

Fragilidad relativa de fémures osteoporóticos evaluados con DXA y simulación de caídas con elementos finitos guiados por radiografías de urgencias

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000200005>

Ruiz Wills C¹, Tassani S¹, Di Gregorio S², Martínez S³, González Ballester MA^{1,4}, Humbert L⁵, Noailly J¹, Del Río LM²

1 Centro para Nuevas Tecnologías Médicas (BNC MedTech). Universidad Pompeu Fabra (UPF). Barcelona (España)

2 Centro de Tecnología Diagnóstica S.A. Mutua de Terrassa. Terrassa (España)

3 Servicio de Reumatología. Mutua de Terrassa. Terrassa (España)

4 Institución Catalana de Investigación y Estudios Avanzados (ICREA). Barcelona (España)

5 Galgo Medical S.L. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 23/01/2020 - Fecha de aceptación: 10/02/2020

Trabajo remitido como prestación por una beca FEIOMM de Investigación Clínica 2016

Resumen

Objetivo: El diagnóstico de osteoporosis se ha fundamentado en la medición de la densidad mineral ósea, si bien esta variable tiene una capacidad limitada en la discriminación de pacientes con o sin fracturas. La aplicación del análisis de elementos finitos (FE) sobre imágenes volumétricas de tomografía computarizada ha mejorado la clasificación de sujetos hasta 90%, aunque la dosis de radiación, complejidad y coste no aconsejan su práctica regular. Nuestro objetivo es aplicar el análisis FE a modelos tridimensionales con absorciometría radiológica dual (3D-DXA), para clasificar pacientes con fractura osteoporótica de fémur proximal y sin fractura.

Material y métodos: Se seleccionó una cohorte de 111 pacientes con osteoporosis densitométrica: 62 con fractura y 49 sin ella. Se utilizaron modelos FE sujeto-específicos para el impacto, como la simulación estática de la caída lateral. Las simulaciones de impacto permiten identificar la región crítica en el 95% de los casos, y la respuesta mecánica a una fuerza lateral máxima. Se realizó un análisis mediante un clasificador discriminativo (*Support Vector Machine*) por tipo de fractura, tejido y género, utilizando las mediciones DXA y parámetros biomecánicos.

Resultados: Los resultados mostraron una sensibilidad de clasificación del 100%, y una tasa de falsos negativos de 0% para los casos de fractura de cuello para el hueso trabecular en las mujeres. Se identifica la variable tensión principal mayor (MPS) como el mejor parámetro para la clasificación.

Conclusión: Los resultados sugieren que el uso de modelos 3D-DXA podría ayudar a discriminar mejor a los pacientes con elevado riesgo de fracturarse.

Palabras clave: densitometría ósea, DXA, resistencia ósea, elementos finitos, radiografía.

INTRODUCCIÓN

El aumento de la población anciana y la creciente preocupación por las consecuencias de las fracturas, junto con las tasas insuficientes de detección de situaciones de fragilidad ósea^{1,2}, ha aumentado la indicación de la evaluación del riesgo de fractura³ en personas de ambos sexos mayores de 64 años. La técnica de absorciometría de doble energía radiológica (DXA) es actualmente el estándar clínico para este tipo de medición ósea.

En la actualidad, en la evaluación del riesgo de fractura se aplican diferentes métodos, si bien los más usados incluyen la presencia de factores de riesgo clínico y la medición de la densidad mineral ósea areal (DMOa). Las mediciones óseas se realizan en fémur proximal y columna lumbar mediante la técnica de DXA. Sin embargo, la DMOa solo permite una evaluación limitada de los determinantes mecánicos de la fractura ósea^{4,5}.



Correspondencia: Luis del Río Barquero (delriobarquero@gmail.com)

El análisis de elementos finitos (FE) se ha aplicado para evaluar la resistencia ósea en modelos óseos volumétricos, a partir de exploraciones de tomografía computarizada (TC), identificando, de forma precisa, los determinantes mecánicos sujeto-específicos de la fractura. En este tipo de análisis se incluyen la geometría tridimensional del hueso, la cantidad y la distribución del tejido óseo, y las cargas a las que se somete al hueso⁶. Con este proceso se superan las limitaciones de la DMOa. Los modelos de FE basados en CT se han validado ampliamente *ex vivo*⁷⁻¹², y han mostrado un mejor rendimiento en comparación con la DMOa en la predicción de la resistencia del fémur proximal *in vitro*^{6,13}. En un estudio *in vivo*¹⁴ también se ha reportado una asociación significativa entre fracturas óseas y resistencia estimada con FE.

Los modelos numéricos también han abordado en los últimos años la clasificación del riesgo de fractura. En este sentido, la resistencia ósea obtenida del análisis por FE es mejor clasificador que la DMOa^{15,16}. Falcinelli y cols.¹⁵ estudiaron el efecto de la condición de carga en la fractura a través de la resistencia ósea. En dicho estudio, en el análisis de curvas ROC (*Receiving Operating Characteristic*), el área bajo la curva (AUC), tanto en posición como en condiciones de carga múltiple, era más alta que los valores obtenidos para el DMOa. Qasim y cols.¹⁶ señalaron que la resistencia ósea calculada a partir de imágenes TC con FE era un predictor de fractura confiable mejor que la DMOa obtenida con DXA. Ambos estudios utilizaron la regresión logística para la clasificación de fracturas.

Nishiyama y cols.¹⁷ clasificaron 35 casos de mujeres que sufrían fracturas osteoporóticas mediante la resistencia del fémur obtenida usando un modelo FE basado en TC cuantitativo (QCT) y compararon su poder de clasificación con la DMOv. Los resultados obtenidos con la técnica de máquina de soporte vectorial mostraron valores de AUC de 0,79 y 0,94 para las fracturas de trocánter y cuello, respectivamente. Pese al logro obtenido en este tipo de estudio, los modelos de FE basados en QCT están lejos de convertirse en una práctica clínica habitual. Recientemente, los modelos FE tridimensionales (3D) basados en DXA permitieron la discriminación de casos de fractura con AUC >0,80 al usar la tensión principal mayor (MPS) como parámetro para la discriminación, realizando el análisis para tipo tejido óseo, clase de fractura y género.

