



Evaluación de la resolución de escáneres CT para el diagnóstico de osteoporosis mediante el análisis morfométrico del hueso trabecular

Raquel Megías, Ricardo Belda, Andrea Fresquet, Ana Vercher-Martínez, Eugenio Giner

Instituto Universitario de Ingeniería Mecánica y Biomecánica-I2MB, Departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales-DIMM, Universitat Politècnica de València, España, ramedia@upv.es

Actualmente, la osteoporosis supone un gran problema de salud, ya que concierne a gran parte de la población. Esta enfermedad ósea es la que tiene mayor prevalencia en la sociedad, afectando más severamente a las mujeres. No obstante, las pruebas diagnósticas tradicionales presentan ciertas limitaciones. El diagnóstico convencional se basa en la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), técnica que mide la densidad mineral ósea (DMO), generalmente en el cuello femoral. A partir de estos valores se calcula la T-score, que representa la desviación estándar respecto a la DMO promedio de un adulto sano y determina la presencia de la enfermedad.

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas en relación con el hueso trabecular han evidenciado que la osteoporosis provoca alteraciones en la microarquitectura trabecular. Sin embargo, las técnicas diagnósticas actuales no proporcionan información sobre la microestructura ósea, lo que constituye una limitación significativa. Por ello, es crucial desarrollar nuevas metodologías diagnósticas que incorporen el análisis morfométrico del hueso. Asimismo, estos métodos deben utilizar escáneres de baja radiación, pero con suficiente resolución para caracterizar de manera precisa la arquitectura trabecular. Estos equipos permitirían la obtención de imagen sobre el propio paciente, además de poder realizar un seguimiento.

En este estudio se examina cómo varía la caracterización morfométrica del hueso trabecular en función de la resolución de las imágenes obtenidas mediante micro-CT. El objetivo principal es identificar la resolución mínima necesaria para detectar los cambios en la microarquitectura que distinguen un hueso sano de uno afectado por osteoporosis.

Para el desarrollo de este trabajo, se ha llevado a cabo un análisis de la morfometría trabecular en imágenes de micro-CT con una resolución isotrópica de $13.5 \mu\text{m}$. Para la segmentación de las imágenes, se empleó el método de Otsu, lo que permitió eliminar la influencia subjetiva del usuario, habitual en los procedimientos manuales. Posteriormente, la resolución espacial de las imágenes se modificó digitalmente a 27, 54, 81 y $108 \mu\text{m}$ y se caracterizó la morfometría de cada muestra en cada una de estas resoluciones. Finalmente, mediante un análisis estadístico ANOVA, se identificaron los parámetros morfométricos capaces de diferenciar entre huesos sanos y enfermos en las distintas resoluciones evaluadas.

Los resultados obtenidos revelan que sí es posible diferenciar muestras sanas de las osteoporóticas mediante los siguientes parámetros morfométricos: la dimensión fractal (D), la fracción en volumen (BV/TV), la separación trabecular ($Tb.Sp$) y el número de trabéculas ($Tb.N$). Esta diferenciación de muestras óseas es posible para todas las resoluciones estudiadas.

1. Introducción

La esperanza de vida ha aumentado notablemente en los países desarrollados, dando lugar a una población cada vez más envejecida. Como consecuencia, han incrementado la incidencia y la prevalencia de enfermedades crónicas y degenerativas, muchas de ellas vinculadas al propio proceso de envejecimiento. Entre las patologías más frecuentes destacan las enfermedades óseas como la osteoporosis, la artritis o la artrosis [1-3].

La osteoporosis supone un grave problema de salud pública, ya que es la enfermedad ósea con mayor prevalencia en la sociedad, afectando más severamente a las mujeres [4]. Esta patología tiene como consecuencia directa un elevado número de fracturas anuales que, además de suponer un elevado coste económico, tienen asociado el dolor de los pacientes, las intervenciones quirúrgicas, medicación, rehabilitación, etc. Por estos motivos, es esencial poder diagnosticar la enfermedad en estados tempranos para poder evitar en la medida de lo posible las fracturas óseas [5]. Sin embargo, a pesar de que existe una prueba diagnóstica ampliamente utilizada en el ámbito clínico, también es generalizadamente conocido que presenta ciertos inconvenientes.

