

INCERTIDUMBRES EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y LOS ESFUERZOS DE LA IMAGEN MÉDICA PARA MINIMIZARLAS

UNCERTAINTIES IN PRECISION MEDICINE AND THE ROLE OF MEDICAL IMAGING IN MINIMIZING THEM

Luis Martí-Bonmatí^{1,2}; David Martí-Aguado³

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Radiología.
2. Área Clínica de Imagen Médica y Grupo de Investigación en Imagen Biomédica, Hospital Universitario y Politécnico e Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.
3. Servicio de Medicina Digestiva, Unidad de Hepatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria y INCLIVA, Valencia.

Palabras clave:

Incetidumbre;
Biomarcadores de
imagen;
Resonancia magnética;
Enfermedad hepática
metabólica;
Medicina de precisión.

Keywords:

Uncertainty;
Imaging biomarkers;
Magnetic resonance
imaging;
Metabolic
dysfunction-associated
steatotic liver disease;
Precision medicine.

Resumen

La incertidumbre es una propiedad intrínseca del conocimiento médico, no un mero fallo instrumental. Esta revisión analiza la naturaleza de la incertidumbre en la Medicina de Precisión desde una perspectiva tanto epistemológica, ilustrada por la paradoja entre la física cuántica y la práctica clínica en medicina, como técnica, centrada en los biomarcadores cuantitativos de imagen para la enfermedad hepática metabólica (EHmet). Se describen los cuatro tipos de incertidumbre en las observaciones médicas (biológica, de datos, de modelos e interpretativa) y se revisan los conceptos de exactitud, precisión y fiabilidad aplicados a la imagen médica cuantitativa. Se presenta la evidencia actual sobre los biomarcadores de resonancia magnética (RM) relacionados con la fracción grasa por densidad protónica (PDFF) y tasa de relajación transversal (R2*) como referencias no invasivas para la estadificación y monitorización de la EHmet. Se discute críticamente la histología como patrón de referencia, y se analizan diferentes estrategias para reducir la incertidumbre: segmentación automática de todo el volumen hepático, exclusión de los vasos, mapas de confianza y métodos de inteligencia artificial (IA). La revisión concluye que ningún biomarcador se acepta por su perfección, sino por la solidez y consistencia de la evidencia que respalda su repetibilidad, explicabilidad y utilidad clínica.

Abstract

Uncertainty is an intrinsic property of medical knowledge rather than a mere instrumental limitation. This review examines the nature of uncertainty in Precision Medicine from both an epistemological perspective—illustrated by the paradox between quantum physics and clinical practice in medicine—and a technical perspective focused on quantitative imaging biomarkers in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The four main sources of uncertainty in medical observations (biological, data-related, model-related, and interpretative) are described, together with the concepts of accuracy, precision, and reliability as applied to quantitative medical imaging. Current evidence supports the use of magnetic resonance (MR) imaging derived proton density fat fraction (PDFF) and transverse relaxation rate (R2*) as the non-invasive reference biomarkers for MASLD staging and monitoring. The role of histology as a reference standard is critically discussed, and strategies to reduce uncertainty—including whole-liver automated segmentation, vessel exclusion, confidence maps, and artificial intelligence methods—are analyzed. The review concludes that no biomarker is accepted because it is perfect, but because robust and consistent evidence supports its repeatability, explainability, and clinical utility.

Autor para la correspondencia

Luis Martí-Bonmatí
IIS La Fe. Avda. Fernando Abril Martorell, 106 - 46026 Valencia
E-Mail: luis_marti@iislafe.es

INTRODUCCIÓN

Existe una paradoja sugerente entre la física y la medicina. La física moderna, la ciencia que más se asocia con la precisión y la exactitud, terminó descubriendo que la naturaleza tiene un límite intrínseco para ser conocida con certeza. La mecánica cuántica demostró que, frente al ideal determinista donde si conociéramos todas las variables de un sistema podríamos predecir exactamente su comportamiento, existe una incertidumbre irreducible descrita por el principio de Heisenberg. Paradójicamente, la física alcanza su máximo rigor cuando cuantifica esta incertidumbre; su éxito no consiste en eliminarla, sino en describirla matemáticamente y predecir sus consecuencias con extraordinaria exactitud (1).