Una posible mejora del análisis mecánico de la fractura de fémur pasa por el estudio de fractura por regiones, lo cual permite filtrar los datos más relevantes del cálculo. Sin embargo, hacen falta criterios robustos para estimar correctamente las zonas de alto riesgo de fractura y optimizar el análisis. Además, en la mayoría de los estudios numéricos publicados, la simulación de una caída lateral se ha centrado en un único vector de carga. En condiciones reales, el principal vector de carga, origen de la fractura, puede tener una orientación distinta a la que se asume en los modelos FE, afectando a la distribución de cargas internas y, consecuentemente, a las zonas de interés más relevantes. Algunos autores¹⁸ ya han expresado la necesidad de disponer de un enfoque más amplio en la simulación del componente de carga, entre los diversos condicionantes de la fractura ósea. En el único estudio en el que se simularon tres condiciones de carga de caída¹⁹ se evidenciaron diferencias en los resultados.

Por lo tanto, nuestra hipótesis fue que el análisis de una de las primeras radiografías de diagnóstico de la

fractura permite inferir la orientación espacial de la carga principal, e identificar el sector estructural más débil del fémur proximal, mediante la simulación de caída por FE. El objetivo de este estudio, pues, fue verificar, en un estudio de casos y controles de fracturas de fémur proximal, si la asociación de los parámetros biomecánicos relacionados con la resistencia ósea derivada de los modelos de FE basados en DXA mejora, teniendo en cuenta representaciones más avanzadas de las cargas asociadas a la caída y de las zonas del hueso más afectadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

La metodología aplicada en este estudio y el uso de los datos clínicos e imágenes médicas fueron valorados por parte del comité ético del Hospital Universitario Mutua de Terrasa, recibiendo su aprobación en noviembre de 2016.

Se utilizaron datos de exploración con DXA de 111 pacientes de ambos sexos con indicación de densitometría ósea, y que habían sido explorados en el departamento de CETIR en el Hospital Universitario Mutua de Terrasa. Todos los pacientes tenían osteoporosis de acuerdo con la clasificación de la OMS, (*T-score* de columna lumbar, cuello de fémur o área total de fémur <-2,5). No hubo en los pacientes con fractura una selección bajo el criterio de un *T-score* >-2,5. De estos pacientes, 62 habían padecido recientemente una fractura en alguno de los sectores del tercio proximal de fémur tras una caída fortuita (grupo de casos), y 49 pacientes, de similares características en cuanto edad, peso, talla, y categoría según el *T-score*, no tenían antecedentes de fractura previa (grupo de controles). Los datos de los pacientes se han descrito en la tabla 1, considerando el tipo de fractura y género.

Imágenes médicas

• Radiografías

Se han usado las imágenes escaneadas o por copia intra-PACS (*Picture Archiving and Communication System*) de las radiografías del tercio proximal del fémur, realizadas para confirmación del diagnóstico de fractura a su ingreso en el departamento de Urgencias del Hospital, y previamente a la cirugía de la extremidad en la que se sospechaba la lesión. De las radiografías de pelvis y sector superior de fémur en proyección anteroposterior y lateral, se seleccionaron aquellas que mostraban de forma fehaciente la fractura, su exacta localización, el número de fragmentos y su desplazamiento.

Teniendo en cuenta la presencia y la localización de las alteraciones, se estableció la siguiente clasificación:

a) Alteraciones en cuello de fémur:

1. Impacto en valgo sobre la cabeza femoral.
2. Fractura completa del cuello sin desplazamiento de fragmentos.
3. Desplazamiento en varo de la cabeza femoral.
4. Solución de continuidad completa entre ambos fragmentos.

b) Alteraciones de trocánter:

1. Fractura conminuta con desprendimiento del trocánter menor; el extremo caudal del fragmento del cuello se encuentra dentro de la cavidad medular de la diáfisis femoral, con pared posterior conminuta.
2. Fractura conminuta con el extremo inferior del cuello fuera de la diáfisis, desviación medial.

3. Fractura trocantérica en donde la diáfisis está desplazada hacia dentro; con trazo inverso al primer tipo de alteración.

• DXA

La exploración con DXA en los pacientes que han sufrido la fractura del tercio superior de fémur se realiza a los pocos días de haber sufrido la fractura, y tras el tratamiento quirúrgico acorde al tipo de fractura.

Se utilizó un densitómetro Prodigy Advance DXA (GE Healthcare, Madison, Wisconsin, EE.UU.). Este dispositivo utiliza un haz en abanico de ángulo estrecho que produce rayos X en dos bajas energías distintas mediante un filtro K de cerio, con una distorsión mínima en la imagen. Todos los pacientes fueron posicionados y escaneados teniendo en cuenta las recomendaciones del fabricante. Los pacientes fueron colocados en la mesa de exploración de la DXA en posición de decúbito supino, con los pies juntos, y una rotación interna de la pierna a escanear de 25-30°. Se aplicó en el análisis el *software* EnCore V12.3. La exploración con DXA se realizó en el fémur opuesto al que se había padecido la fractura, siguiendo las recomendaciones del fabricante y las posiciones oficiales de la ISCD (*The International Society for Clinical Densitometry*).

En los pacientes sin fractura se efectuó la exploración con similares criterios en la columna lumbar y fémur derecho.

• 3D-DXA

Los ficheros de DXA de fémur proximal obtenidos en proyección posteroanterior bidimensionales (2D), fueron reconstruidos a 3D mediante el *software* 3D Shaper® (versión 2.6, Galgo Medical, Barcelona, España), con el que se obtuvieron modelos 3D específicos de cada sujeto, de acuerdo con el método de modelado implementado y descrito¹⁴. Brevemente, el algoritmo utiliza un modelo estadístico 3D de forma y densidad del fémur proximal, construido a partir de una base de datos de escaneos mediante tomografía computarizada cuantitativa (QCT) de hombres y mujeres caucásicos. Las variables calculadas a partir de la reconstrucción en 3D son:

- Densidad mineral ósea volumétrica (DMOV): mg/cm³, en hueso trabecular, hueso cortical y hueso integrado.

- Grosor de hueso cortical en las siguientes regiones: cuello femoral, trocánter, diáfisis y área total.

- Densidad de superficie cortical: variable obtenida multiplicando la densidad del hueso cortical local, por el grosor cortical (en mg) en cada punto de la superficie cortical externa (en cm²).