El diagnóstico de la osteoporosis se realiza mediante una densitometría ósea (Figura 1 a). Esta prueba consiste en la medida de la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral o las vértebras lumbares. Las mediciones de DMO se realizan sobre una imagen de rayos X de doble energía (DXA). A continuación, se calcula el valor de la T-score, que es la desviación estándar respecto al valor medio de DMO de un adulto sano, que será el que determine si hay presencia de enfermedad o no en función del rango en el que se encuentre (ver Figura 1b) [6,7].

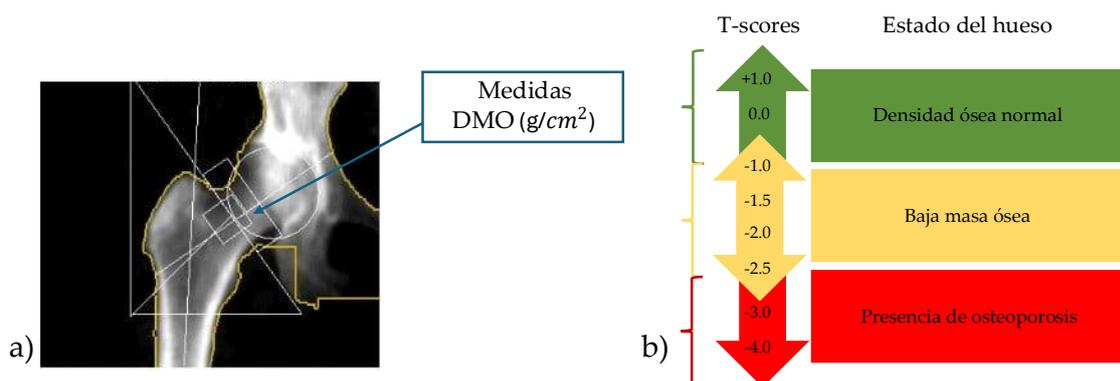


Figura 1. Diagnóstico de la osteoporosis. a) Toma de muestras de densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral durante una densitometría ósea (imagen extraída de [8]) y b) diagnóstico del estado del hueso en función del cálculo de la T-score.

En las últimas décadas, se han desarrollado investigaciones que han permitido concienciar de la gran relevancia que tiene considerar la morfometría trabecular [9]. En diferentes enfermedades óseas, como la osteoporosis o la artrosis, la microestructura del hueso sufre cambios debidos a la propia patología. Estudios como los de Ding y Overgaard [10,11] han presentado resultados de morfometría global de muestras óseas con diferentes enfermedades donde poder analizar los parámetros morfométricos que caracterizan cada patología. En trabajos previos de este grupo de investigación [12] se ha establecido que hay parámetros morfométricos que permiten diferenciar muestras sanas de muestras enfermas, incluso poder distinguir entre patologías, como son la artrosis y la osteoporosis. Por otro lado, tenemos estudios como los de Stauber *et al.* [13,14] donde descomponen la microestructura trabecular en estructuras más pequeñas como son los puntales y las placas. En estos casos, se hace un estudio de morfometría local diferenciando los parámetros morfométricos obtenidos para los puntales y para las placas.

Todos los estudios relacionados con la morfometría del hueso trabecular evidencian la importancia de incluir la microarquitectura ósea cuando se quiere estudiar el comportamiento estructural del hueso. Por lo tanto, debido a las modificaciones sufridas en el hueso trabecular, es imprescindible considerar los cambios en la morfometría a la hora de estudiar este tipo de enfermedades óseas. Sin embargo, la densitometría ósea no incluye información de la arquitectura trabecular, ya que las mediciones se obtienen de una imagen 2D. Este es uno de los principales motivos por los que no siempre se diagnostica correctamente la osteoporosis [15]. A raíz de esta problemática, surge la necesidad de investigar nuevas pruebas diagnósticas que incluyan la morfometría ósea y requieran herramientas disponibles en el ámbito clínico.

La herramienta más utilizada en los estudios morfométricos es el escáner de microtomografía computarizada (micro-CT), ver Figura 2 izda. Con este tipo de escáner se puede obtener una alta resolución, aunque presenta ciertos inconvenientes como que las muestras óseas tienen que haber sido extraídas del paciente previamente debido a la alta dosis de radiación, por lo que esto imposibilita un seguimiento del estado óseo del paciente. Por estos motivos, es necesario el uso de escáneres que se puedan utilizar en la clínica con los que poder escanear el hueso sin necesidad de extraerlo, con una baja dosis de radiación, posibilitando el seguimiento del paciente. El

escáner periférico de tomografía computarizada de alta resolución (HR-pQCT) reúne estas características (Figura 2 dcha.), aplicando una baja dosis de radiación (3-5 μ Sv de dosis efectiva por escaneado) y con una resolución de entre 61-82 μ m [16]. Aun así, presenta ciertas desventajas como que la resolución de adquisición es menor que la de un micro-CT y solo se puede utilizar en regiones periféricas del cuerpo.

