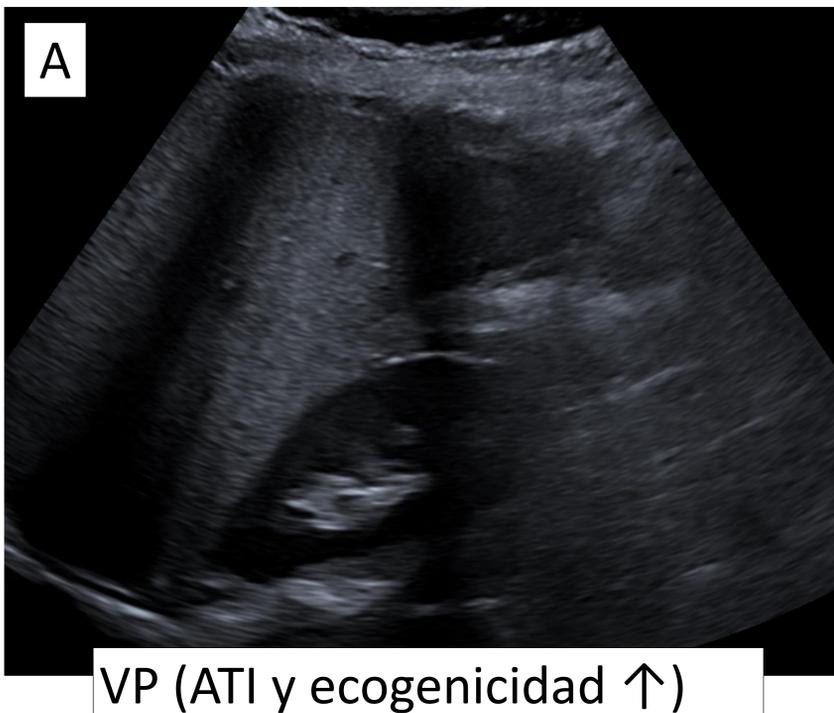
Considerando que los valores ATI sea un método objetivo y fiable para la medición de esteatosis obtenemos los siguientes valores: **VP= 18; VN= 22; FP= 5; FN=3 ****.

La tasa de falsos positivos de la escala de grises (5/27) superaría a la de falsos negativos (3/21): **19 % vs 14 %**. Si nuestra hipótesis es cierta y ATI es una medida objetiva, podríamos estar **sobreestimando la EH con la escala de grises**.

*Ecogenicidad no aumentada: incluye tanto ecogenicidad normal como heterogénea

** VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos

Ecogenicidad parenquimatosa hepática y valores ATI



La valoración de la ecogenicidad hepática mediante escala de grises es subjetiva, lo que conlleva una variabilidad interobservador.

Comprobamos que existe una gran similitud en la ecogenicidad parenquimatosa en los casos C y D (falso positivo y falso negativo, respectivamente).

Asociación ecogenicidad hepática - valores de ATI en **pacientes con IMC elevado (IMC \geq 25)**

	ATI elevado	ATI normal	
Ecogenicidad aumentada	13	2	15
Ecogenicidad no aumentada*	0	5	5
	13	7	20

Considerando que los valores ATI sea un método objetivo y fiable para la medición de esteatosis obtenemos los siguientes valores en pacientes con IMC elevado: **VP= 13; VN= 5; FP= 2; FN=0.**

