

# ¿Pueden las mediciones 3D derivadas de la DXA lumbar predecir fracturas en las vértebras dorsales?

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000200003>

López Picazo M<sup>1,2</sup>, Humbert L<sup>1</sup>, Di Gregorio S<sup>3</sup>, González Ballester MA<sup>2,4</sup>, Del Río Barquero LM<sup>3</sup>

1 Unidad Musculoesquelética. Galgo Medical. Barcelona (España)

2 BCN Medtech (Centro Barcelona para Nuevas Tecnologías Médicas). Universidad Pompeu Fabra. Barcelona (España)

3 CETIR Grupo Médico. Barcelona (España)

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

Fecha de recepción: 28/06/2019 - Fecha de aceptación: 27/02/2020

Trabajo premiado por una beca para asistir al 40º Congreso de la ASBMR (Montréal, 2018)

## Resumen

**Objetivo:** Valorar la asociación de las mediciones tridimensionales (3D) derivadas de la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) lumbar con las fracturas osteoporóticas en las vértebras dorsales.

**Material y métodos:** Analizamos retrospectivamente 32 mujeres postmenopáusicas: 16 con fracturas incidentes en las vértebras dorsales y 16 controles sin ningún tipo de fractura. Las DXA lumbares se adquirieron en la visita inicial (es decir, antes del evento de fractura) y se midió la densidad mineral ósea de área (DMOa) en las vértebras L1 a L4. Las mediciones 3D derivadas de la DXA se evaluaron utilizando un *software* de modelado 3D (3D-SHAPER). La densidad mineral ósea volumétrica (DMOv) se calculó en el hueso trabecular, cortical e integral. También se midió el grosor cortical y la DMO superficial (DMOs) cortical. Las diferencias en las mediciones derivadas de la DXA entre los grupos de fracturados y controles se evaluaron utilizando una prueba t de Student no pareada. También se calculó la razón de probabilidades (OR) y el área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC).

**Resultados:** En el presente estudio caso-control ajustado por edad no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de fracturados y controles en términos de peso ( $\rho=0,44$ ), altura ( $\rho=0,25$ ) y DMOa ( $\rho=0,11$ ). Sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas ( $\rho<0,05$ ) en la DMOv integral y trabecular y en la DMOs cortical. La DMOv trabecular en el cuerpo vertebral fue la medida que mejor discriminó entre ambos grupos, con un AUC de 0,733, respecto a 0,682 para la DMOa.

**Conclusión:** Este estudio muestra la capacidad de los modelos 3D derivados de la DXA lumbar para discriminar entre sujetos con fracturas incidentes en las vértebras dorsales y controles. Es necesario analizar cohortes mayores para determinar si estas mediciones podrían mejorar la predicción del riesgo de fractura en la práctica clínica.

**Palabras clave:** modelado 3D, riesgo de fractura, osteoporosis, trabecular, cortical, fractura vertebral, densidad mineral ósea volumétrica, densidad mineral ósea superficial.

## INTRODUCCIÓN

Cada año se producen 8,9 millones de fracturas relacionadas con la osteoporosis en todo el mundo, lo que supone una fractura cada 3 segundos<sup>1</sup>, siendo las fracturas vertebrales las fracturas osteoporóticas más comunes<sup>2</sup>.

La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, por sus siglas en inglés) es el examen estándar para el diagnóstico de la osteoporosis y la evaluación del riesgo de fractura<sup>3,4</sup>, gracias a ser una técnica de baja radiación y bajo coste. La DXA proporciona imágenes bidimensionales (2D) en las que se mide la densidad mineral ósea del área (DMOa) proyectada a lo largo de la dirección an-

teroposterior (AP). Diversos estudios demuestran que un valor bajo de DMOa medido en las exploraciones de AP DXA se encuentra entre los mayores riesgos de fractura<sup>3-5</sup>. Una disminución de una desviación estándar en la DMOa conduce a un aumento de entre 1,5 a 3,0 veces el riesgo de fractura, dependiendo del lugar de la fractura y del respectivo lugar de medición<sup>5</sup>. Sin embargo, un valor bajo de DMOa no es suficiente para explicar todas las fracturas. Estudios recientes sugieren que el riesgo de fractura es alto cuando existe un valor bajo de DMOa, pero esto no significa que el riesgo de fractura sea despreciable cuando el valor de DMOa es normal<sup>3-8</sup>.

La mayoría de las fracturas vertebrales relacionadas con la osteoporosis se localizan en el cuerpo vertebral<sup>9</sup>. En las imágenes AP DXA de la columna vertebral, el cuerpo vertebral se superpone con los elementos vertebrales posteriores, por lo que la DMO en el cuerpo vertebral no se puede estimar por separado. Por otro lado, el riesgo de fractura depende de la arquitectura del hueso trabecular y el grosor del hueso cortical<sup>10</sup>. Sin embargo, los compartimentos óseos trabeculares y corticales son difíciles de evaluar por separado en las exploraciones AP DXA.

Como alternativa a la DXA, la tomografía computarizada cuantitativa (QCT, por sus siglas en inglés) proporciona un análisis tridimensional (3D) de las estructuras óseas. En las imágenes de QCT, la DMO volumétrica (DMOV) se puede medir en el cuerpo vertebral independientemente de los elementos vertebrales posteriores, e incluso se pueden evaluar por separado las estructuras trabeculares y corticales<sup>3,11,12</sup>. En estudios previos se ha evaluado la asociación entre la DMOV derivada de la QCT con la fractura vertebral<sup>8,13-17</sup>. También se han analizado los modelos de elementos finitos basados en la QCT para conocer las propiedades mecánicas de las vértebras y predecir el riesgo de fractura vertebral<sup>17-20</sup>. Sin embargo, las exploraciones de QCT en comparación con las de DXA suponen la exposición a una dosis más alta de radiación, además de ser económicamente más costosas. En consecuencia, la QCT rara vez se utiliza en la práctica clínica para la evaluación del riesgo de fractura.

Con el fin de superar las limitaciones de las exploraciones de DXA y QCT, diversos estudios proponen el uso de métodos de modelado 3D para estimar la forma y la distribución de densidad de los huesos a partir de un número limitado de exploraciones DXA<sup>21-25</sup>. Dichos estudios utilizan un modelo estadístico tridimensional de la forma y la densidad del hueso, el cual se registra en las exploraciones DXA para obtener un modelo personalizado en 3D del hueso (tipo QCT). La precisión de esos métodos<sup>21-25</sup> se evaluó mediante la comparación de modelos y mediciones en 3D derivados de DXA y QCT. Sin embargo, según nuestro conocimiento, no se ha realizado ningún estudio sobre la asociación de las mediciones proporcionadas por las técnicas de modelado 3D basadas en la DXA con la fractura vertebral.