La medicina se enfrenta a un problema diferente y más urgente. El médico no puede permitirse el lujo intelectual de aceptar la incertidumbre como resultado final, porque cada diagnóstico, tratamiento y decisión clínica conlleva consecuencias directas para los pacientes. La pregunta fundamental no es si una medición es exactamente verdadera, sino si es suficientemente fiable para tomar decisiones con seguridad. En medicina, una prueba diagnóstica vale menos por su exactitud teórica que por su capacidad de producir resultados consistentes en diferentes condiciones y distintos pacientes, hospitales, observadores y momentos temporales (2).

Ambas disciplinas han llegado, por caminos opuestos, a una conclusión semejante. La física

descubrió que la exactitud absoluta es inalcanzable en los fundamentos de la naturaleza y aprendió a convivir con la incertidumbre cuantificada. La medicina descubrió que la complejidad biológica de las enfermedades hace imposible la certeza absoluta en cada paciente y aprendió a confiar en la reproducibilidad colectiva de la evidencia. El conocimiento científico no se fundamenta en la ausencia de duda, sino en la capacidad de reconocerla, caracterizarla y gestionarla (3).

La Medicina de Precisión, con su promesa de intervenciones individualizadas basadas en el conocimiento aportado por los datos biológicos, genómicos y de imagen del paciente concreto, ha elevado las expectativas sobre la exactitud diagnóstica. Sin embargo, ha intensificado también la exposición a nuevas fuentes de incertidumbre, tales como la variabilidad biológica interindividual, la heterogeneidad de los datos adquiridos, las limitaciones de los modelos predictivos, y las dificultades en la interpretación clínica de resultados multidimensionales complejos (4). La imagen médica ocupa un lugar central en mejorar este escenario de incertidumbres, tanto como fuente de información cuantitativa como herramienta para reducir la variabilidad en la interpretación clínica (5).

Esta revisión tiene como objetivo analizar la naturaleza de la incertidumbre en la Medicina de Precisión y el papel específico de la imagen médica cuantitativa para minimizarla, con especial atención a los biomarcadores de resonancia magnética (RM) aplicados a la enfermedad hepática crónica (Figura 1).