• Modelos FE paciente-específicos

La creación de los modelos FE en 3D siguió la metodología descrita en trabajos anteriores^{20,21}. En total se reconstruyeron 111 modelos a partir de los ficheros de exploraciones con DXA. El hueso fue considerado como un elemento elástico isotrópico con coeficiente de Poisson de 0,3²². Se obtuvo la distribución volumétrica de la densidad ósea (DMOV) para cada modelo, y la rigidez ósea para el hueso cortical y trabecular, se calculó usando las siguientes relaciones empíricas^{23,24}:

$$E_{cortical} = 10200 \rho_{ash}^{2,01} \quad [1]$$

$$E_{trabecular} = 0,0057 \rho_{app}^{1,96} \quad [2]$$

donde $E_{cortical}$ y $E_{trabecular}$ son el módulo de Young cortical y trabecular (en megapascasles, MPa), respectiva-

Tabla 1. Número de pacientes reclutados por grupo, sexo y tipo de fractura

Sexo	Fracturas		Controles
	Cuello	Trocánter	
Mujeres	26	19	37
Hombres	10	7	12
Total	36	26	49

mente, ρ_{ash} es la densidad de cenizas óseas en g/cm³, y ρ_{app} es la densidad aparente en g/cm³. Los dos últimos se calcularon con las siguientes expresiones²⁵:

$$\rho_{ash} = 0,87 \rho_{QCT}^{-0,079} \quad [3]$$

$$\rho_{app} = \frac{\rho_{ash}}{0,6} \quad [4]$$

donde ρ_{QCT} es la densidad obtenida por las imágenes QCT aproximada por el vBMD, en g/cm³, obtenidas por el *software* 3D Shaper® (Galgo Medical).

Simulaciones

• Simulaciones de caída

Para todos los modelos se realizaron simulaciones de caída lateral. La simulación consistió en el movimiento axial del fémur y el impacto sobre una superficie sólida. Se aplicó una velocidad constante máxima a la parte superior de la cabeza femoral en la dirección axial hacia la superficie que se fijó por completo (Figura 1a). La velocidad (V_{impact}), era específica del paciente considerando la altura del paciente (h) y la fuerza de la gravedad (g) según la ecuación [5]²⁶.

Entre las variables biomecánicas, la tensión principal mayor (MPS), que es el valor absoluto máximo entre los esfuerzos principales máximo y mínimo, se utilizó para identificar regiones críticas, que se puedan comparar con las radiografías tomadas inmediatamente después de la fractura, para validar las predicciones de los modelos.

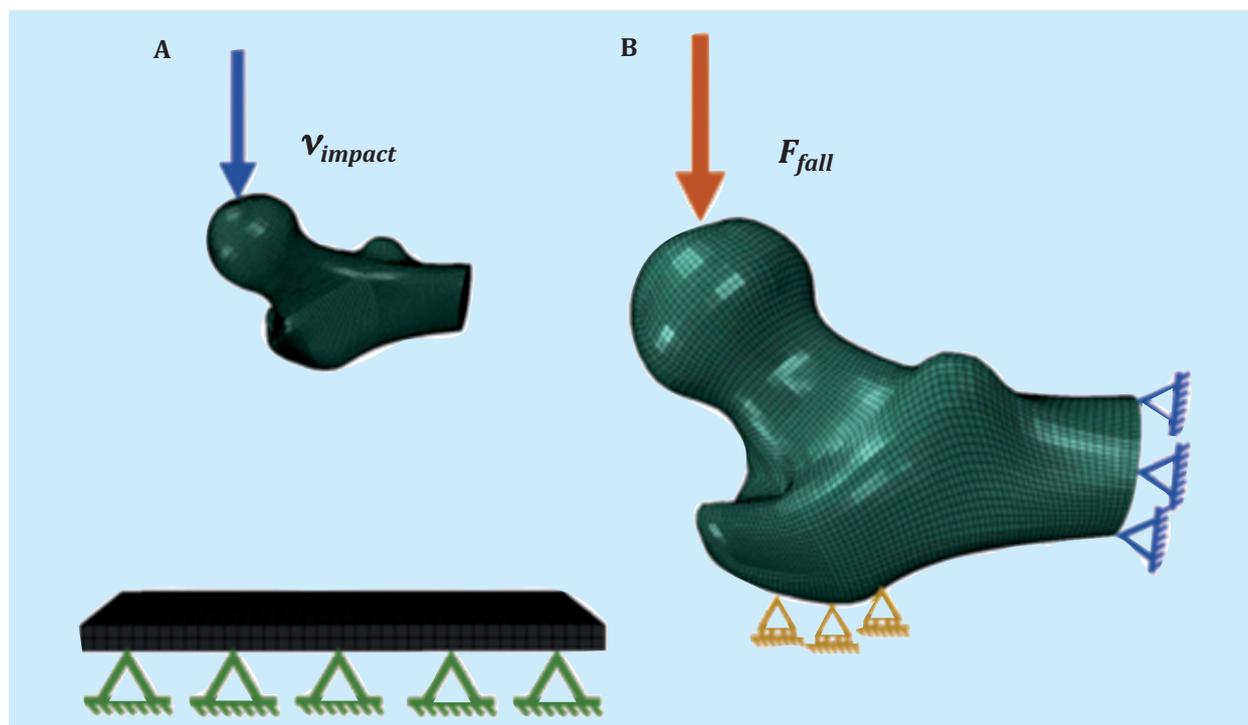
$$V_{impact} = \sqrt{2 \cdot g \cdot h_c} \quad [5]$$

$$h_c = 0,51h \quad [6]$$

• Simulaciones estáticas

La respuesta mecánica del fémur debido a una caída lateral, se evaluó mediante simulaciones estáticas. Se aplicó una fuerza de caída máxima (F_{fall}) en la parte superior de la cabeza femoral, el trocánter menor se restringió en la dirección de la fuerza, y la base del fémur proximal se fijó en todas las direcciones (Figura 1b). La fuerza de caída depende del peso y la altura del paciente²⁷. Los valores de deformación principal máxima, deformación principal mayor (MPE), densidad de energía de deformación (SED), tensión principal máxima y tensión principal mayor (MPS), se analizaron en la región de interés (ROI) obtenida de las simulaciones de caída para las zonas del trocánter y del cuello. Todos los cálculos de FE se realizaron con el equipo ABAQUS v2018 (Dassault Systèmes Simulia Corp., Johnston, Rhode Island, EE.UU.). La deformación (*strain*) es la modificación de la dimensión en relación con la dimensión previa a la tensión, expresada en unidad de longitud. La tensión (*stress*) es la presión por unidad de área y se expresa en pascales (Pa). En nuestro caso la magnitud de los resultados hace necesario utilizar megapascasles (MPa).