Por otro lado, la AP DXA suele incluir sólo la región lumbar (L1 a L4), ya que la caja torácica se superpone en la proyección, evitando el uso de la DXA para determinar la DMOa en la columna torácica. Sin embargo, diversos estudios indican que el mayor número de fracturas vertebrales relacionadas con la osteoporosis se producen en la unión toracoabdominal (T12-L1)<sup>15,26</sup>. Aunque se desconoce la razón de esta prevalencia más alta, se ha sugerido que la cifosis torácica y la rigidez de la caja torácica predisponen esta área a la fractura al aumentar la carga vertebral en esta ubicación. Aunque las mediciones realizadas en el mismo sitio de la fractura muestran un poder mayor de discriminación, Budoff *et al.*<sup>27</sup> encontraron una alta correlación entre DMOV trabecular en las vértebras lumbares y DMOV trabecular en vértebras dorsales.

El objetivo de este estudio fue la evaluación de la capacidad de las mediciones 3D derivadas de la DXA para discriminar entre grupos de sujetos con fracturas incidentes en las vértebras dorsales y controles. Para ello se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, el cual incluyó mujeres caucásicas postmenopáusicas que experimentaron un evento de fractura en las vértebras

dorsales (casos) y mujeres controles de la misma edad sin ningún tipo de fractura. Para cada sujeto, las mediciones 3D derivadas de la DXA lumbar se obtuvieron en la visita inicial de referencia (la cual tuvo lugar al menos un año antes del evento de fractura vertebral para sujetos en el grupo de fracturados) utilizando escaneos de la AP DXA lumbar y una técnica de modelado 3D basada en la DXA<sup>25</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Población de estudio

Analizamos retrospectivamente una base de datos recopilada en CETIR Grup Mèdic (Barcelona, España). La base de datos está compuesta por mujeres caucásicas postmenopáusicas de más de 40 años con visita inicial de referencia y visita de seguimiento, ambas realizadas entre los años 2000 y 2010. Los sujetos de la base de datos se estratificaron en dos grupos: pacientes con fracturas incidentes relacionadas con la osteoporosis en las vértebras dorsales (grupo de fracturados) y sujetos sin ningún tipo de fractura (grupo de controles). Los criterios de inclusión para el grupo de fracturados fueron: ausencia de fracturas osteoporóticas prevalentes, fractura osteoporótica incidente en las vértebras dorsales durante el periodo de seguimiento (entre uno y diez años desde la visita inicial de referencia), y ausencia de fracturas osteoporóticas no vertebrales durante el periodo de seguimiento. Los criterios de inclusión para el grupo de controles fueron: ausencia de cualquier tipo de fractura osteoporótica en la visita inicial y durante al menos siete años desde la visita inicial de referencia. Se excluyó a los individuos de ambos grupos si tenían una enfermedad ósea distinta de la osteoporosis, como osteoartritis grave, escoliosis grave, espondilitis, infección de la columna o crecimiento anormal de los huesos; o se habían sometido a una cirugía de columna. Cada sujeto del grupo de fracturados fue emparejado por edad ( $\pm 5$  años) con un sujeto del grupo de controles (1:1). Los parámetros clínicos como la edad, el peso, la altura y el índice de masa corporal (IMC) se recopilaron para cada sujeto en la visita inicial de referencia. La base de datos utilizada en el presente estudio forma parte de un estudio anterior en el que se evaluó la asociación de las mediciones 3D derivadas de la DXA lumbar con distintos tipos de fracturas vertebrales<sup>28</sup>.

Las fracturas vertebrales fueron confirmadas por un radiólogo especialista, el cual utilizó la evaluación de fracturas vertebrales de acuerdo con los criterios de clasificación semicuantitativos de Genant<sup>9</sup>. La ausencia de fractura se determinó revisando la historia clínica de los sujetos, analizando las exploraciones AP DXA en las visitas iniciales y de seguimiento, y descartando a los sujetos cuya altura disminuyó 2 cm o más entre la visita inicial de referencia y la visita de seguimiento. La presencia (grupo de fracturados) o ausencia (grupo de controles) de fracturas en las vértebras dorsales no se pudo confirmar mediante morfometría para todos los sujetos, por lo que el estudio se limita a fracturas clínicas.

Este estudio fue realizado según lo prescrito por la última versión de la Declaración de Helsinki. El Comité Científico del CETIR Grup Mèdic dio su aprobación ética para el uso de datos clínicos retrospectivos y de los resultados de las mediciones en el alcance de este estudio. Se aseguró el anonimato de cada sujeto que se mantuvo mediante el uso de códigos numéricos en todos los registros.

### Imágenes médicas y mediciones 2D derivadas de la DXA

Se adquirió una exploración AP DXA lumbar en la visita inicial de referencia para todos los sujetos incluidos en el estudio. Las exploraciones DXA se realizaron con un densitómetro Prodigy (GE Healthcare, Madison, Wisconsin, EE.UU.) y se analizaron con el *software* enCORE (v14.10, GE Healthcare, Madison, Wisconsin, EE.UU.). Los escaneos y análisis DXA fueron realizados por un radiólogo en el CETIR Grup Mèdic de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las medidas 2D derivadas de DXA, como DMOa (en g/cm<sup>2</sup>), contenido de mineral óseo (CMO, en g) y área (en cm<sup>2</sup>), se midieron en las exploraciones de AP DXA en las vértebras L1 a L4. El *T-score* se evaluó utilizando las curvas de referencia de GE-Lunar para España.