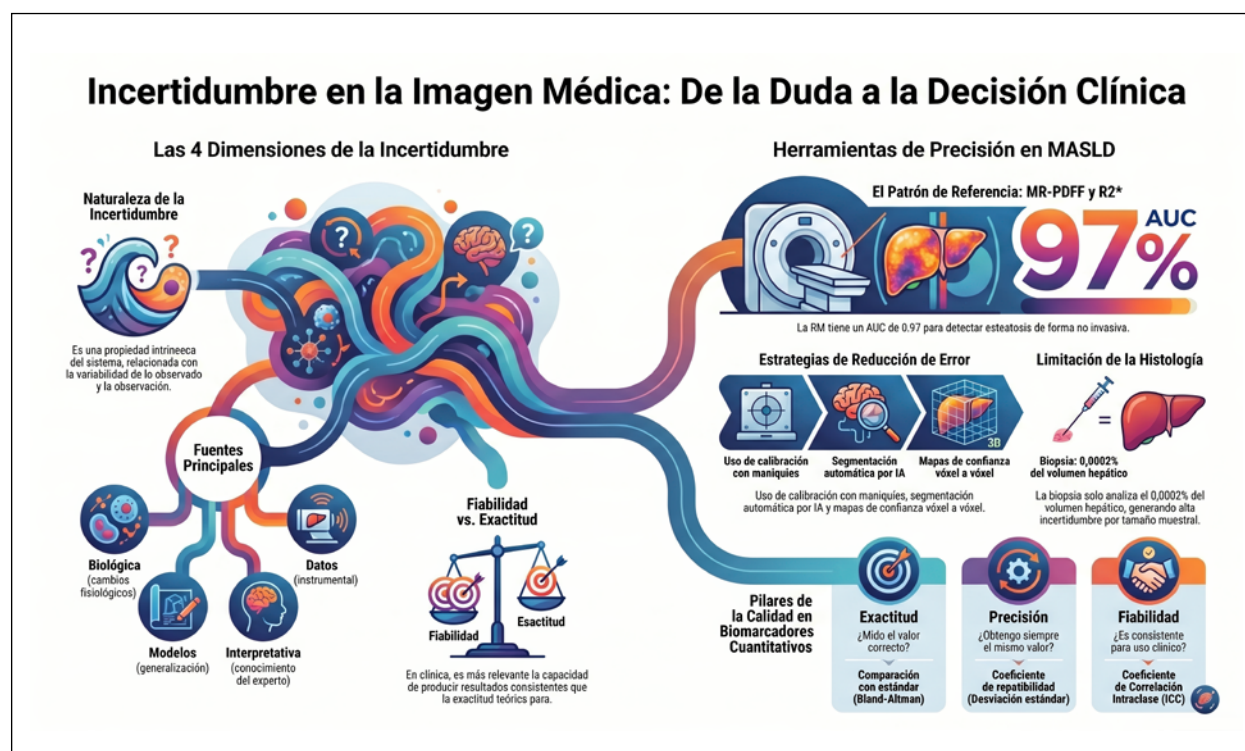


Figura 1.

TIPOS DE INCERTIDUMBRE EN LA OBSERVACIÓN MÉDICA

En la Medicina Personalizada se suele aceptar que la incertidumbre es un fallo de la inferencia causal, cuando en realidad constituye una propiedad intrínseca del sistema, relacionada con la variabilidad de lo observado, del cómo se observa y de las interferencias en la observación (6).

En este trabajo se distinguirán las siguientes fuentes principales de incertidumbre:

- La incertidumbre biológica, que surge de los cambios locales y las variaciones temporales propias de los procesos biológicos y fisiopatológicos. Un biomarcador capturado en un instante determinado refleja un estado dinámico promedio, no un valor estático e inmutable.
- La incertidumbre en la recogida de los datos, que engloba la imprecisión de las mediciones, la variabilidad instrumental, la necesidad de armonización entre diferentes equipos y protocolos, la elección de las métricas, la valoración de los factores de confusión, y la reproducibilidad del proceso.
- La incertidumbre de los modelos, que comprende la completitud e impacto de las variables de entrada, la capacidad de generalización a poblaciones no representadas en el entrenamiento, y la explicabilidad de los resultados de salida.

- La incertidumbre en la interpretación, que incluye el conocimiento previo de la situación que tiene el médico responsable como intérprete, la representatividad de los umbrales establecidos, y los diferentes espectros clínicos de la entidad estudiada (7).

Aunque la exactitud y la precisión de las mediciones son objetivos deseables, es la fiabilidad y la reproducibilidad de las estimaciones lo que resulta más relevante para la práctica clínica, dado que estos son los aspectos que determinan la confianza en las decisiones diagnósticas y terapéuticas para el manejo de los pacientes.

EXACTITUD, PRECISIÓN Y FIABILIDAD EN LOS BIOMARCADORES CUANTITATIVOS DE LA IMAGEN MÉDICA

En la imagen médica cuantitativa, y específicamente en la RM cuantitativa, los términos exactitud, precisión y fiabilidad se utilizan con frecuencia de forma intercambiable, aunque describen propiedades diferentes de una medición (Tabla 1) (8).

La exactitud indica qué tan cerca está una medición del valor verdadero o de referencia, y está relacionada con el sesgo del método. Si un fantoma utilizado para calibrar la relajatividad T1 presenta un valor de 1,000 ms, una medición de 995 ms indicará una alta exactitud, mientras que un valor de 1,200 ms indicará una exactitud menor. Los factores que

Tabla 1. Conceptos clave en la evaluación de los biomarcadores cuantitativos de imagen médica.