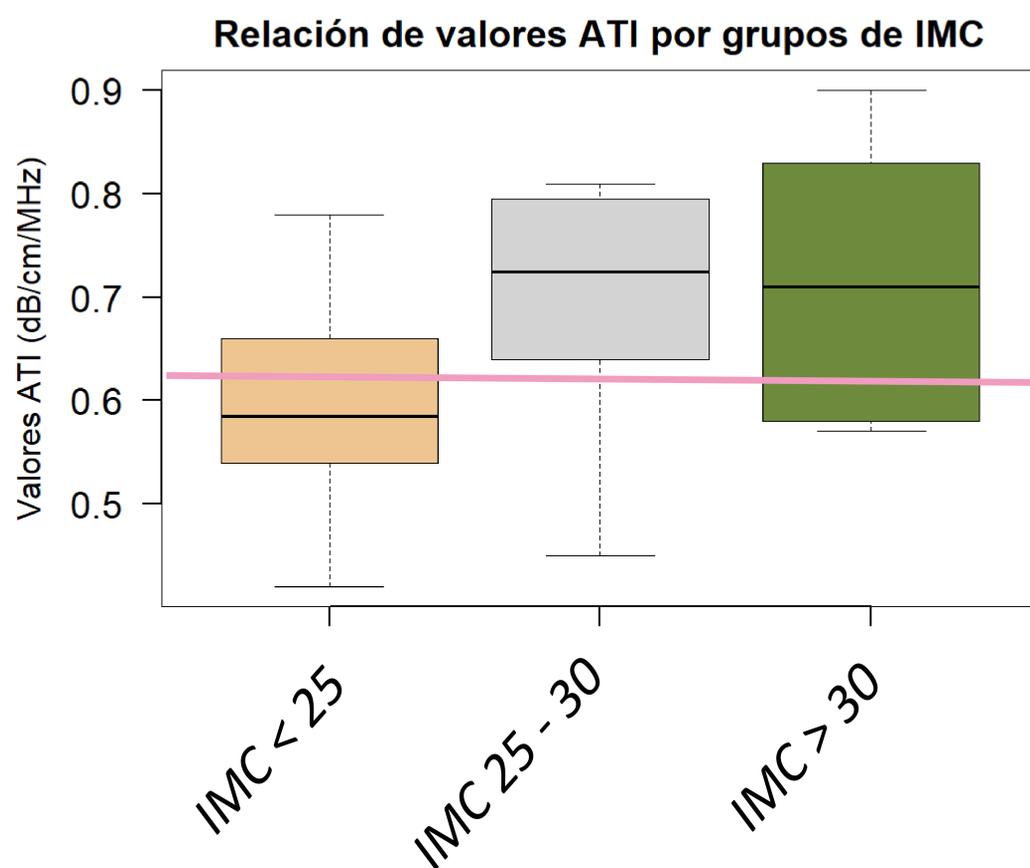
En este grupo, al valorar la posible esteatosis basándonos en la hiperecogenicidad hepática en escala de grises, no hubo ningún falso negativo. Sin embargo, hubo 2 falsos positivos, que suponen una tasa de falsos positivos mayor que en la muestra total (29% vs 19%).

*Ecogenicidad no aumentada: incluye tanto ecogenicidad normal como heterogénea

Valores ATI y ecogenicidad hepática según IMC

IMC	Ecogenicidad aumentada (n)	ATI elevado (n)	Valores ATI (dB/cm/MHz)
<25 (n = 28)	8 (29 %)	8 (29 %)	0,59
≥ 25 (n = 20)	15 (75%)	13 (65 %)	0,71
≥ 25, < 30 (n = 10)	7 (70 %)	7 (70 %)	0,73
≥ 30 (n = 10)	8 (80 %)	6 (60 %)	0,71

La mayoría de pacientes **IMC alto (≥ 25)** tenían **ecogenicidad hepática aumentada y valores de ATI elevados**, mientras en los pacientes con **IMC < 25**, la **ecogenicidad hepática y los valores de ATI eran normales en su mayoría**.



U de Mann-Whitney para valores de ATI en función del IMC:

Diferencia significativa ($p < 0,01$) en valores mediana de ATI en pacientes con IMC normal (<25) vs con IMC elevado (≥ 25).

Distribución de pacientes con IMC ≥ 25 según grados de esteatosis

La EH se clasifica en grados en función del porcentaje de grasa en los hepatocitos:

- Grado 0 (S0), sanos: $< 5\% \rightarrow \text{ATI} \leq 0,62^*$
- Grado 1 (S1), esteatosis leve: $5-33\% \rightarrow \text{ATI } 0,63-0,71^*$
- Grado 2 (S2), esteatosis moderada: $34-66\% \rightarrow \text{ATI } 0,72-0,74^*$
- Grado 3 (S3), esteatosis grave: $> 66\% \rightarrow \text{ATI} \geq 0,75^*$