### Mediciones 3D derivadas de la DXA

Las mediciones 3D derivadas de la DXA en el segmento L1-L4 se obtuvieron con el *software* 3D-SHAPER (Galgo Medical, Barcelona, España) y las exploraciones AP DXA adquiridas en la visita inicial de referencia (antes de la fractura). 3D-SHAPER calcula un modelo personalizado en 3D de la forma y la densidad de la columna lumbar a partir de una única imagen AP DXA, como se describe en López Picazo *et al.*<sup>25</sup> y se resume brevemente a continuación. Primero, la estimación personalizada en 3D se obtiene al registrar y ajustar un modelo estadístico de forma y densidad en la imagen AP DXA. El modelo estadístico es previamente generado utilizando una base de datos de entrenamiento con exploraciones QCT de hombres y mujeres caucásicos. A continuación, se segmenta el hueso cortical del cuerpo vertebral utilizando un algoritmo basado en modelos de intensidad<sup>25,29</sup>. Dicho algoritmo calcula el perfil de densidad a lo largo del vector normal en cada nodo de la malla de superficie 3D y lo ajusta a una función definida por el grosor y la densidad cortical, la ubicación de la corteza cortical, la densidad de los tejidos circundantes y el desenfoque de la imagen. Finalmente, las mediciones 3D derivadas de la DXA se realizan en diferentes regiones vertebrales y compartimentos óseos. La DMOv (en mg/cm<sup>3</sup>), el CMO (en g) y el volumen (en cm<sup>3</sup>) se midieron en el hueso integral de la vértebra total y del cuerpo vertebral. Estas mediciones también se obtuvieron para los compartimentos trabecular y cortical en el cuerpo vertebral. La media del grosor cortical (Cort. Th., en mm) y la densidad mineral ósea superficial del cortical (DMOs cortical, en mg/cm<sup>2</sup>) se midieron en el cuerpo vertebral. La DMOs cortical es la cantidad de hueso cortical por unidad de área integrada a lo largo del vector normal en cada nodo de la malla de superficie del cuerpo vertebral. Se calculó como la multiplicación de la DMOv cortical (en mg/cm<sup>3</sup>) y el Cort. Th. (en cm).

### Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas, incluida la media y la desviación estándar, se utilizaron para analizar los grupos de fracturados y controles en la visita inicial de referencia. Las diferencias entre los grupos se evaluaron utilizando la prueba t de Student no pareada, después de verificar la normalidad de los datos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p<0,05. Se utilizaron regresiones logísticas invariadas para investigar posibles correlaciones entre variables independientes (peso, altura, IMC, medidas 2D y 3D derivadas de la DXA) y el estado de la fractura. La capacidad de las mediciones derivadas de la DXA para discriminar entre sujetos con fracturas y sujetos control se evaluó mediante el uso del área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC, por sus siglas en inglés). Se calculó la razón de probabilidades u *odd ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para estimar las probabilidades de que se produzca una fractura vertebral por cada cambio de una desviación estándar en las mediciones derivadas de la DXA. Para cada grupo se calculó el promedio de la forma 3D y la densidad para visualizar las diferencias en la distribución de DMOv. Se utilizaron cortes en el plano medio del cuerpo vertebral para visualizar la distribución anatómica de las diferencias en DMOv. La distribución de DMOs cortical también se calculó para cada grupo. Las diferencias en la distribución DMOs cortical se mostraron en una instancia de la forma promedio. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Matlab Academic (versión R2015b, MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, EE.UU.).

## RESULTADOS

### Características de los sujetos

En este estudio se incluyeron 32 mujeres caucásicas postmenopáusicas: 16 pacientes con al menos una fractura osteoporótica incidente en las vértebras dorsales (grupo de fracturados) y 16 sujetos de la misma edad sin ningún tipo de fractura (grupo de controles). El grupo de fracturados estaba compuesto por 11 sujetos con una única vértebra dorsal fracturada y 5 sujetos con múltiples fracturas vertebrales. Se encontraron un total de 25 fracturas vertebrales incidentes en los pacientes del grupo de fracturados: dos T4, dos T7, una T8, una T9, tres T10, una T11, nueve T12, cinco L1 y una L2. Se desconoce si las fracturas vertebrales tenían deformidad en cuña, biconcava o aplastamiento.

Los pacientes en el grupo de fracturados tuvieron un evento de fractura vertebral en un promedio ( $\pm$  desviación estándar) de 3,2 $\pm$ 2,4 años desde la visita inicial de referencia. Se aseguró la ausencia de eventos de fractura osteoporótica para los controles durante un periodo promedio de 8,4 $\pm$ 1,0 años. No se observaron diferencias significativas (valor de p $\geq$ 0,05) entre los grupos de fracturados y controles en términos de edad, peso, altura e IMC (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los sujetos en la visita inicial

	Controles	Fracturados	p*
Número	16	16	
Edad (años)	63,9 $\pm$ 7,7 [50,0 - 74,0]	64,9 $\pm$ 8,4 [48,8 - 75,7]	0,738
Peso (kg)	61,7 $\pm$ 10,1 [46,0 - 85,0]	64,2 $\pm$ 8,2 [54,0 - 83,0]	0,444
Altura (cm)	154,0 $\pm$ 4,7 [143,0 - 161,0]	156,0 $\pm$ 5,1 [148,0 - 169,5]	0,251
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 $\pm$ 3,6 [21,0 - 32,8]	26,4 $\pm$ 2,9 [22,0 - 30,8]	0,733

Resultados expresados como media  $\pm$  desviación estándar [mínimo - máximo]; \*: valores p de la prueba t de Student no pareada; IMC: índice de masa corporal.

### Mediciones 2D derivadas de la DXA

Según los criterios de clasificación de la OMS, el 94% de los pacientes en ambos grupos tenían una DMOa baja (*T-score* de L1-L4 <-1). El grupo de fracturados estaba compuesto por 12 mujeres con osteoporosis, 3 con baja masa ósea y 1 con masa ósea normal; mientras que el grupo de controles estaba compuesto por 5 mujeres con osteoporosis, 10 con baja masa ósea y 1 con masa ósea normal.

La media de DMOa en el segmento L1-L4 del grupo de fracturados fue 8,1% más baja en comparación con el grupo de controles, aunque no significativa ( $p=0,11$ ; tabla 2). Tampoco se observaron diferencias significativas en CMO y área ( $p>0,05$ ). La DMOa discriminó entre el grupo de fracturados y controles con un AUC=0,662. Cada disminución de una desviación estándar en la DMOa se asoció con un aumento de casi dos veces las probabilidades de presentar una fractura osteoporótica en las vértebras dorsales (OR=1,862; IC del 95%: 0,862-4,022).

### Mediciones 3D derivadas de la DXA

La DMOv integral en la vértebra total en el grupo de fracturados fue un 10,2% menor que en el grupo de controles ( $p<0,05$ ; tabla 2). En el cuerpo vertebral, las diferencias en la DMOv fueron más pronunciadas en el hueso trabecular (-16,2%,  $p<0,01$ ) que en el hueso integral (-12,8%,  $p<0,01$ ). La DMOv cortical en el cuerpo vertebral fue 2,3% más baja en el grupo de fracturados, además de no significativa ( $p=0,477$ ). La DMOs cortical en el cuerpo vertebral en el grupo de fracturados fue 10,0% más baja que en el grupo de controles ( $p=0,018$ ). La distribución anatómica de las diferencias promedio en la DMOv trabecular en el cuerpo vertebral entre los sujetos incluidos en los grupos de fracturados y controles se muestra en la figura 1. En ella se observa como las diferencias en la DMOv trabecular son más pronunciadas cerca de las placas terminales del cuerpo vertebral.