Figura 1. Condiciones límite de las simulaciones: A) simulaciones de impacto, y B) simulaciones estáticas



Análisis ROC-AUC

Siguiendo las pautas del estudio de Ruiz Wills y cols.²¹, se probó el poder de discriminación de seis parámetros: la DMOv relacionada con las imágenes DXA extrapoladas en 3D, y 5 parámetros derivados de las simulaciones FE, i.e., la deformación principal máxima, la MPE, la SED, la tensión principal máxima y la MPS. El análisis consideró los grupos de pacientes (casos y controles), tipo de fractura (cuello y trocánter), tipo de hueso (trabecular y cortical) y género (femenino y masculino). El área bajo la curva ROC se utilizó para cuantificar el poder de discriminación de los parámetros evaluados. Además, se aplicó una validación cruzada de 5 y 4 iteraciones para las discriminaciones por fractura de cuello y trocánter, respectivamente. Esta técnica es utilizada en instrumentos de inteligencia artificial para validar los modelos generados, garantizando que la partición entre datos de entrenamiento y prueba son independientes. Consiste en repetir y calcular la media aritmética obtenida de las medidas de evaluación sobre diferentes particiones. El proceso de validación cruzada es repetido durante k iteraciones, con cada uno de los posibles subconjuntos de datos de prueba. Finalmente se realiza la media aritmética de los resultados de cada iteración para obtener un único resultado. Este método es muy preciso, puesto que se evalúa a partir de K combinaciones de datos de entrenamiento y de prueba.

Método de clasificación

Se utilizó la máquina de soporte vectorial (*Support Vector Machine, SVM*) para la clasificación de fracturas. Las máquinas de soporte vectorial son un conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado. Estos métodos están indicados para resolver situaciones en los que se requiere una separación óptima entre componentes de una cohorte, y en la que se pueden presentar problemas de clasificación y regresión. El análisis utilizó los mismos parámetros eva-

luados en la sección anterior: uno relacionado con las imágenes DXA y cinco variables biomecánicas obtenidas del análisis FE. Todos los parámetros se normalizaron con la media y con la desviación estándar:

$$X_{normalizada} = \frac{X - \bar{X}}{SD} \quad [7]$$

donde X son los valores del parámetro a normalizar, \bar{X} es la media de los valores del parámetro para todos los elementos del área analizada, y SD es la desviación estándar correspondiente.

Además, se consideraron para la clasificación el grupo a que correspondían los pacientes como el tipo de fractura. El tejido y el sexo se seleccionaron a partir de los resultados, donde el poder de discriminación, obtenido en la sección anterior, fue el más alto. Se incluyó una validación cruzada de 5 iteraciones en el análisis. La tasa de falsos negativos (error tipo II) se verificó como el tipo de error que debería ser nulo o pequeño para considerar que el análisis es bueno.

RESULTADOS

Región de interés (ROI)

La simulación de impacto permitió identificar zonas en el fémur con valores máximos de MPS. El grupo de fractura de cuello mostró 15.023 elementos (fragmentos geométricamente regulares en los que es dividido el volumen óseo tras el mallado de los elementos finitos) con valores altos de MPS, mientras que el grupo de trocánter tenía 42.880 elementos (Figura 2). El número de elementos identificados es 17,9% y 37% más bajo que los elementos utilizados en un estudio previo realizado en nuestro grupo para cuello y trocánter, respectivamente²¹. La zona identificada para cada tipo de fractura, coincidió el 95% de las veces con la línea de fractura de las imágenes de rayos X posteriores a la fractura disponibles (Figura 3). Como resultado, los elementos identificados se utilizaron para realizar el análisis ROC-AUC y la clasificación.

Análisis ROC

El análisis ROC se realizó considerando el género de los pacientes. Como se muestra en la tabla 1, el número de hombres fue muy pequeño en comparación con el número de mujeres para ambos tipos de fracturas. Para evitar cualquier interpretación errónea de los resultados, el análisis se aplicó solo a la población femenina. La tabla 2 presenta los valores de AUC obtenidos en el análisis. En el hueso trabecular los valores más bajos de AUC fueron 0,65 para la DMOv, y los más altos fueron 0,82 para la MPS, seguido por la SED con 0,76, para los pacientes con fractura de cuello. Los casos de fractura del trocánter mostraron resultados similares, con valores de AUC de 0,72, 0,82 y 0,83 para DMOv, SED y tensión principal máxima, respectivamente. El valor máximo de AUC fue de 0,93 para la MPS. En cuanto al hueso cortical, la DMOv llevaba a valores de AUC de 0,57 y 0,61 para fracturas de cuello y trocánter, respectivamente. La MPS para los casos de trocánter dio el valor más alto de AUC: 0,80.

Clasificación

En base a los resultados obtenidos en la sección anterior, se aplicó la técnica del SVM a los datos para mujeres, hueso trabecular en las fracturas de cuello y trocánter. La matriz de confusión para la fractura de cuello mostró que los 15 pacientes sin fractura (15/26) fueron clasificados correctamente, y había una clasificación perfecta de los casos de fractura (Figura 4a). Para las fracturas de trocánter, 17 (17/23) y 13 (13/15) casos de control y fractura se clasificaron correctamente, respectivamente (Figura 4b).

El número de errores tipo I (falso positivo, amarillo en la figura 4) fue de 11 (11/37) y 2 (2/15) para fracturas de cuello y trocánter, respectivamente. Además, en las fracturas de trocánter, se predijeron 6 casos (6/23) como control cuando, en realidad, se fracturaron: esto fue un error de tipo II (Falso negativo, rojo en la figura 4).