Concepto	Pregunta que responde	Método de evaluación
Exactitud	¿Mido el valor correcto?	Comparación con el estándar de referencia definido (por ejemplo: análisis de Bland-Altman). Sesgo (estimación del error sistemático de medición).
Precisión	¿Obtengo siempre el mismo valor?	Desviación estándar, coeficiente de variación, el error estándar. Coeficiente reproducibilidad (cuantifica la mínima diferencia significativa entre dos mediciones obtenidas sobre los mismos objetos en condiciones diferentes, como la localización, el operador o los sistemas de medición). Coeficiente repetibilidad (cuantifica la mínima diferencia significativa entre dos mediciones sobre los mismos objetos obtenidas en un periodo corto de tiempo mediante el mismo procedimiento de medición, operadores, sistema de medición, y condiciones de operación).
Fiabilidad	¿La medición es suficientemente consistente para su uso en práctica clínica?	Coeficiente de correlación intraclase (cociente entre la varianza de medición entre sujetos y la varianza total observada de la medición). Concordancia test-retest.

afectan a la exactitud en RM incluyen las imperfecciones de la secuencia de adquisición, las inhomogeneidades de los campos magnéticos B0 y B1, el uso de modelos matemáticos simplificados, los errores en la calibración, y la vibración del maniquí o el movimiento del paciente durante la exploración (9).

La precisión describe la dispersión de unas mediciones repetidas, independientemente de si son correctas o no. Se cuantifica mediante las métricas de la desviación estándar, el coeficiente de variación, el error estándar y los coeficientes de reproducibilidad y repetibilidad. Una medición puede ser muy precisa (con una baja dispersión) aunque sea inexacta (es decir, alejada del valor verdadero) o, al contrario, exacta pero imprecisa. El ejemplo clásico en una diana son los impactos que pueden agruparse mucho (alta precisión) pero estar lejos del centro (baja exactitud) (8).

Por otro lado, la fiabilidad evalúa la capacidad de una medición para producir resultados consistentes y distinguir correctamente entre sujetos o tejidos en condiciones variables. En imagen médica se analiza habitualmente mediante el coeficiente de correlación intraclase, la concordancia test-retest, o la reproducibilidad entre equipos y entre centros. Depende simultáneamente de la precisión de la medición y de la variabilidad biológica entre individuos: una técnica muy precisa puede mostrar una fiabilidad limitada en una cohorte homogénea, donde la variabilidad entre sujetos es pequeña en relación con el error de medida (8).

En estudios multicéntricos, la secuencia habitual de validación de un biomarcador cuantitativo sigue un flujo definido por los siguientes pasos: 1) exactitud (validada con fantasmas), 2) precisión (repetibilidad), 3) reproducibilidad (entre escáneres, fabricantes y centros), y 4) fiabilidad clínica. Para que un biomarcador cuantitativo sea útil clínicamente debe demostrar exactitud respecto al parámetro físico o biológico de referencia, precisión en adquisiciones repetidas, y fiabilidad para distinguir de forma robusta entre pacientes, centros y momentos temporales.

LA INCERTIDUMBRE CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA: NECESIDAD DE BIOMARCADORES NO INVASIVOS

La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es la hepatopatía crónica más prevalente a nivel mundial, íntimamente ligada con comorbilidades metabólicas como la obesidad y la diabetes tipo 2 (10). Su historia natural progresa desde la esteatosis simple hacia la esteatohepatitis, la fibrosis, la cirrosis y finalmente el carcinoma hepatocelular (HCC).