**Tabla 2. Mediciones derivadas de la DXA de la visita inicial en ambos grupos, diferencias entre grupos, AUC y OR**

L1-L4	Controles	Fracturados	Diferencias	p*	AUC	OR [IC 95%]
<b>Mediciones 2D derivadas de la DXA</b>						
DMOa	0,931 ± 0,126	0,856 ± 0,133	-0,076 (-8,1%)	0,110	0,662	1,862 [0,862 - 4,022] <sup>a</sup>
CMO	46,6 ± 7,8	44,4 ± 9,6	-2,7 (-5,8%)	0,392	0,613	1,382 [0,672 - 2,841] <sup>a</sup>
Área	50,0 ± 3,9	51,1 ± 6,2	1,2 (2,4%)	0,523	0,488	0,785 [0,382 - 1,614] <sup>b</sup>
<b>Mediciones 3D derivadas de la DXA</b>						
<b>Hueso integral, vértebra total</b>						
Int. DMOv	256,2 ± 36,6	230,0 ± 34,0	-26,2 (-10,2%)	<b>0,044</b>	0,691	2,296 [0,974 - 5,413] <sup>a</sup>
Int. CMO	40,5 ± 6,9	38,1 ± 8,4	-2,4 (-6,0%)	0,379	0,602	1,394 [0,677 - 2,868] <sup>a</sup>
Int. volumen	157,9 ± 14,1	165,2 ± 23,7	7,3 (4,6%)	0,300	0,574	0,670 [0,317 - 1,417] <sup>b</sup>
<b>Hueso integral, cuerpo vertebral</b>						
Int. DMOv	207,6 ± 24,1	181,0 ± 20,5	-26,6 (-12,8%)	<b>0,002</b>	0,793	4,557 [1,411 - 14,718] <sup>a</sup>
Int. CMO	21,3 ± 3,1	19,2 ± 3,9	-2,1 (-9,7%)	0,109	0,652	1,865 [0,863 - 4,029] <sup>a</sup>
Int. volumen	102,6 ± 9,3	105,8 ± 15,5	3,2 (3,1%)	0,484	0,531	0,766 [0,371 - 1,583] <sup>b</sup>
<b>Hueso trabecular, cuerpo vertebral</b>						
Trab. DMOv	134,5 ± 21,2	112,7 ± 16,3	-21,8 (-16,2%)	<b>0,003</b>	0,801	5,060 [1,406 - 18,208] <sup>a</sup>
Trab. CMO	12,0 ± 2,0	10,5 ± 2,0	-1,5 (-12,7%)	<b>0,038</b>	0,688	2,338 [0,996 - 5,486] <sup>a</sup>
Trab. volumen	89,4 ± 8,7	93,3 ± 13,8	3,8 (4,3%)	0,357	0,563	0,702 [0,334 - 1,473] <sup>b</sup>
<b>Hueso cortical, cuerpo vertebral</b>						
Cort. DMOv	704,3 ± 47,9	687,9 ± 77,2	-16,3 (-2,3%)	0,477	0,543	1,307 [0,639 - 2,673] <sup>a</sup>
Cort. CMO	9,3 ± 1,4	8,7 ± 2,2	-0,6 (6%)	0,401	0,570	1,373 [0,668 - 2,823] <sup>a</sup>
Cort. volumen	13,2 ± 1,3	12,5 ± 1,9	-0,6 (-4,7%)	0,294	0,621	1,492 [0,716 - 3,110] <sup>a</sup>
Cort. Th.	0,66 ± 0,06	0,62 ± 0,05	-0,05 (-7,1%)	<b>0,017</b>	0,734	2,659 [1,115 - 6,342] <sup>a</sup>
Cort. DMOs	52,2 ± 6,5	47,0 ± 5,1	-5,2 (-10,0%)	<b>0,018</b>	0,734	2,649 [1,111 - 6,313] <sup>a</sup>
<b>Hueso cortical, regiones del cuerpo vertebral</b>						
Cort. DMOs (Superior)	58,7 ± 8,0	52,5 ± 5,8	-6,3 (-10,7%)	<b>0,017</b>	0,730	2,722 [1,115 - 6,644]
Cort. DMOs (Inferior)	56,9 ± 6,8	51,5 ± 5,7	-5,3 (-9,4%)	<b>0,023</b>	0,754	2,793 [1,060 - 7,358]
Cort. DMOs (Anterior)	41,1 ± 7,4	35,9 ± 5,9	-5,3 (-12,8%)	<b>0,035</b>	0,699	2,363 [1,020 - 5,477]
Cort. DMOs (Posterior)	54,1 ± 8,8	50,1 ± 8,8	-4,0 (-7,4%)	0,209	0,637	1,629 [0,762 - 3,480]