Las ecuaciones 8 y 9 representan la ecuación de Kernel lineal del hueso trabecular para fracturas de cuello y trocánter, respectivamente. Los valores representan el peso específico de cada variable en el proceso de clasificación. Las variables SED, tensión principal máxima y MPS, tenían todas mayor peso que la DMOv, en los casos de fractura de cuello. En cuanto a la fractura del trocánter, la variable MPS fue la única que superaba la DMOv. Para ambos tipos de fracturas, las variables relacionadas con la deformación, es decir, la deformación principal máxima y la MPE, fueron las de menor peso de todas.

$$M_{\text{cuello}} = 1,31 (\text{DMOv}) + 0,15 (\text{Max. Prin. Strain}) + 0,54 (\text{MPE}) + 1,96 (\text{SED}) + 1,80 (\text{Max. Prin. Stress}) - 2,60 (\text{MPS}) - 1,13 \quad (8)$$

$$M_{\text{trocánter}} = 1,33 (\text{DMOv}) - 0,42 (\text{Max. Prin. Strain}) - 0,38 (\text{MPE}) + 1,17 (\text{SED}) + 0,49 (\text{Max. Prin. Stress}) + 2,15 - 1,87 \quad (9)$$

Figura 2. Zona con altos valores de tensión principal mayor (MPS). Los elementos azules corresponden con el elemento para fracturas de cuello y los elementos rojos son para la fractura del trocánter

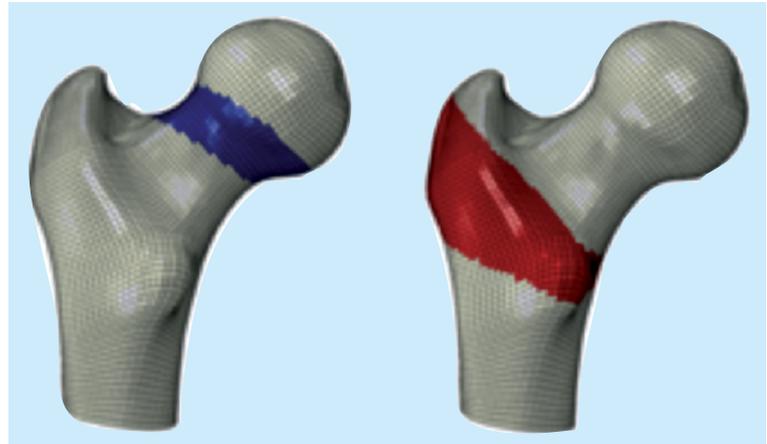
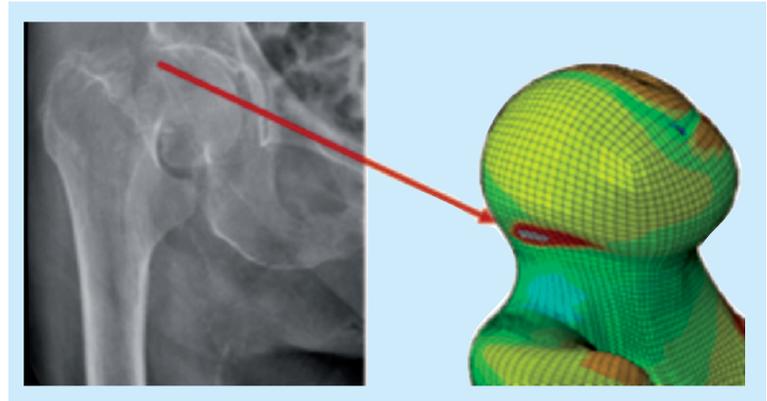


Figura 3. Comparación entre la línea de fractura y el área crítica identificada para un caso de fractura de cuello con altos valores de tensión principal mayor (MPS)



DISCUSIÓN

Las simulaciones de impacto permitieron identificar elementos críticos, de acuerdo con los altos valores de la MPS. Este resultado condujo al refinamiento de las ROI para las simulaciones estáticas (Figura 5). Por un lado, la selección de elementos críticos como ROI hace posible la exclusión de elementos que podrían aportar ruido en la identificación de concentraciones críticas de tensión o deformación en esas áreas. Por otro lado, el refinamiento de la ROI aceleró la extracción de datos y el análisis en general.

En la literatura no es habitual la consideración de las zonas de fractura, y cuando se considera, la ROI utilizada se selecciona de acuerdo con la región anatómica definida para cada tipo de fractura. Según el conocimiento de los autores, este es el primer estudio que utiliza campos mecánicos obtenidos con simulaciones FE para la definición de la ROI para las zonas de cuello y trocánter. Dicha ROI coincide con las líneas de fractura observadas en las radiografías realizadas inmediatamente después de la producción de la fractura. Este resultado indica que el modelo de impacto es válido para la identificación de las áreas críticas para los casos de fractura. Es relevante mencionar que la ROI definida en nuestro estudio provino del promedio de todos los elementos críticos de los modelos para cada tipo de fractura, es decir, cuello o trocánter.

Figura 4. Matriz de confusión en la máquina de soporte vectorial (SVM) para mujeres y hueso trabecular: A) fractura de cuello, y B) fractura de trocánter. En color verde están los verdaderos casos positivos, en naranja los verdaderos negativos, en amarillo los falsos positivos (error de tipo I) y en rojo los falsos negativos (error de tipo II)