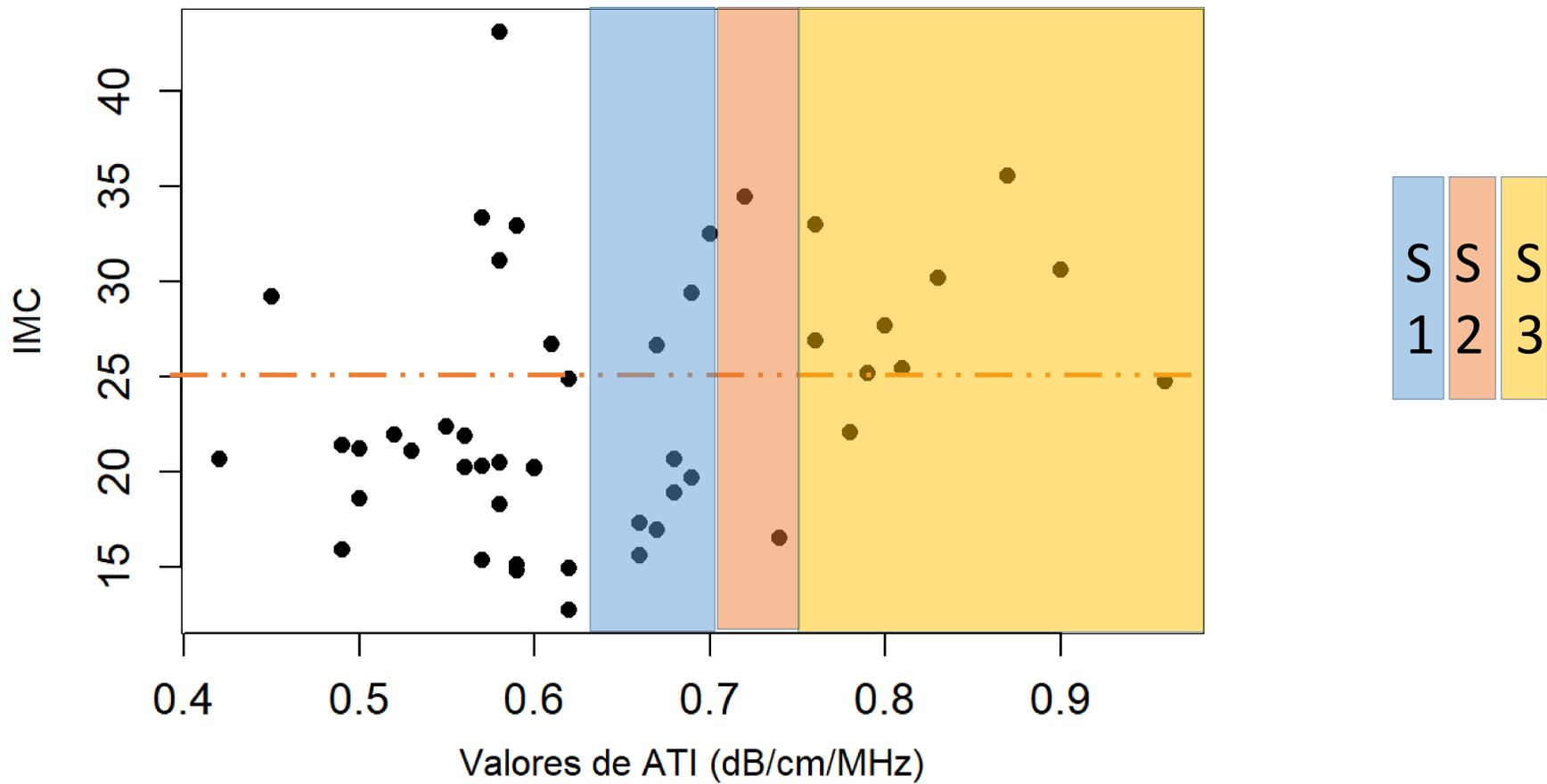
* Valores de ATI para cada grado de esteatosis según recomendaciones del fabricante

Grado de esteatosis estimado (dB/cm/MHz)	IMC ≥ 25		IMC (mediana)	Ecogenicidad aumentada (n)
	$\geq 25, < 30$	≥ 30		
S0 (ATI $\leq 0,62$)	3	4	31	2
S1 (ATI $0,63-0,71$)	2	1	29	3
S2 (ATI $0,72-0,74$)	0	1	34	1
S3 (ATI $\geq 0,75$)	5	4	28	9
Total	10	10	30	15