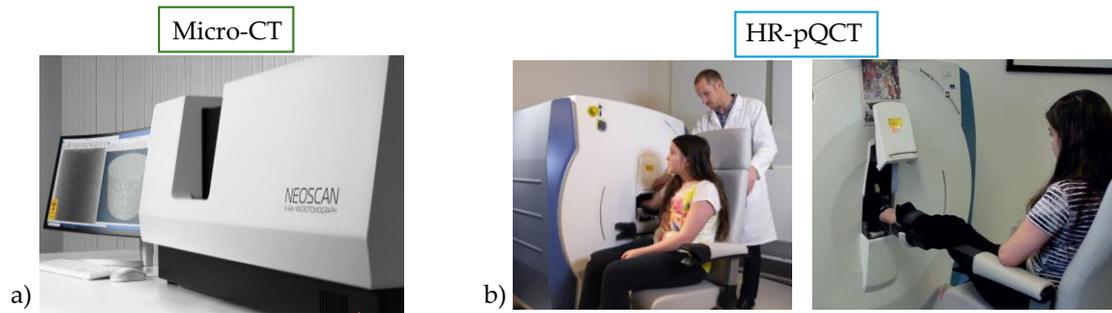


Figura 2. Escáner de microtomografía computarizada (izda.) y escáner periférico de tomografía computarizada de alta resolución (dcha.).

En el presente trabajo, se pretende evaluar la morfometría de muestras de hueso trabecular humano sano (HG) y osteoporótico (OP) de imágenes con distinta resolución. El punto de partida son las imágenes adquiridas del escáner micro-CT a 13.5 μ m y se ha modificado artificialmente la resolución de la imagen para obtener imágenes con peor resolución de la microestructura trabecular. El principal objetivo es analizar qué resoluciones de imagen permiten diferenciar muestras sanas (HG) de muestras osteoporóticas (OP) analizando su morfometría, con el fin de saber si sería posible diagnosticar osteoporosis con los escáneres que se encuentran disponibles en la clínica, como el HR-pQCT.

2. Materiales y métodos

En este estudio se han evaluado diferentes resoluciones de imágenes obtenidas a partir de un escáner micro-CT de muestras de hueso trabecular sano (HG) y osteoporótico (OP). El procedimiento seguido para desarrollar este estudio se muestra en la Figura 3.

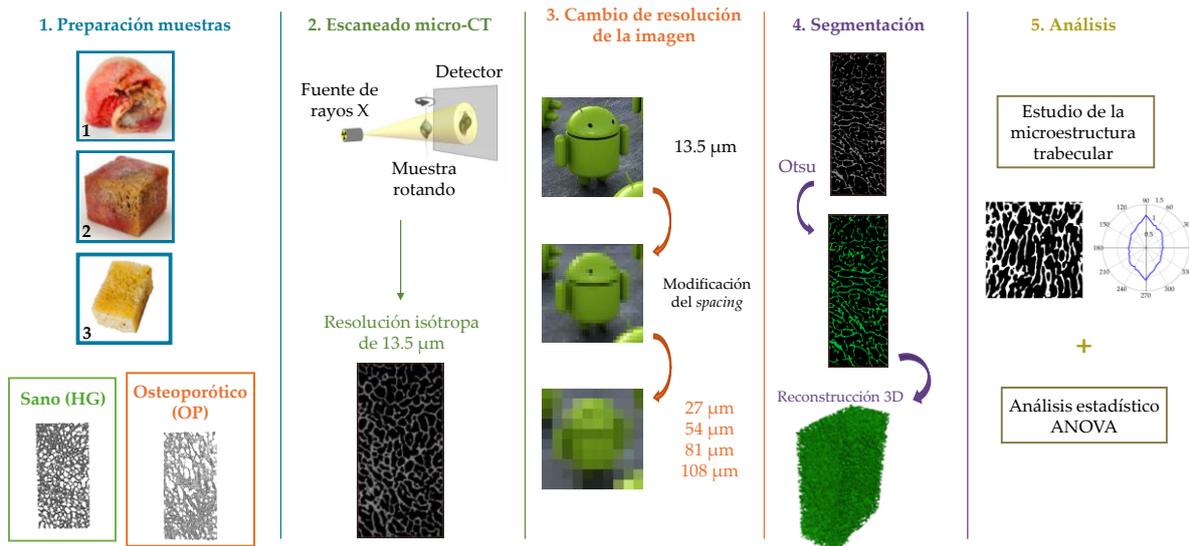


Figura 3. Esquema del procedimiento seguido para el estudio de la resolución de imágenes CT que permite diferenciar muestras sanas (HG) de las osteoporóticas (OP).