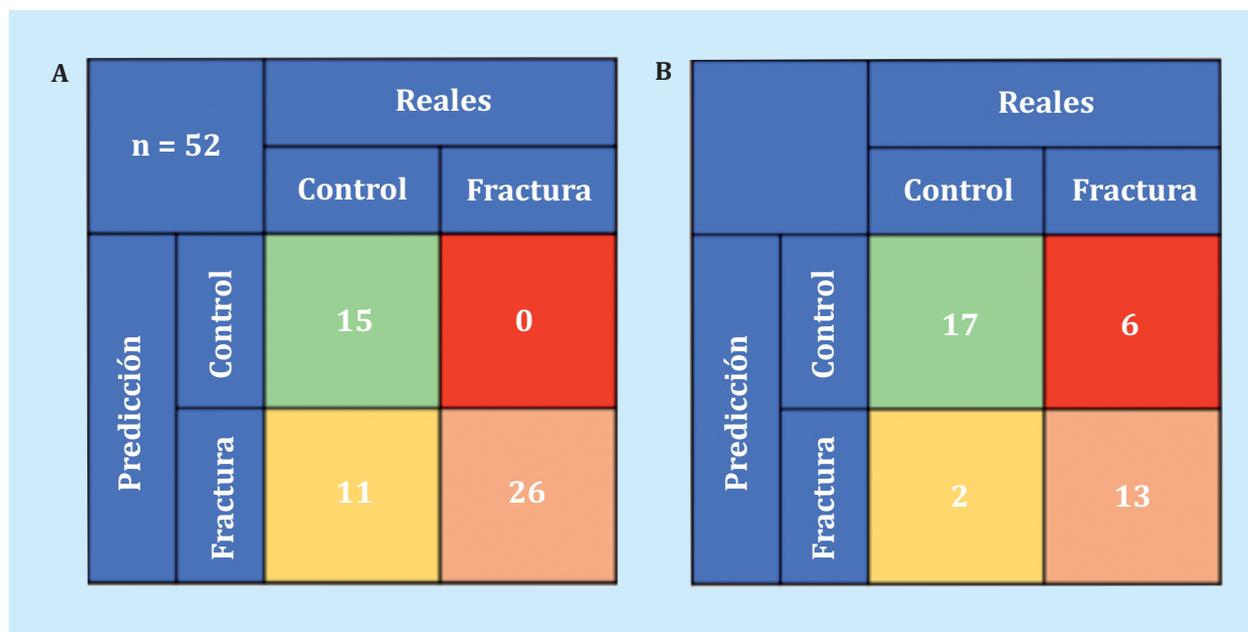
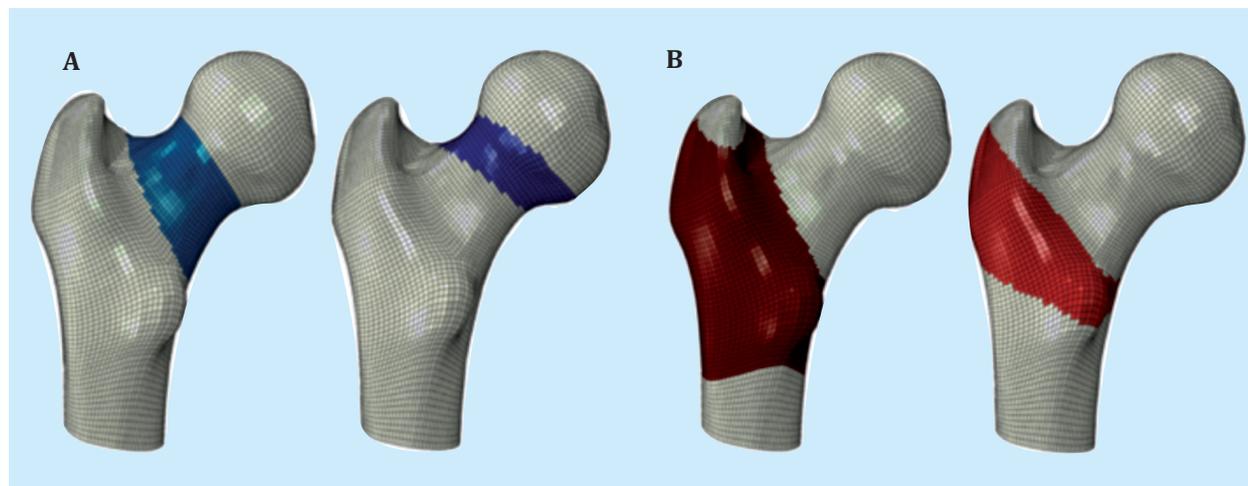


Figura 5. Refinamiento de la región de interés para: a) fractura de cuello, y b) fractura de trocánter



1: zonas de análisis de fractura propuestas en Ruiz Wills y cols. (2019).
 2: zonas reales.

El análisis ROC-AUC para el hueso trabecular indicó que los valores de AUC para la SED, la tensión principal máxima y la MPS fueron mayores que los valores de la DMOv, tanto para la fractura del cuello como del trocánter (Tabla 2). El AUC para la MPS aumentó un 2% (de 0,91 a 0,93) su poder de discriminación con la nueva ROI del trocánter en comparación con la previamente reportada en la literatura²¹. Este incremento puede ser pequeño en términos absolutos; sin embargo, un incremento del 2% en valores de AUC superiores a 0,90 es un resultado excelente. Los valores de AUC para el hueso cortical en la ROI del trocánter fueron 0,8, representando una mejora del 13% en comparación con los valores reportados en un estudio anterior (0,67)²¹. Estos resultados indican que la selección del ROI para el análisis tiene una influencia importante en los resultados de discriminación. Además,

este resultado confirma que la MPS podría ser el mejor parámetro para la clasificación de fracturas, como se presentó en un estudio anterior realizado en nuestro laboratorio²¹.

El análisis de clasificación se realizó utilizando una máquina de soporte vectorial solo para el hueso trabecular y las mujeres. Los resultados mostraron una clasificación perfecta, con una sensibilidad de 100%, de los casos de fractura de cuello femoral. En cuanto a los pacientes sin fractura, el 58% de los casos se clasificaron como verdaderos negativos, es decir, una especificidad de 58%, y el resto de los casos se predijeron como fracturas. Estos 11 casos clasificados erróneos corresponden al error tipo I (falso positivo), lo que significa que la predicción dice que el paciente sufrirá una fractura cuando esto no sucederá o aún no ha ocurrido, con el

Tabla 2. Valores AUC, en el análisis de curvas ROC (promedio de validación cruzada) para mujeres por ROI y tipo de tejido óseo

Variable	Cuello de fémur		Trocánter	
	Trabecular	Cortical	Trabecular	Cortical
DMOv	0,65	0,57	0,72	0,61
Deformación principal máxima	0,65	0,72	0,53	0,65
Deformidad principal mayor (MPE)	0,64	0,72	0,55	0,64
Densidad de energía de deformación (SED)	0,76	0,73	0,82	0,67
Tensión principal máxima	0,82	0,74	0,83	0,74
Tensión principal mayor (MPS)	0,82	0,74	0,93	0,80

AUC: área bajo la curva; ROC: *receiving operating characteristics*; ROI: región de interés.

mayor inconveniente de pedirle al paciente que se someta a un análisis o tome medicamentos cuando no es necesario. Este tipo de error, en la práctica clínica, no sería tan malo, ya que se podrían tomar medidas para prevenir la fractura que es posible que no ocurra. Por el contrario, si la predicción llevara a un error tipo II, sería un escenario peor, ya que indicaría que el paciente no sufrirá ninguna fractura cuando realmente sí sucederá. No se encontró ningún error tipo II para la clasificación de fractura de cuello femoral.