La biopsia hepática ha sido históricamente el patrón de referencia para evaluar la EHmet. Sin embargo, este procedimiento presenta limitaciones inherentes que generan incertidumbres. Así, el tamaño muestral es mínimo (aproximadamente el 0,0002%

del volumen hepático total); la calidad de la muestra puede ser subóptima cuando no se obtienen al menos once espacios portales; la lectura por el patólogo es subjetiva, con discrepancias inter- e intraobservador superiores al 30%; la morbilidad del procedimiento alcanza hasta el 5%; y la aceptación por parte del paciente es limitada, especialmente si se requiere seguimientos o la enfermedad es asintomática (11). Además, la histología convencional emplea puntuaciones categóricas ordinales y subjetivas, mientras que la patología digital mediante análisis de imagen digital (DIA) no está completamente incorporada ni estandarizada.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la esteatosis y la sobrecarga de hierro son los principales determinantes de la progresión hacia fibrosis hepática moderada-avanzada (12). La aprobación de nuevos tratamientos farmacológicos como el resmetirom para la esteatohepatitis con fibrosis moderada-avanzada estadios F2-F3, hace aún más urgente disponer de biomarcadores no invasivos, reproducibles y sensibles al cambio para la monitorización terapéutica (13).

BIOMARCADORES DE IMAGEN PARA ESTEATOSIS Y SOBRECARGA DE HIERRO HEPÁTICOS

Ecografía

La ecografía es la técnica de imagen más accesible para el cribado de la esteatosis hepática. En la imagen ecográfica la esteatosis genera un aumento de la ecogenicidad parenquimatosa, con una relación hígado/riñón superior a 1,3-1,5 como indicador semicuantitativo. Para la cuantificación de la esteatosis, los parámetros ecográficos basados en la atenuación ultrasónica de una región del lóbulo derecho hepático, como el Parámetro de Atenuación Controlada (CAP) y la Atenuación Cuantitativa 2D, han demostrado una mayor rendimiento diagnóstico y reproducibilidad que la imagen en escala de grises convencional (14). Los mapas de confianza ecográficos permiten además identificar estos parámetros eliminando las estimaciones menos fiables y mejorando así la robustez del análisis (15). Su área de incertidumbre descarta las zonas de baja sensibilidad que no permiten clasificar adecuadamente la gravedad de la afectación en la región definida.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) adquirida sin la administración de contraste intravenoso permite una detección oportunista de la esteatosis. Unos valores de atenuación hepática inferiores a 40 unidades Hounsfield (HU) indican la presencia de esteatosis moderada, y unos valores superiores a 75 HU sugieren una sobrecarga de hierro. Sin embargo, la grasa y el hierro presentan efectos de confusión mutuos que limitan su cuantificación simultánea (16). La TC espectral sin contraste

obtenida virtualmente por descomposición espectral ha demostrado un rendimiento diagnóstico comparable al de la TC convencional sin contraste real. Un valor inferior a 46 HU proporciona alta especificidad (95%) con sensibilidad moderada (69%) para detectar esteatosis. El mapa de contenido de hierro virtual (VIC) presenta una fuerte correlación con el R2* de RM ($r=0,885$) y permite reconocer la sobrecarga de hierro clínicamente significativa con una sensibilidad y especificidad del 100% a un umbral de 7 mg Fe/g (17).

Resonancia magnética: PDFF y R2*

La RM constituye actualmente el patrón de referencia aceptado para la evaluación no invasiva del contenido hepático de grasa y de hierro, ofreciendo biomarcadores cuantitativos tras el control de los principales factores de confusión en el diseño de la secuencia de adquisición y el procesamiento de la señal (18).

La fracción grasa por densidad protónica (PDFF) se obtiene mediante secuencias eco de gradiente multieco con desplazamiento químico agua-grasa (GRE-ME-DQ). Esta secuencia calcula la PDFF separando las señales de grasa y agua corregidas, empleando seis picos espectrales de grasa para modelizar la señal, y minimizando la influencia del hierro hepático. Ha demostrado un área bajo de curva (AUC) de 0,97 para la detección y cuantificación de la esteatosis en múltiples estudios multicéntricos y con diversos equipos de RM (19). La concentración de hierro hepático (LIC, del inglés *liver iron concentration*) se obtiene de la misma secuencia GRE-ME-DQ calculando el R2* corregido por los factores de confusión (en este caso la grasa, inhomogeneidad de campo magnético y ruido), con el mayor nivel de evidencia disponible para la cuantificación exacta y reproducible del LIC, independientemente del fabricante del equipo. La variabilidad demostrada es inferior a 0,2 mg/g para el LIC (20).