2.1. Preparación de las muestras de hueso trabecular humano

Las muestras óseas analizadas proceden de cabezas femorales humanas obtenidas durante la cirugía de artroplastia total de cadera en el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid. A continuación, se presenta el criterio utilizado por los médicos para clasificar las muestras óseas en los siguientes grupos:

- Grupo sano (HG): muestras obtenidas durante la cirugía de artroplastia total de cadera en el proceso de asistencia de una patología mecánica en pacientes menores de 65 años.

- Grupo osteoporótico (OP): muestras obtenidas durante la cirugía de artroplastia total o parcial de cadera en el proceso asistencial de fractura subcapital desplazada en pacientes mayores de 65 años.

En este trabajo, se han estudiado 4 muestras sanas y 4 muestras osteoporóticas procedentes de pacientes diferentes. Dado que este estudio se centra en el hueso trabecular, el siguiente paso es desbastar las cabezas femorales para eliminar el hueso cortical de la parte más exterior. Para ello, se ha utilizado una sierra de corte metalográfico TR100 Evolution Remet (Italia).

Una vez tenemos únicamente hueso trabecular, tal y como se muestra en la segunda imagen del apartado de preparación de muestras de la Figura 3, se procede a realizar cortes más precisos con la sierra Microtom Struers (Struers, Copenhague, Dinamarca). Finalmente, las muestras óseas obtenidas se sometieron a baños de ultrasonidos con agua destilada. De este modo, se eliminan los restos orgánicos y la sangre de las muestras para que lleguen limpias al escáner, ya que todo lo que contengan las muestras aparecerá también en las imágenes micro-CT.

2.2. Escaneado micro-CT de las muestras óseas, cambio de resolución de las imágenes y segmentación

Tras la obtención de las muestras, se procede a realizar el escaneado micro-CT en la Estación de Biología Mariña de A Graña de la Universidad de Santiago de Compostela. Se ha utilizado el escáner Skyscan (Bruker, Kontig, Bélgica) con el que se han adquirido imágenes a una resolución isotropa de $13.5\ \mu\text{m}$ (voltaje $100\ \text{kV}$, intensidad $100\ \mu\text{A}$, filtro de Al/Cu). Previamente a la segmentación de las imágenes, se ha modificado manualmente en el software ScanIP (Simpleware, Gran Bretaña) la resolución espacial de las imágenes obtenidas en el micro-CT (ver Figura 4). Las modificaciones realizadas se han aplicado para poder obtener peores resoluciones de imagen más similares a las de los escáneres periféricos de alta resolución (HR-pQCT).