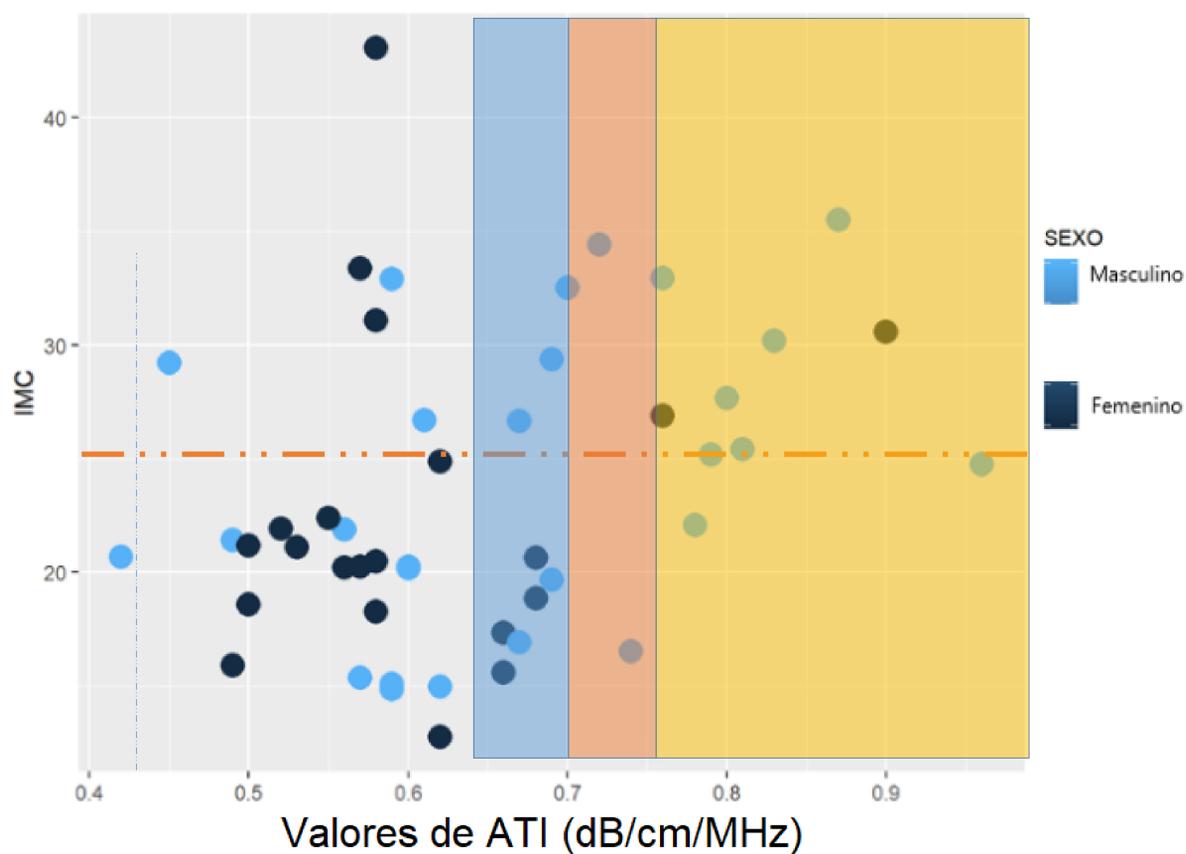
Contrariamente a lo esperable, hemos encontrado:

- Más pacientes obesos que pacientes con sobrepeso en el grupo S0.
- Menos pacientes obesos que pacientes con sobrepeso en el grupo S3.
- La mediana del IMC fue menor en el grupo S3 que en todos los demás (incluso menor que en S0) y en el grupo S0 fue mayor que en S1 y S3.