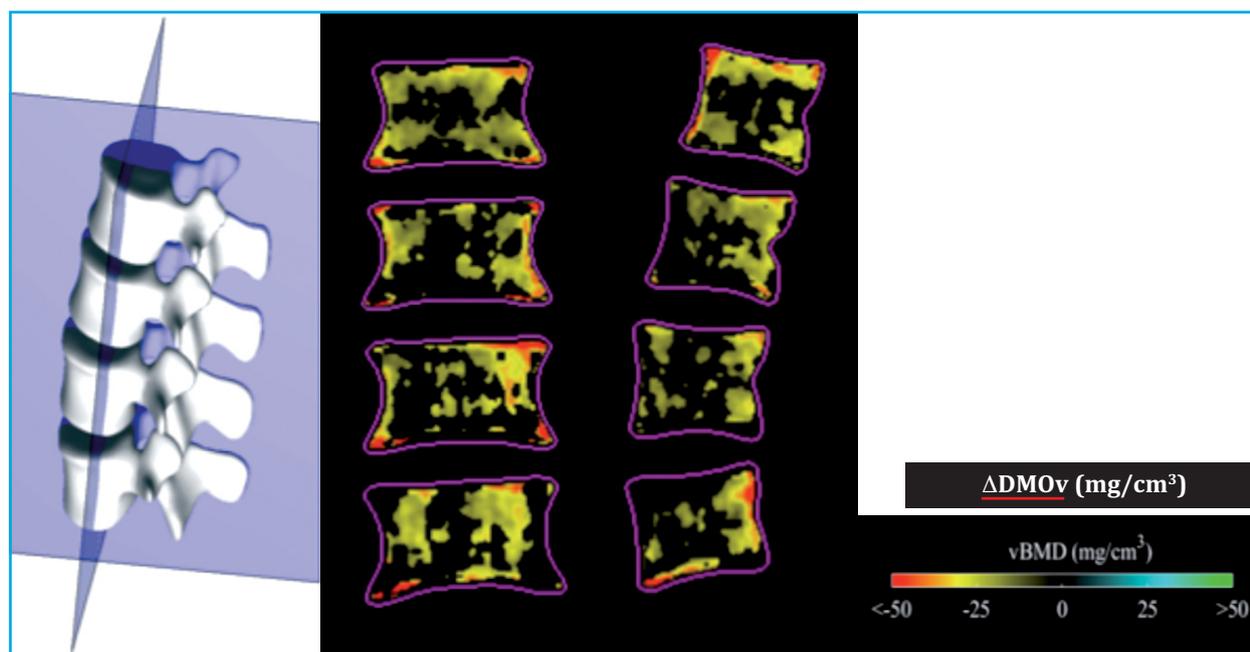
Las mediciones de los grupos de fracturados y controles se expresan como media ± desviación estándar. Las diferencias entre grupos se expresan como media (porcentaje). \*: valores p de la prueba t de Student no pareada; valores  $p<0,05$  se muestran en negrita; <sup>a</sup>: razón de probabilidades correspondiente a una desviación estándar de decremento en la medida; <sup>b</sup>: razón de probabilidades correspondiente a una desviación estándar de incremento en la medida; AUC: área por debajo de la curva de característica operativa del receptor; OR: razón de probabilidades; IC: intervalo de confianza; Int.: integral; Trab.: trabecular; Cort.: cortical; DMOa: densidad mineral ósea del área ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ); CMO: contenido mineral óseo (g); área ( $\text{cm}^2$ ); DMOv: densidad mineral ósea volumétrica ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ); volumen ( $\text{cm}^3$ ); Cort. Th.: espesor cortical (mm); DMOs: densidad mineral ósea de superficie ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ); Int.: hueso integral; Trab.: hueso trabecular; Cort.: hueso cortical; Total: vértebra total; Cuerpo: cuerpo vertebral.

La DMOv trabecular en el cuerpo vertebral fue la medida asociada con unos valores mayores de AUC (0,801) y OR (5,060; IC 95%: 1,406-18,208), en comparación con las otras mediciones derivadas de la DXA (Tabla 2). Se encontraron valores ligeramente más bajos para la DMOv integral en el cuerpo vertebral (AUC=0,793 y OR=4,557; IC 95%: 1,411-14,718). El mapa AUC asociado con los valores de DMOv trabecular calculados en cada vóxel de las imágenes volumétricas de los sujetos incluidos en los grupos de fracturados y controles se muestra en la figura 2. Sólo se representan los AUC del percentil 90 (AUC >0,720). Se alcanzó un valor AUC máximo de 0,815. Las mediciones de DMOv trabecular muestran un valor AUC mayor cerca de las placas terminales.

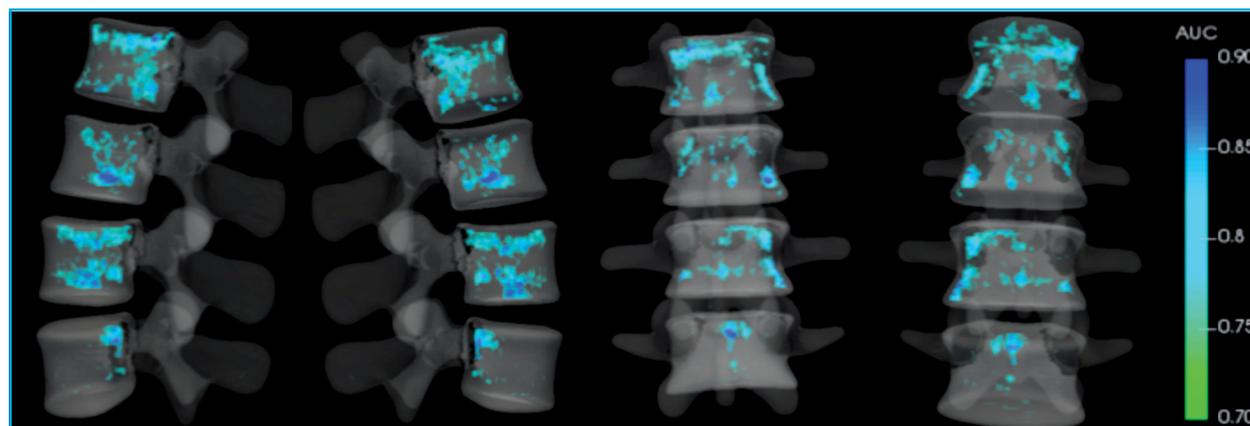
La DMOs cortical en el cuerpo vertebral se asoció con unos valores mayores de AUC (0,734) y OR (2,649; IC

95%: 1,111-6,313), en comparación con las otras mediciones realizadas en el hueso cortical (Tabla 2). La distribución anatómica de las diferencias promedio en la DMOs cortical entre los sujetos incluidos en los grupos de fracturados y controles se muestra en la figura 3 (superior). Se encontraron diferencias más pronunciadas (color magenta) en las placas terminales de las vértebras L1, L2 y L4. La DMOs cortical en la placa terminal inferior fue la medida de DMOs con mayores valores de AUC (0,754) y OR (2,793; IC 95%: 1,060-7,358). La figura 3 (inferior) muestra el valor AUC calculado utilizando DMOs cortical en cada vértice de la superficie del cuerpo vertebral. Los valores AUC del percentil 90 (es decir, en el rango de 0,777-0,836) están rodeados con un círculo rojo y se encontraron principalmente en las placas terminales.