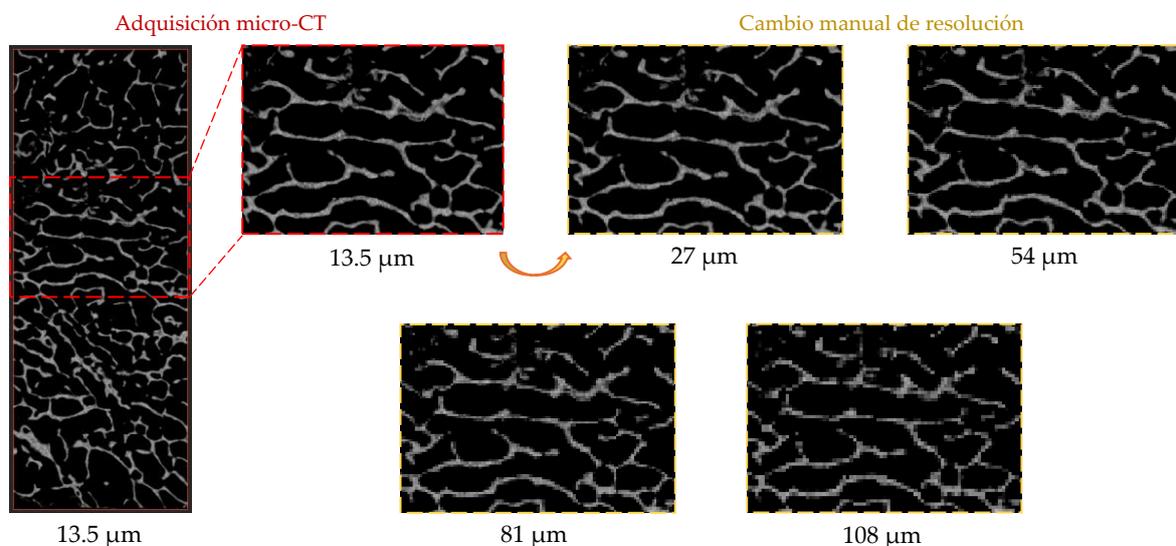


Figura 4. Adquisición de imagen a $13.5\ \mu\text{m}$ en el escáner micro-CT y modificación de la resolución de imagen a 27 , 54 , 81 y $108\ \mu\text{m}$.

Todas las muestras de hueso trabecular se han analizado a $13.5\ \mu\text{m}$ (resolución de adquisición del micro-CT) y a 27 , 54 , 81 y $108\ \mu\text{m}$ (resoluciones modificadas manualmente). A continuación, se han segmentado todas las imágenes mediante el método de Otsu [17,18] para poder conseguir la reconstrucción 3D de las muestras. Este método de segmentación es automático, por lo que evita las posibles diferencias de umbral de segmentación elegido por la persona que segmenta las imágenes. De este modo, las diferencias entre las imágenes serán únicamente debidas al cambio de resolución.

2.3. Análisis morfológico y ANOVA

Los parámetros morfológicos analizados son el grado de anisotropía (DA), la densidad de conectividad (Conn.D), la dimensión fractal (D), el espesor trabecular (Tb.Th), la separación trabecular (Tb.Sp), número de trabéculas (Tb.N), fracción en volumen de hueso (BV/TV) y la relación área/volumen de hueso (BS/BV) [12].

Finalmente, se ha llevado a cabo un análisis estadístico ANOVA, que permite evaluar si existen diferencias significativas entre las medias de los distintos grupos de estudio. La hipótesis nula (H_0) establece que no existen diferencias significativas entre grupos, mientras que la hipótesis alternativa (H_1) determina que al menos una de las medias es diferente. En este trabajo, cuando el p-valor es menor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula y se concluye que hay desigualdades notables entre las medias de los grupos. En este estudio se evalúa si existen

diferencias estadísticamente significativas entre la morfometría del hueso trabecular sano y el osteoporótico, y hasta qué resolución es posible capturar estos cambios en la morfometría.

3. Resultados

Los resultados derivados del análisis morfométrico han permitido observar las variaciones que sufren los parámetros morfométricos evaluados conforme varía la resolución de la imagen. En la Figura 5, se puede apreciar cómo hay parámetros morfométricos menos sensibles al cambio de resolución de imagen, como son la fracción en volumen (BV/TV) o la separación trabecular (Tb.Sp), que permanecen prácticamente constantes. Por el contrario, se pueden percibir ligeras variaciones entre los resultados obtenidos para la dimensión fractal (D) o el número de trabéculas (Tb.N).