La adquisición simultánea de PDFF y R2* en una única secuencia permite obtener ambos biomarcadores de forma eficiente, superando el rendimiento de la ecografía y la TC espectral para detectar y clasificar la gravedad de la esteatosis hepática y la sobrecarga de hierro (21).

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA INCERTIDUMBRE EN LOS BIOMARCADORES DE IMAGEN

Calibración con fantasmas y reproducibilidad intercentro

La calibración mediante valores de referencia proporcionados por fantasmas o maniqués y las mediciones simultáneas de PDFF y R2* en equipos tanto de 1,5T como de 3,0T minimizan la variabilidad intercentro en los mapas vóxel a vóxel de PDFF y R2* (22). La repetibilidad (mismo equipo,

condiciones ideales) para el PDFF y la R2* es de aproximadamente $\pm 5\%$, con una desviación estándar de $\pm 1,5\%$, siendo el principal factor de variabilidad la localización de las regiones de interés analizadas (ROI). La reproducibilidad entre diferentes equipos medida mediante el coeficiente de repetibilidad (RC%) se sitúa por debajo del 20% para la PDFF y del 30% para el R2*, como umbral de cambio mínimo clínicamente relevante en estudios de monitorización (23).

Análisis de región de interés (ROI) frente a segmentación del hígado completo

En la práctica clínica convencional se colocan tres ROI sobre un único corte representativo del parénquima hepático, evitando las estructuras vasculares y biliares. Esta técnica sencilla introduce la incertidumbre derivada del sesgo por tamaño muestral (la ROI no representa la totalidad del hígado) e imposibilita evaluar las variaciones en la distribución de estos biomarcadores en todo el parénquima.

La segmentación automática de todo el hígado mediante redes neuronales convolucionales proporciona una exactitud diagnóstica equivalente a las mediciones por ROI, con la ventaja adicional de reducir la variabilidad, disminuir los márgenes de error, y permitir evaluar la heterogeneidad de la distribución de la grasa y el hierro en el hígado completo (24). Análisis más refinados que excluyen los grandes vasos intrahepáticos ofrecen unos valores de PDFF y R2* ligeramente superiores con un menor coeficiente de variación, mejorando así la precisión pero sin diferencias estadísticas entre grados de gravedad (25). Para cuantificar la distribución heterogénea, se recomienda aportar tanto el valor medio como el coeficiente de variación del biomarcador o las métricas de homogeneidad en la distribución del histograma (asimetría, curtosis, entropía).

Discrepancias entre referencias: el papel de la patología digital

Las guías de práctica clínica de la EASL de 2021 señalan la necesidad de realizar estudios que empleen valores de referencia más precisos, como la morfometría con análisis digital de imagen (DIA), para validar definitivamente la PDFF obtenida con RM como patrón de referencia aceptado (26). En nuestra experiencia, la histología convencional discrepa de la PDFF hasta en un 36% de los casos. La variación y distribución del tamaño de las vacuolas lipídicas determinada por DIA permite comprender estas discordancias. Así, la microesteatosis es el principal factor de confusión en la discrepancia con la RM, ya que vacuolas de tamaño diminuto son capturadas por el biomarcador PDFF, pero suelen pasar desapercibidas al microscopio convencional (27). El ajuste de los umbrales de clasificación mediante modelos integrados de DIA y PDFF reduce estas discrepancias de forma muy significativa.

Mapas de confianza e inteligencia artificial

Los mapas de confianza constituyen una forma intuitiva y rigurosa de estimar la incertidumbre en la RM cuantitativa. Se basan en el error normalizado de la raíz cuadrática media (NRMSE) calculada entre la señal medida y el modelo de señal ajustada empleando simulaciones de límite inferior de Cramér-Rao y de Monte-Carlo. Si repitiésemos una adquisición muchas veces bajo las mismas condiciones, el mapa de confianza estima cuánto variaría el valor del biomarcador en cada vóxel, sin necesidad de adquirir realmente múltiples exploraciones (28).