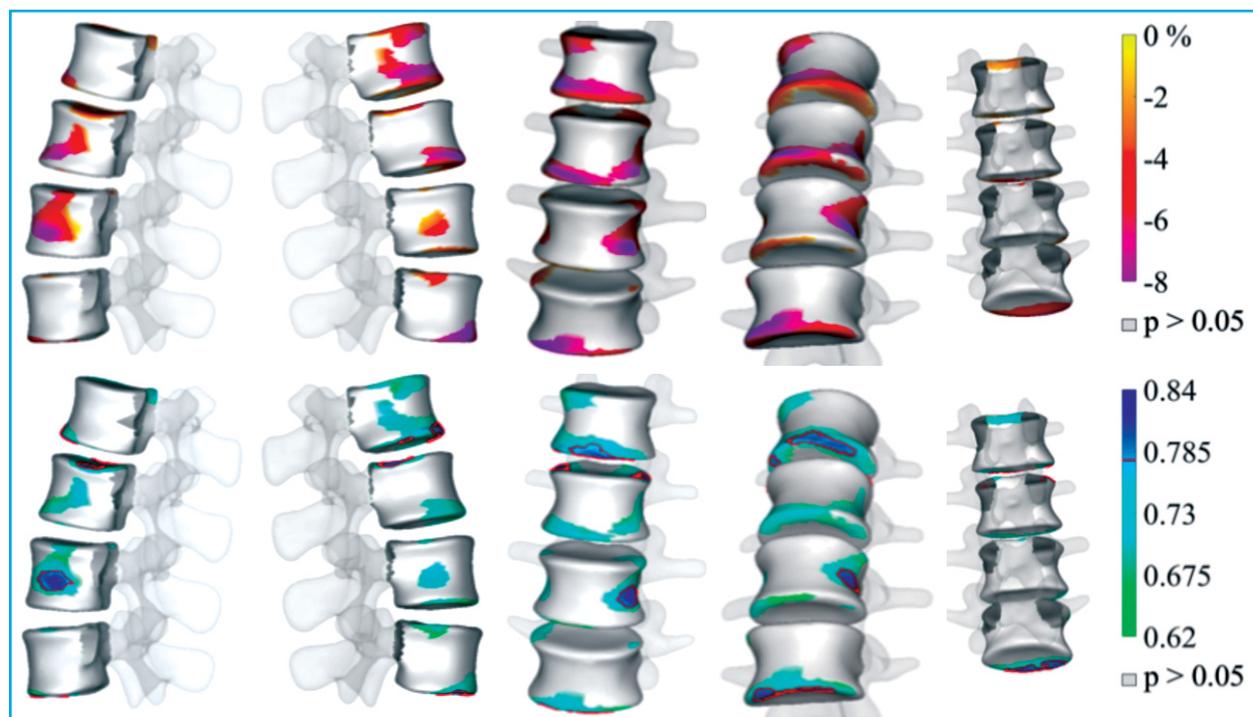
**Figura 1.** Distribución anatómica de las diferencias promedio de la DMOv trabecular entre los sujetos incluidos en el grupo de fracturados y los controles. Las diferencias se muestran en el plano medio coronal (centro) y en el plano medio lateral (derecha) del cuerpo vertebral. La imagen izquierda muestra los planos usados. Los colores rojo-amarillo (respectivamente azul-verde) indican regiones donde la diferencia en la DMOv trabecular entre los sujetos con fractura vertebral en comparación con los controles es en promedio más baja (respectivamente más alta). Los cambios no significativos (prueba t de Student no pareada) se muestran en negro. El contorno en rosa indica la superficie perióstica del cuerpo vertebral



**Figura 2.** Mapa de AUC calculado usando la DMOv trabecular en cada vóxel de las imágenes volumétricas de los sujetos incluidos en los grupos de fracturados y los controles. Solo se muestran AUC mayores al percentil 90 (AUC >0,778). El máximo AUC observado es 0,930



**Figura 3. Superior:** distribución anatómica de las diferencias promedio en la DMOs cortical del cuerpo vertebral entre los sujetos incluidos en el grupo de fracturados y de controles. Los cambios no significativos (prueba t de Student no pareada) se muestran en gris. **Inferior:** el AUC se calculó utilizando la DMOs cortical en cada vértice de la superficie del cuerpo vertebral de los sujetos incluidos en los grupos de fracturados y controles. Las regiones donde las diferencias en la DMOs cortical no fueron significativas (prueba t de Student no pareada) en la región de interés de la vértebra total se muestran en gris. Las regiones que muestran un AUC mayor que el percentil 90 (es decir, un  $AUC > 0,777$ ) están circuladas en rojo. El AUC máximo fue de 0,836



## DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó la capacidad de las mediciones 3D derivadas de la DXA lumbar para discriminar entre mujeres postmenopáusicas con y sin fracturas osteoporóticas en las vértebras dorsales. Las mediciones 3D derivadas de la DXA se realizaron en la visita inicial de referencia (al menos un año antes del evento de fractura vertebral), utilizando exploraciones DXA estándar y una técnica de modelado 3D<sup>25</sup>.

La edad, el sexo y el IMC son factores de riesgo independientes para las fracturas relacionadas con la osteoporosis<sup>3,4</sup>. En este estudio se utilizó una base de datos de mujeres postmenopáusicas pareadas por edad, para eliminar el posible efecto de esta y el sexo en los resultados. Aunque no se utilizaron criterios de inclusión relacionados con la altura o el peso para reclutar a los sujetos, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos de altura, peso e IMC en la visita inicial de referencia.

No se observaron diferencias significativas en la DMOa (-8,1%,  $p=0,110$ ), pero sí en la DMOv integral (-10,2%,  $p=0,044$ ). Por otro lado, se encontraron OR mayores para las mediciones de DMOv derivadas de la DXA en el cuerpo vertebral (OR=4,557; IC 95%: 1,411-14,718 en el hueso integral, y OR=5,060; IC 95%: 1,406-18,208 en el hueso trabecular) en comparación con DMOa (OR=1,862; IC 95%: 0,862-4,022). Estos resultados son consistentes con diversos estudios de la literatura, donde se encontró que el OR para las mediciones de DMOv derivadas de la QCT son similares o superiores, en comparación con las mediciones de DMOa<sup>14-16</sup>. Melton *et al.*<sup>14</sup> reportaron un OR ligeramente mayor para DMOv en el segmento L1-L3 (OR=2,2;

IC 95%: 1,1-4,3) en el hueso integral y (OR=1,9; IC 95%: 1,0-3,6) en el hueso trabecular, en comparación con DMOa (OR=0,7; IC 95%: 0,4-1,2). Anderson *et al.*<sup>15</sup> reportaron un OR mayor para DMOv en L3 (OR=5,3; IC 95%: 1,3-21) en el hueso integral y (OR=5,6; IC 95%: 1,3-23,4) en el hueso trabecular, en comparación con DMOa (OR=2,8; IC 95%: 1,0-8,0). Grampp *et al.*<sup>16</sup> reportaron un OR mayor para DMOv en el segmento L1-L4 (OR=3,0; IC 95%: 1,5-6,1) en el hueso integral y (OR=4,3; IC 95%: 1,8-10,1) en el hueso trabecular, en comparación con DMOa (OR=2,4; IC 95%: 1,4-4,2).