En el caso de las fracturas trocántéricas, el 68% de los casos de fractura se predijeron como fractura (sensibilidad del 68%), con 6 pacientes que se predijeron como control cuando se fracturaron, es decir, error tipo II. Una posible explicación podría ser la definición de la ROI para el análisis del trocánter. Aunque la ROI se seleccionó en función de los campos mecánicos críticos, la ROI podría incluir algunos elementos que realmente podrían afectar los resultados obtenidos. Sin embargo, el 89% de los casos de control se clasificaron como control (especificidad del 89%), y solo se obtuvieron 2 casos como error tipo I. Estos resultados sugieren que podría ser necesario un mayor número de pacientes para extrapolar los resultados de los casos de fractura del trocánter.

En ambos casos de fractura, el valor de AUC para la predicción de fractura fue del 0,79. Para la fractura de trocánter, estos valores coinciden con los valores reportados en la literatura para el mismo tipo de fractura¹⁹. Estos resultados sugieren que el modelo volumétrico de fémur basado en la 3D-DXA puede funcionar igual que los modelos de FE basados en la QCT para la clasificación de fracturas trocántéricas. Este sería un punto clave para el uso de modelos de FE en la práctica clínica habitual, ya que la exploración con DXA se puede aplicar a los pacientes para hacer la valoración predictiva de posibles fracturas. El AUC para fractura de cuello fue inferior al reportado en la literatura utilizando un modelo basado en la QCT¹⁹. El valor de AUC destaca el total de casos clasificados con éxito, incluyendo fracturados y controles. Sin embargo, como se comentó anteriormente, no hubo errores de tipo II en la clasificación de los casos de fractura de cuello. En general, estos resultados también indican que nuestro modelo se puede utilizar para la predicción con fiabilidad de fracturas de cuello.

El presente estudio presenta limitaciones. El número de hombres necesita ser aumentado. La extrapolación de los resultados obtenidos se vería reforzada

por el estudio de un mayor número de hombres. Esto proporcionaría una mejor comprensión de la clasificación de fracturas utilizando modelos FE. En cuanto a las propiedades del hueso: la rigidez del hueso trabecular y cortical se calculó mediante relaciones empíricas a partir de DMOv. Se sabe que las propiedades óseas macroscópicas se pueden estimar a partir de la composición ósea a nanoescala a través de la teoría de la homogeneización²⁸⁻³¹. Sin embargo, la estimación de rigidez utilizada en este estudio es precisa, ya que el mecanismo de fractura está fuera del alcance de nuestro objetivo³². El modelo usado en las simulaciones de caída solo podía moverse en la dirección de la velocidad. Tal restricción podría influir en la respuesta mecánica del hueso. Sin embargo, el impacto relacionado con la caída lateral, ocurre en segundos o una fracción de segundos, y es muy probable que el pico de fuerza dañina ocurra efectivamente en la dirección de la velocidad, justo antes del impacto. Como tal, la restricción de todos los grados de libertad excepto en la dirección de la velocidad es un enfoque razonable. Otro punto para considerar, es que no se haya tenido en cuenta la participación de la piel y tejidos blandos en el impacto con la superficie. Sin embargo, la fuerza de caída sujeto-específica utilizada en la simulación estática, incluye la influencia de los tejidos blandos²⁷. La fuerza de caída sujeto-específica utilizada en las simulaciones estáticas se fijó en una dirección. Se ha reportado que el ángulo de fuerza afecta la respuesta mecánica del hueso^{33,34}. El ángulo de aplicación de la fuerza no se modificó en este estudio para simular el efecto máximo que la fuerza de caída puede tener sobre la respuesta mecánica del hueso. La definición de la ROI para fracturas de cuello y trocánter debe mejorarse. Este estudio mostró que la selección de la ROI podría tener influencia en los resultados obtenidos. Se puede implementar la selección automática sujeto-específica de los elementos críticos, mediante la identificación de diferencias significativas entre el campo mecánico obtenido de las simulaciones. Este aspecto debe ser explorado más a fondo.

El siguiente paso sería encontrar una fuerte correlación entre la MPS y los parámetros derivados de la DXA. Para lograr este objetivo, el número de datos debe incrementarse para garantizar la precisión de la correlación encontrada. Una vez que se establezca la correlación, la estimación de la MPS y la predicción de la fractura de cadera se pueden lograr sin la necesidad de ninguna simulación numérica, lo que definitivamente puede ahorrar

mucho tiempo en el diagnóstico. En este sentido, el uso de la MPS como un clasificador/predicador de fracturas en la práctica clínica regular podría ser posible en el futuro cercano.

La identificación de la variable MPS, con un alto valor predictivo sobre las fracturas óseas por fragilidad, abre una nueva etapa en la obtención de un instrumento diagnóstico que, potencialmente, permitirá identificar los pacientes sobre la base de la resistencia de sus huesos disminuida por debajo de un nivel crítico sujeto-específico. Inferir el resultado de esta variable MPS a partir de las mediciones óseas 3D es el siguiente objetivo y su integración con los factores clínicos de riesgo de fractura, no tan solo con la aplicación en las fracturas de fémur, sino también en las principales fracturas osteoporóticas.

CONCLUSIONES

Los modelos de fémur 3D FE basados en la DXA podrían ser una herramienta adecuada para la clasificación de pacientes que pueden sufrir fracturas. La definición de las

regiones de interés más específicas para la zona de análisis es importante para mejorar la calidad de la clasificación. Como tal, la definición debe hacerse con cuidado. En general, nuestros resultados sugieren que, en la práctica clínica, los modelos FE de fémur a partir de exploraciones con DXA se pueden usar en la práctica habitual para ayudar a prevenir las fracturas de cadera. Se necesitan aumentar el número de exploraciones para definir la correlación entre la MPS y los parámetros de la DXA, con el objetivo de evitar el uso de la simulación y acelerar la clasificación fiable de los pacientes con fracturas. Este punto requiere una continuidad en la línea de estudios y una revisión cuidadosa de los resultados, modelando un futuro instrumento predictor de fracturas a partir de exploraciones con DXA con un enfoque biomecánico, incluyendo otros factores de riesgo clínico bien reconocidos.

Financiación: Este estudio ha sido posible gracias al soporte a la investigación que ha supuesto la beca FEIOMM y ayuda financiera del MINECO (RYC-2015-18888).