Distribución de variables IMC y valores de ATI



Distribución de variables IMC y valores de ATI según sexo



Si bien estos resultados pueden relacionarse con el pequeño tamaño de la muestra, al reducirla al grupo de pacientes con $IMC \geq 25$ ($n = 20$) **no se demuestra correlación entre el aumento de los valores de ATI y el aumento del IMC.**

Discusión

Los resultados de este estudio sobre **la utilidad de la ATI en la valoración de la esteatosis** hepática en pacientes pediátricos son, en general, **concordantes con lo esperado.**

- **Hepatopatías que no producen depósito de grasa** presentaron valores de **ATI normales**:
 - Cirugía de Fontan: valores ATI normales en el 100 %, con mediana de 0,54 dB/cm/MHz.
 - Hepatitis crónica viral: valores ATI normales en el 100 %, con mediana de 0,54 dB/cm/MHz.
- **Enfermedades que pueden producir depósito de grasa** tuvieron **valores elevados de ATI**:
 - Fibrosis quística: valores ATI elevados en el 100 %, con mediana de 0,72 dB/cm/MHz.

El **aumento de ecogenicidad** hepática suele indicar afectación por enfermedad de depósito, que en la mayoría de los casos suele ser esteatosis hepática. El problema de esta modalidad de exploración ecográfica es que su **interpretación** es **subjetiva**.

- En nuestro estudio, en el 78% los pacientes con ecogenicidad hepática aumentada se obtuvieron valores elevados de ATI, mientras aquellos cuya ecogenicidad hepática no se consideró aumentada presentaron valores normales de ATI en un 88 %.
- Los valores mediana de ATI en el grupo de ecogenicidad aumentada y en el de ecogenicidad normal muestran una diferencia considerable: 0,72 vs 0,57 dB/cm/MHz.

Observamos un mayor número de pacientes con hiperecogenicidad hepática que con valores elevados de ATI:

- Sugiere una **sobreestimación** de la posible EH mediante la escala de grises relacionada con la **subjetividad** de este método.
- Esta sobreestimación puede estar además motivada por el empleo de un ecógrafo nuevo, de altas prestaciones, con diferente calidad de imagen a la acostumbrada.
- A esto se añade que en el estudio no definimos qué se considera hiperecogénico ni establecimos una graduación.

El sobrepeso y la obesidad se relacionan con la esteatosis hepática:

- En nuestra muestra hemos encontrado que en pacientes con $IMC \geq 25$, la proporción de valores ATI elevados fue alta (65%), mientras en los pacientes con $IMC < 25$, hubo valores de ATI normales en el 71% de los pacientes.
- También hubo una diferencia significativa entre la mediana de ATI de estos grupos: 0,71 dB/cm/MHz en pacientes con $IMC \geq 25$ y 0,59 dB/cm/MHz en los de $IMC < 25$.
- Sorprendentemente, en 8 pacientes con $IMC < 25$ obtuvimos valores elevados de ATI:
 - 3 de estos pacientes no presentaban hiperecogenicidad parenquimatosa. Esto puede indicar una fortaleza de la prueba, que es capaz de identificar depósito hepático aun en casos en los que no hay cambios en modo B.
- La **detección mediante ATI de casos de EH en pacientes con $IMC < 25$** nos lleva a pensar en otros factores relacionados con el depósito graso hepático:
 - Uno de ellos es la **predisposición genética**, por la que, sin dieta inadecuada, puede existir un mayor depósito graso hepático y estos pacientes no necesariamente tienen un IMC elevado.
 - El otro es la **adiposidad visceral**, que también contribuye al desarrollo de EHGA e influye más en la predicción de esteatosis que el IMC. La adiposidad visceral, que se mide de forma indirecta a través de la medición de la circunferencia de la cintura, no fue registrada en los datos antropométricos de la muestra.

Valores ATI en sobrepeso y obesidad:

- Otro dato que llama la atención es que **los valores de ATI fueron altos en mayor porcentaje en los pacientes con sobrepeso que en los obesos.**
- Y sus valores grupales de **ATI mediana también fueron algo mayores en sobrepeso (0,73 vs 0,71 dB/cm/MHz).**
- Además, al hacer subgrupos por grados de esteatosis en función de los valores de ATI, en el **grupo S0 había más pacientes obesos que con sobrepeso** y en el **grupo S3 había más con sobrepeso que con obesidad.**
 - Estas discordancias también podrían relacionarse con la mayor influencia de la adiposidad respecto al IMC, así como con el pequeño tamaño de la muestra.
 - Por otro lado, pensamos que la medida de ATI en los pacientes con mayor IMC podría verse alterada por el mayor espesor del panículo adiposo - que su vez provoca una mayor atenuación del haz de ultrasonidos antes de llegar al parénquima hepático y por tanto una menor señal de atenuación distal -, si bien esto no se ha demostrado en artículos publicados en adultos.