Los métodos de inteligencia artificial (IA) basados en redes neuronales convolucionales permiten garantizar además la robustez frente a diferencias en geometría, composición, fabricantes y protocolos. El método AI-DEAL genera una cuantificación conjunta vóxel-a-vóxel de la PDF y de su incertidumbre (varianza) de forma simultánea y con bajo coste computacional, siendo robusto frente a variaciones en el protocolo de adquisición (29). Estos avances reducen todavía más las incertidumbres residuales y abren una vía hacia los biomarcadores de imagen de alta fiabilidad y precisión, plenamente estandarizados y útiles en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

La incertidumbre en la Medicina de Precisión no es un defecto que pueda eliminarse por completo, sino una propiedad inherente a la complejidad biológica y a la naturaleza de la medición. Se propaga y amplifica en cada paso del proceso diagnóstico, e incluye los aspectos de la variabilidad biológica, la adquisición de datos, los modelos predictivos y su interpretación clínica final.

La imagen médica cuantitativa, y en particular la RM, ofrece las herramientas más completas para caracterizar y minimizar esta incertidumbre en la evaluación de la EHmet. Los biomarcadores de imagen PDF y $R2^*$ representan los valores subrogados de referencia para la cuantificación de la fracción grasa intrahepática y el contenido de hierro, respectivamente. Ambos biomarcadores proporcionan información robusta sobre la magnitud del valor y su distribución en el hígado, están disponibles en la práctica clínica, son aceptados por el paciente, carecen de sesgos relevantes y son coste-efectivos (Figura 1).

La reducción progresiva de la incertidumbre en estos biomarcadores ha sido posible gracias a la calibración rigurosa con fantasmas, la segmentación automática de todo el hígado, la incorporación de la patología digital para entender las discrepancias entre distintos métodos diagnósticos, y el desarrollo de mapas de confianza y las inferencias generadas por la IA aportan estimaciones vóxel a vóxel de la fiabilidad de cada medición.

En última instancia, y como reflejo de la paradoja entre la física y la medicina con la que se abre esta revisión, ningún biomarcador se acepta por ser perfecto. Una observación clínica, sea un criterio radiológico, un biomarcador cuantitativo o una escala de estadificación, se acepta porque produce resultados repetibles, explicables y útiles en el contexto clínico en el que se aplica. La confianza en su uso depende de la solidez y consistencia de la evidencia que respalda estas propiedades. La imagen médica moderna trabaja con este objetivo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de Matías Fernández-Patón, Manuel Marfil, Amadeo Ten-Esteve, Leonor Cerdá-Alberich, Ana Jiménez-Pastor, Ángel Alberich-Bayarri y Manuela França, cuyos trabajos y aportaciones científicas han sido fundamentales para el desarrollo de los contenidos de esta revisión.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha desarrollado gracias a los proyectos PI24/00937 (IP: LM-B) y PI25/01762 (IP: DM-A) financiados por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación de España), cofinanciada por la Unión Europea.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Luis Martí-Bonmatí es Director Científico de EUCAIM (Infraestructura Europea de Imagen del Cáncer), miembro del Consejo Asesor Científico de QUIBIM SL, y cofundador de la iniciativa *AI for Health Imaging* (Comisión Europea) y de la Fundación Imaging (organización sin ánimo de lucro). David Martí-Aguado cuenta con el apoyo de un contrato Joan Rodés (JR22/00002) del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heisenberg W. Über den anschaulichen Inhalt der quantentheoretischen Kinematik und Mechanik. *Z Phys.* 1927;43(3-4):172-198.
2. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Making a prognosis. Sackett DL, Haynes RB, & Guyatt GH, et al.: *Clinical Epidemiology, A Basic Science for Clinical Medicine* 2 Boston, Little, Brown & Co, 1991. 173-185.
3. Popper KR. *The Logic of Scientific Discovery*. London: Hutchinson; 1959.
4. Topol EJ. High-performance medicine: the

- convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56.
5. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology. *Insights Imaging*. 2015;6(2):141-155.
6. Greenhalgh T, "Uncertainty and Clinical Method," in *Clinical Uncertainty in Primary Care*, ed. Sommers L and Launer J (Springer) 2013, 23-45.
7. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-577.
8. Keenan KE, Ainslie M, Barker AJ, et al. Quantitative magnetic resonance imaging phantoms: A review and the need for a system phantom. *Magn Reson Med*. 2018;79(1):48-61.
9. Hu HH, Börnert P, Hernando D, et al. ISMRM workshop on fat-water separation: insights, applications and progress in MRI. *Magn Reson Med*. 2012;68(2):378-388.
10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-1986.
11. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898-1906.
12. Martí-Aguado D, Martí-Bonmatí L. Depósitos de hierro en la hepatopatía alcohólica y metabólica. *An RANM*. 2023;140(03):277-283.
13. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology*. 2025;81(1):312-320.
14. Wu S, Pan J, Song M, et al. Performance of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound for Identifying the Different Degrees of Hepatic Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2025;32(11):6528-6540.
15. Lee DH. Attenuation Based Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using US: Current Status and Future Perspective. *J Korean Soc Radiol*. 2025;86(3):321-334.
16. Pickhardt PJ, Lubner MG. Noninvasive Quantitative CT for Diffuse Liver Diseases: Steatosis, Iron Overload, and Fibrosis. *Radiographics*. 2025;45(1):e240176.
17. Catania R, Jia L, Haghshomar M, Miller FH, Borhani AA. Detection of moderate hepatic steatosis on contrast-enhanced dual-source dual-energy CT: Role and accuracy of virtual non-contrast CT. *Eur J Radiol*. 2024;172:111328.
18. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(4):729-749.
19. Azizi N, Naghibi H, Shakiba M, et al. Evaluation of MRI proton density fat fraction in hepatic steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2025;35(4):1794-1807.
20. Reeder SB, Yokoo T, França M, et al. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR. *Radiology*. 2023;307(1):e221856.
21. França M, Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L, et al. Accurate simultaneous quantification of liver steatosis and iron overload in diffuse liver diseases with MRI. *Abdom Radiol*. 2017;42(5):1434-1443.
22. Zhao R, Hamilton G, Brittain JH, Reeder SB, Hernando D. Design and evaluation of quantitative MRI phantoms to mimic the simultaneous presence of fat, iron, and fibrosis in the liver. *Magn Reson Med*. 2021;85(2):734-747.
23. Hernando D, Zhao R, Yuan Q, et al. Multi-center Reproducibility of Liver Iron Quantification with 1.5-T and 3.0-T MRI. *Radiology*. 2023;306(2):e213256.
24. Martí-Aguado D, Jiménez-Pastor A, Alberich-Bayarri A, et al. Automated Whole-Liver MRI Segmentation to Assess Steatosis and Iron Quantification in Chronic Liver Disease. *Radiology*. 2022;302(2):345-354.
25. Jimenez-Pastor A, Marti-Aguado D, Pereira B, et al. Impact of hepatic vessels on whole liver proton density fat fraction and R2* quantification. *Eur Radiol Exp*. 2026;10(1):1.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689.
27. Marti-Aguado D, Alfaro-Cervello C, Fernández-Patón M, et al. Digital pathology and lipid droplet size as a key determinant of discrepancies between histology and MRI gradings in steatotic liver disease. *Eur Radiol*. 2026;36(2):1050-1060.
28. Tamada D, van der Heijden RA, Weaver J, Hernando D, Reeder SB. Confidence maps for reliable estimation of proton density fat fraction and R2* in the liver. *Magn Reson Med*. 2024;91(5):2172-2187.
29. Meneses JP, Tejos C, Makalic E, Uribe S. Non-iterative and uncertainty-aware MRI-based liver fat estimation using an unsupervised deep learning method. *Med Image Anal*. 2026;107(Pt A):103811.

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Bonmatí L, Martí-Aguado D. Incertidumbres en la Medicina de Precisión y los esfuerzos de la Imagen Médica para minimizarlas. An RANM. 2026;143(02): 160-166. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev03