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- King AB, Fiorentino DM. Medicare payment cuts for osteoporosis testing reduced use despite tests' benefit in reducing fractures. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(12):2362-70.
- Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, Watts NB. Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001-2008. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(1):3-11.
- Lewiecki EM, Laster AJ, Miller PD, Bizikjian JP. More bone density testing is needed, not less. *J Bone Miner Res*. 2012;27(4):739-42.
- Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:897-911.
- Seeman E, Delmas P. Bone quality - the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006; 354:2250-61.
- Cody DD, Gross GJ, Hou FJ, Spencer HJ, Goldstein SA, Fyhrie DP. Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech*. 1999;32:1013-20.
- Bessho M, Ohnishi I, Matsuyama J, Matsumoto T, Imai K, Nakamura K. Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT-based finite element method. *J Biomech*. 2007;40:1745-53.
- Keyak J, Kaneko T, Tehranzadeh J, Skinner H. Predicting proximal femoral strength using structural engineering models. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;347:219-28.
- Nishiyama KK, Gilchrist S, Guy P, Crip-ton P, Boyd SK. Proximal femur bone strength estimated by a computationally fast finite element analysis in a sideways fall configuration. *J Biomech*. 2013;46:1231-6.
- Koivumäki J, Thevenot J, Pulkkinen P, Kuhn V, Link TM, Eckstein F, et al. Cortical bone finite element models in the estimation of experimentally measured failure loads in the proximal femur. *Bone*. 2012;51:737-40.
- Trabelsi N, Yosibash Z. Patient-specific finite-element analyses of the proximal femur with orthotropic material properties validated by experiments. *J Biomech Eng*. 2011;133:061001.
- Schileo E, Taddei F, Cristofolini L, Viceconti M. Subject-specific finite element models implementing a maximum principal strain criterion are able to estimate failure risk and fracture location on human femurs tested in vitro. *J Biomech*. 2008;41:356-67.
- Dall'Ara E, Luisier B, Schmidt R, Kainberger F, Zysset P, Pahr D. A nonlinear QCT-based finite element model validation study for the human femur tested in two configurations in vitro. *Bone*. 2013;52:27-38.
- Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, Harris TB, et al. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):570-80.
- Falcinelli C, Schileo E, Balistreri L, Baruffaldi F, Bordini B, Viceconti M, et al. Multiple loading conditions analysis can improve the association between finite element bone strength estimates and proximal femur fractures: A preliminary study in elderly women. *Bone*. 2014;67:71-80.
- Qasim M, Farinella G, Zhang J, Li X, Yang L, Eastell R, et al. Patient-specific finite element estimated femur strength as a predictor of the risk of hip fracture: the effect of methodological determinants. *Osteoporos Int*. 2016;27:2815-22.
- Nishiyama KK, Ito M, Harada A, Boyd SK. Classification of women with and without hip fracture based on quantitative computed tomography and finite element analysis. *Osteoporos Int*. 2014;25:619-26.
- Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA, et al. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:475-83.
- Keyak JH, Sigurdsson S, Karlsdottir GS, Oskarsdottir D, Sigmarsdottir A, Kornak J, et al. Effect of finite element model loading condition on fracture risk assessment in men and women: the AGES-Reykjavik study. *Bone*. 2013; 57:18-29.
- Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, Steghofer M, Di Gregorio S, Malouf J, et al. 3D-DXA: assessing the femoral shape, the trabecular macrostructure and the cortex in 3D from DXA images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017;36:27-39.
- Ruiz Wills C, Olivares AL, Tassani S, Ceresa M, Zimmer V, Gonzalez Ballester MA, et al. 3D patient-specific finite element models of the proximal femur based on DXA towards the classification of fracture and non-fracture cases. *Bone*. 2019;121:89-99.
- Schileo E, Balistreri L, Grassi L, Cristofolini L, Taddei F. To what extent can linear finite element models of human femora predict failure under stance and fall loading configurations? *J Biomech*. 2014;47:3531-8.
- Hodgskinson R, Currey JD. Young's modulus, density and material properties in cancellous bone over a large density range. *J Mater Sci Mater Med*. 1992;3:377-81.
- Keller TS, Carter DR, Hernandez CJ, Beaupre GS. The Influence of Bone Volume Fraction and Ash Fraction on Bone Strength and Modulus. *Bone*. 2001;29:74-8.
- Schileo E, Dall'Ara E, Taddei F, Malandrino A, Schotkamp T, Baleani M, et al. An accurate estimation of bone density improves the accuracy of subject-specific finite element models. *J Biomech*. 2008;41:2483-91.
- van den Kroonenberg AJ, Hayes WC, McMahon T. Dynamic models for sideways falls from standing height. *J Biomech Eng*. 1995;117:309-18.
- Bouxsein ML, Szulc P, Munoz F, Thrall E, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Contribution of trochanteric soft tissues to fall force estimates, the factor of risk, and prediction of hip fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2007;22:825-31.
- Blanchard R, Dejaco A, Bongaers E, Hellmich C. Intravoxel bone micromechanics for microCT-based finite element simulations. *J Biomech*. 2013;46:2710-21.
- Fritsch A, Hellmich C, Dormieux L. Ductile sliding between mineral crystals followed by rupture of collagen crosslinks: Experimentally supported micromechanical explanation of bone strength. *J Theor Biol*. 2009;260:230-52.
- Morin C, Vass V, Hellmich C. Micromechanics of elastoplastic porous polycrystals: Theory, algorithm, and application to osteonal bone. *Int J Plast*. 2017;91:238-67.
- Scheiner S, Pivonka P, Hellmich C. Poromicromechanics reveals that physiological bone strains induce osteocyte-stimulating lacunar pressure. *Biomech Model Mechanobiol*. 2016; 15:9-28.
- Yosibash Z, Trabelsi N, Hellmich C. Subject-specific p-FE analysis of the proximal femur utilizing micromechanics-based material properties. *Int J Multiscale Comput Eng*. 2009;6:483-98.
- Ali AA, Cristofolini L, Schileo E, Hu H, Taddei F, Kim RH, et al. Specimen-specific modeling of hip fracture pattern and repair. *J Biomech*. 2014;47:536-43.
- Grassi L, Schileo E, Taddei F, Zani L, Juszczak M, Cristofolini L, et al. Accuracy of finite element predictions in sideways load configurations for the proximal human femur. *J Biomech*. 2012;45:394-9.