La DMOv trabecular en el cuerpo vertebral fue la medida que mejor discriminó entre los grupos de fracturados y de controles, con un AUC de 0,801, frente al 0,662 para DMOa. En la literatura se ha encontrado hallazgos similares en estudios basados en QCT<sup>3,4,11-17,30</sup>. Chalhoub *et al.*<sup>13</sup> reportaron un AUC de 0,79 para DMOv trabecular, frente al 0,72 para DMOa. Melton *et al.*<sup>14</sup> reportaron un AUC de 0,78 para DMOv trabecular, frente al 0,75 para DMOa. Grampp *et al.*<sup>16</sup> reportaron un AUC de 0,82 para DMOv trabecular, frente al 0,78 para DMOa. Imai *et al.*<sup>20</sup> reportaron un AUC de 0,77 para DMOv trabecular, frente al 0,71 para DMOa.

Las enfermedades degenerativas de la columna vertebral, la calcificación aórtica abdominal y otras lesiones escleróticas aumentan artificialmente la DMOa medida en la AP DXA<sup>3,4,11,30</sup>, a pesar de que los pacientes con tales patologías tienen mayor riesgo de fractura. La DMOv trabecular en el cuerpo vertebral podría ser menos sensible a los artefactos producidos por esas enfermedades, que a menudo se encuentran en la superficie vertebral (hueso cortical) o en el arco posterior. Esto podría explicar los

valores de AUC más altos encontrados para las mediciones de DMOv trabecular de nuestro estudio. En este sentido, las mediciones 3D derivadas de la DXA del hueso trabecular en el cuerpo vertebral podrían proporcionar una medida alternativa, superando la limitación del diagnóstico basado en DMOa al descartar espolones óseos, deformaciones locales en la superficie perióstica o en los procesos vertebrales posteriores<sup>30</sup>.

En el presente estudio, las diferencias fueron menos pronunciadas en el hueso cortical (DMOs cortical: -10,1%, AUC=0,734) que en el hueso trabecular (DMOv trabecular: -16,2%, AUC=0,801). Estudios biomédicos demostraron que la contribución del hueso cortical a la fuerza vertebral suele ser baja en sujetos normales, pero podría ser considerable en sujetos con osteoporosis<sup>30,31</sup>. La precisión de las mediciones derivadas de la DXA en el hueso trabecular y cortical se evaluó en trabajos anteriores<sup>27</sup>. Sin embargo, la corteza del cuerpo vertebral es muy delgada (de 180 a 600  $\mu\text{m}$  con un grosor medio de 380  $\mu\text{m}$ )<sup>32</sup>, y los métodos de modelado 3D basados en la DXA difícilmente pueden modelar deformidades locales, lo que podría afectar la precisión de la cortical. La DMOs cortical se considera una medida más robusta del hueso cortical que la DMOv cortical, ya que, en general, es más fácil de medir en imágenes de baja resolución<sup>31,32</sup>.

Las diferencias locales entre los grupos de fracturados y de controles se analizaron utilizando imágenes codificadas por colores. Las diferencias promedio en la DMOv trabecular entre los sujetos incluidos en los grupos de fracturados y los controles y su respectivo AUC fueron mayores cerca de las placas terminales y menores en el centro del cuerpo vertebral. Estudios experimentales de fracturas vertebrales en especímenes muestran como las placas terminales del cuerpo vertebral son las regiones donde comienza el fallo a nivel del tejido<sup>33-36</sup>. Esos hallazgos son consistentes con los estudios biomecánicos que muestran que la fracción de carga máxima en el hueso trabecular ocurre normalmente cerca de las placas terminales<sup>20,35,36</sup>. La distribución anatómica de las diferencias promedio en la DMOs cortical entre los sujetos incluidos en el subgrupo de fractura de columna torácica y su respectivo subgrupo de control muestra diferencias más pronunciadas en las placas terminales<sup>33-36</sup>. Los resultados son consistentes con los estudios biomecánicos que muestran el grosor y la densidad de la placa terminal, y la densidad del hueso trabecular adyacente como buenos factores predictivos de rigidez y resistencia locales.

La limitación más importante del presente estudio es el número pequeño de sujetos incluidos. Las principales dificultades para incluir sujetos en el grupo de fracturados fueron encontrar pacientes con imágenes DXA antes de la fractura incidente, ya que la mayoría de los pacientes acuden al consultorio médico después del evento de fractura, y asegurarse de que los sujetos no presentaran fracturas osteoporóticas prevalentes en ningún hueso en la visita de referencia inicial. Además, nuestro estudio es monocéntrico, solo incluye mujeres caucásicas postme-

nopáusicas y no todas ellas tienen la misma vértebra fracturada. Por lo tanto, los resultados solo pueden extrapolarse a poblaciones con características similares. Además, debido al diseño de nuestro estudio (retrospectivo y caso-control), no podemos implicar directamente una asociación causal entre la reducción de las mediciones 3D derivadas de DXA y la fractura osteoporótica. Otra limitación es que los participantes incluidos en este estudio no se sometieron a un examen QCT. Por lo tanto, no pudimos realizar una comparación directa entre los resultados obtenidos utilizando mediciones 3D derivadas de DXA con mediciones derivadas de QCT. Tampoco se realizó una comparación de las medidas 3D derivadas de la DXA con otros métodos usados en la práctica clínica para la predicción del riesgo de fractura (como el *Trabecular Bone Score* -TBS- o la herramienta FRAX®). Además, la presencia/ausencia de fractura vertebral se confirmó mediante exploraciones DXA anteroposteriores y morfometría vertebral (VFA, *Vertebral Fracture Assessment*). Hubiera sido interesante incluir otras modalidades de imagen, como QCT o rayos X para evaluar más a fondo las fracturas vertebrales.

## CONCLUSIONES

Este estudio de casos y controles mostró la asociación de mediciones 3D derivadas de DXA lumbar con las fracturas osteoporóticas incidentes en las vértebras dorsales. El grupo de fracturados mostró valores inferiores de DMOv medidos en diferentes regiones vertebrales y compartimentos en comparación a los valores medidos en el grupo de controles. La DMOv trabecular en el cuerpo vertebral fue la medida que mejor discriminó entre los grupos de fracturados y de controles. Los métodos basados en modelado 3D a partir de la DXA podrían ser una opción valiosa para complementar las mediciones 2D estándar derivadas de DXA en el manejo de la osteoporosis. En trabajos futuros se realizarán estudios similares que incluyan cohortes mayores para determinar si las mediciones 3D derivadas de la DXA lumbar podrían mejorar la predicción del riesgo de fractura en la práctica clínica. También se realizarán estudios caso-control con sujetos que presenten exclusivamente osteopenia según los criterios de la DMOa.