Limitaciones del estudio:

- Correlacionamos los valores ATI con la ecogenicidad en modo B, que es una impresión subjetiva: se carece de correlación histopatológica ni con RM que confirme que los valores patológicos de ATI se correspondan con los grados de esteatosis correspondientes.
 - Además, no se ha establecido una definición ni una graduación de “hiperecogenicidad hepática” para evitar el factor subjetivo.
- Pequeño tamaño de la muestra. En estudios posteriores sería recomendable utilizar una muestra más amplia, especialmente en los grupos de sobrepeso y de obesidad, para poder estudiar mejor la posible relación entre el aumento del IMC y los grados de esteatosis.
- Limitaciones propias de la población pediátrica:
 - El tamaño parénquima hepático menor que en adulto dificulta la colocación de las ROIs.
 - Dificultad para realizar apnea durante las mediciones ATI en niños pequeños o no colaboradores.
 - Menor tolerancia a exploraciones prolongadas que los adultos.
- La selección manual de la ROI implica cierta variabilidad interobservador, aunque se tiende a minimizar al seleccionar ROIs con adecuado valor R^2 ($\geq 0,9$).
- Dado que ATI proporciona un coeficiente de atenuación, no es capaz de discernir la naturaleza de los depósitos en el parénquima hepático (no distingue grasa de glucógeno).

Conclusiones

ATI es una nueva técnica ecográfica que permite detectar y cuantificar de forma objetiva el grado de esteatosis hepática, una afectación cada vez más común en la población infantil y adolescente, que asocia importante morbilidad cuando persiste en la edad adulta.

Al tratarse de un procedimiento no invasivo, ATI puede considerarse una técnica prometedora en el ámbito pediátrico. Si bien la escasa realización de biopsias y RM en esta población dificultan que se establezcan sus valores umbral con exactitud.

Podría utilizarse como método de screening de esteatosis hepática, para introducir precozmente las medidas de prevención y tratamiento (fundamentalmente, alimentación saludable y actividad física) y también para valorar su evolución una vez que se han implementado estas medidas.

Sin embargo en este estudio hemos encontrado algunas discordancias con respecto a estudios realizados en la población adulta, las cuales son:

- La ausencia de correlación de mayores valores de ATI a mayor grado de obesidad:
 - Los valores de ATI fueron altos en mayor porcentaje en los pacientes con sobrepeso que en los obesos.
 - Los valores grupales de ATI mediana también fueron mayores en sobrepeso que en obesidad.
 - En el grupo S0 había más pacientes obesos que con sobrepeso.
 - En el grupo S3 había más con sobrepeso que con obesidad.

Por tanto recomendamos realizar estudios con muestras más numerosas, introduciendo otros factores de medición de la esteatosis no invasivos, como el índice hepatorrenal y el perímetro abdominal, para mejor validación de la técnica.

Referencias

1. Bae JS, Lee DH, Lee JY, Kim H, Yu SJ, Lee JH, Cho EJ, Lee YB, Han JK, Choi BI. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *Eur Radiol*. 2019 Dec; 29(12):6499-6507
2. Ferraioli G, Maiocchi L, Savietto G, Tinelli C, Nichetti M, Rondanelli M, Calliada F, Preda L, Filice C. Performance of the Attenuation Imaging Technology in the Detection of Liver Steatosis. *J Ultrasound Med*. 2021 Jul; 40(7):1325-1332
3. Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Abe M, Yoshimasu Y, Kasai Y, Sakamaki K, Hara T, Itoi T. The Role of Multiparametric US of the Liver for the Evaluation of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):532-540
4. Bae JS, Lee DH, Suh KS, Kim H, Lee KB, Lee JY, Han JK. Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference standard: comparison of CT, MRI, and US-based techniques. *Ultrasonography [Internet]*. 2021 [Consultado 28 Feb 2022]. Disponible en <https://doi.org/10.14366/usg.21150>
5. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, Afolabi P, Faust SN, Davies JH. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Arch Dis Child*. 2021 Jan;106(1):3-8
6. Hidalgo I, Molina M. Enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV (1): 38–46