**Agradecimientos:** Nos gustaría agradecer el apoyo del programa de Doctorado Industrial de la Generalitat de Catalunya, así como la Fundación QUAES - Cátedra UPF de Herramientas Computacionales para la Salud. La investigación que condujo a estos resultados también recibió fondos del Programa Estatal de Investigación, Desarrollo e Innovación Orientada a los Retos de la Sociedad, Ministerio de Economía y Competitividad (Referencia: RTC-2014-2740-1) y del programa Eurostars (ID del proyecto: 9 140) financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, Ministerio de Economía y Competitividad. Por otro lado, la autora Mirella López Picazo recibió la beca FEIOMM para presentar los resultados del presente trabajo en ASBMR 2018.



**Conflicto de intereses:** López Picazo M es empleado de Galgo Medical. Humbert L es accionista y empleado de Galgo Medical. Di Gregorio S, González Ballester MA y Del Río Barquero LM no tienen conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.
- Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2017;28:1531-42.
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002;359:1929-36.
- Kanis J A, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Assessment of fracture risk. *Eur J Radiol.* 2009;71:392-7.
- Marshall D, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-59.
- Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164:1108-12.
- Dimai HP. Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T- and Z-score, and reference databases. *Bone.* 2017;104:39-43.
- Gordon CM, Lang TF, Augat P, Genant HK. Image-based assessment of spinal trabecular bone structure from high-resolution CT images. *Osteoporos Int.* 1998;8:317-25.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137-48.
- Prevrhal S, Fox JC, Shepherd JA, Genant HK. Accuracy of CT-based thickness measurement of thin structures: Modeling of limited spatial resolution in all three dimensions. *Med Phys.* 2003;30:1-8.
- Li N, Li XM, Xu L, Sun WJ, Cheng XG, Tian W. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis detection rates in postmenopausal women. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:895474.
- Engelke K, Libanati C, Fuerst T, Zysset P, Genant HK. Advanced CT based in vivo methods for the assessment of bone density, structure, and strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11:246-55.
- Chalhoub D, Orwoll ES, Cawthon PM, Ensrud KE, Boudreau R, Greenspan S, et al. Areal and volumetric bone mineral density and risk of multiple types of fracture in older men. *Bone.* 2016;92:100-6.
- Melton LJ 3rd, Riggs BL, Keaveny TM, Achenbach SJ, Hoffmann PF, Camp JJ, et al. Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1885-92.
- Anderson DE, Demissie S, Allaire BT, Bruno AG, Kopperdahl DL, Keaveny TM, et al. The associations between QCT-based vertebral bone measurements and prevalent vertebral fractures depend on the spinal locations of both bone measurement and fracture. *Osteoporos Int.* 2014;25:559-66.
- Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res.* 1997;12:697-711.
- 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;29:570-80.
- Wang X, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, Jekir M, Christensen J, et al. Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res.* 2012;27:808-16.
- Zysset P, Qin L, Lang T, Khosla S, Leslie WD, Shepherd JA, et al. Clinical use of quantitative computed tomography-based finite element analysis of the hip and spine in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part II. *J Clin Densitom.* 2015;18:359-92.
- Imai K, Ohnishi I, Matsumoto T, Yamamoto S, Nakamura K. Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporos Int.* 2009;20:801-10.
- Ahmad O, Ramamurthi K, Wilson KE, Engelke K, Prince RL, Taylor RH. Volumetric DXA (VXA): A new method to extract 3D information from multiple in vivo DXA images. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2744-51.
- Väänänen SP, Grassi L, Flivik G, Jurvelin JS, Isaksson H. Generation of 3D shape, density, cortical thickness and finite element mesh of proximal femur from a DXA image. *Med Image Anal.* 2015;24:125-34.
- 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.
- Whitmarsh T, Humbert L, Del Río Barquero LM, Di Gregorio S, Frangi AF. 3D reconstruction of the lumbar vertebrae from anteroposterior and lateral dual-energy X-ray absorptiometry. *Med Image Anal.* 2013;17:475-87.
- López Picazo M, Magallon Baro A, Del Río Barquero LM, Di Gregorio S, Martelli Y, Romera J, et al. 3D subject-specific shape and density estimation of the lumbar spine from a single anteroposterior DXA image including assessment of cortical and trabecular bone. *IEEE Trans Med Imaging.* 2018;37:1-12.
- Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1051-6.
- Budoff MJ, Hamirani YS, Gao YL, Ismaeel H, Flores FR, Child J, et al. Measurement of thoracic bone mineral density with quantitative CT. *Radiology.* 2010;257:434-40.
- López Picazo M, Humbert L, Di Gregorio S, González Ballester MA, del Río Barquero LM. Discrimination of osteoporosis-related vertebral fractures by DXA-derived 3D measurements: a retrospective case-control study. *Osteoporos Int.* 2019;30:1099-110.
- Humbert L, Hazrati Marangalou J, Del Río Barquero LM, van Lenthe GH, van Rietbergen B. Technical Note: Cortical thickness and density estimation from clinical CT using a prior thickness-density relationship. *Med Phys.* 2016;43:1945-54.
- Guglielmi G, Floriani I, Torri V, Li J, van Kuijk C, Genant HK, et al. Effect of spinal degenerative changes on volumetric bone mineral density of the central skeleton as measured by quantitative computed tomography. *Acta Radiol.* 2005;46:269-75.
- Treece GM, Gee AH. Independent measurement of femoral cortical thickness and cortical bone density using clinical CT. *Med Image Anal.* 2015;20:249-64.
- Winzenrieth R, Humbert L, Di Gregorio S, Bonel E, García M, Del Río L. Effects of osteoporosis drug treatments on cortical and trabecular bone in the femur using DXA-based 3D modeling. *Osteoporos Int.* 2018;29:2323-33.
- Noshchenko A, Plaseied A, Patel VV, Burger E, Baldini T, Yun L. Correlation of vertebral strength topography with 3-dimensional computed tomographic structure. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(4):339-49.
- Jackman TM, Hussein AI, Adams AM, Makhnejia KK, Morgan EF. Endplate deflection is a defining feature of vertebral fracture and is associated with properties of the underlying trabecular bone. *J Orthop Res.* 2014;32:880-6.
- Eswaran SK, Gupta A, Adams MF, Keaveny TM. Cortical and trabecular load sharing in the human vertebral body. *J Bone Miner Res.* 2006;21:307-14.
- Jackman TM, Hussein AI, Curtiss C, Fein PM, Camp A, De Barros L, et al. Quantitative, 3D visualization of the initiation and progression of vertebral fractures under compression and anterior flexion. *J Bone Miner Metab.* 2016;31:777-88.