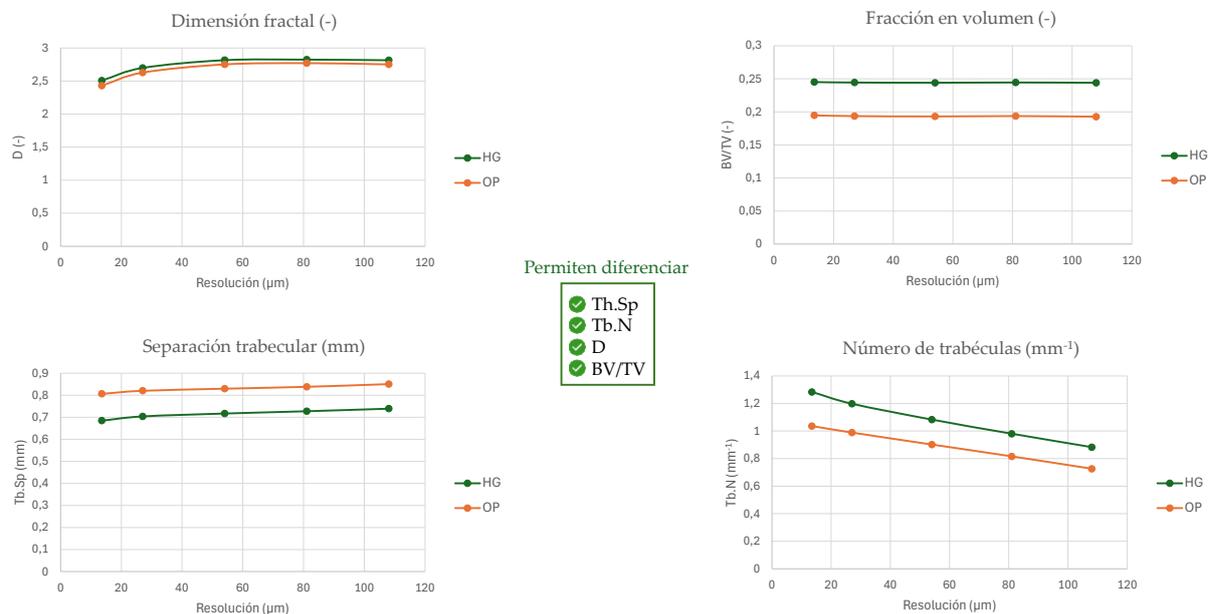


Figura 5. Resultados promedio de los parámetros morfométricos dimensión fractal (D), fracción en volumen (BV/TV), separación trabecular (Tb.Sp) y número de trabéculas (Tb.N) para muestras de hueso trabecular sanas (representadas en verde) y osteoporóticas (representadas en naranja).

Las gráficas presentadas en la Figura 5 muestran la evolución de cada parámetro morfométrico respecto de la resolución de imagen. Estos resultados siguen la misma tendencia que los obtenidos por Isaksson *et al.* [19], donde también se observaba un decrecimiento del valor de Tb.N conforme empeora la resolución de imagen o un valor prácticamente constante de la fracción en volumen para valores de resolución de imagen de hasta $100 \mu\text{m}$. Isaksson *et al.* en 2011 [19] analizaron cómo afectaba el cambio de resolución de imagen en el cálculo de la morfometría ósea llegando hasta las $300 \mu\text{m}$. Concluyeron que las diferencias estructurales entre el hueso sano y el osteoporótico dejaban de ser fiables cuando se utilizaban escáneres CT con resolución de imagen por encima de $100 \mu\text{m}$. Por su parte, Tabor en 2004 [20] comparó la morfometría ósea para 150 y $300 \mu\text{m}$, donde también se observó que la fracción en volumen no presentaba diferencias entre ambas resoluciones. Asimismo, Kothari *et al.* [21] en 1998 ya hicieron un estudio de esta influencia en resoluciones de imagen entre 100 y $1000 \mu\text{m}$. En este caso, comparar los resultados entre estudios es más complejo, ya que su mejor resolución es nuestra peor resolución. Sin embargo, para el caso de las muestras de fémur, Kothari *et al.* también observaron un decrecimiento de Tb.N que también se ha observado en nuestros resultados. Finalmente, se observa que el rango de resoluciones estudiadas ha ido disminuyendo con los años, debido al avance de las tecnologías en el ámbito clínico, que ha permitido desarrollar escáneres con mejores resoluciones.

En relación con el análisis ANOVA, los resultados han revelado que de los ocho parámetros morfométricos únicamente con cuatro de ellos es posible diferenciar entre muestras de hueso trabecular sanas (HG) y osteoporóticas (OP). Tal y como se refleja en la Figura 5, la separación trabecular, el número de trabéculas, la dimensión fractal y la fracción en volumen permiten identificar las muestras patológicas y las sanas. Estas diferenciaciones se manifiestan para todas las resoluciones estudiadas.

En la Figura 6 se presentan los resultados para la fracción en volumen y para la separación trabecular de muestras sanas (HG) y osteoporóticas (OP) mediante gráficos de cajas y bigotes, donde la recta roja representa la media de medidas del grupo. En la parte izquierda se muestran los resultados para la resolución de imagen de $13.5 \mu\text{m}$, mientras que en la derecha observamos los correspondientes a la resolución modificada de $108 \mu\text{m}$. Es posible

apreciar las diferencias entre ambos grupos, pero además el análisis ANOVA ha revelado que son diferencias estadísticamente significativas.

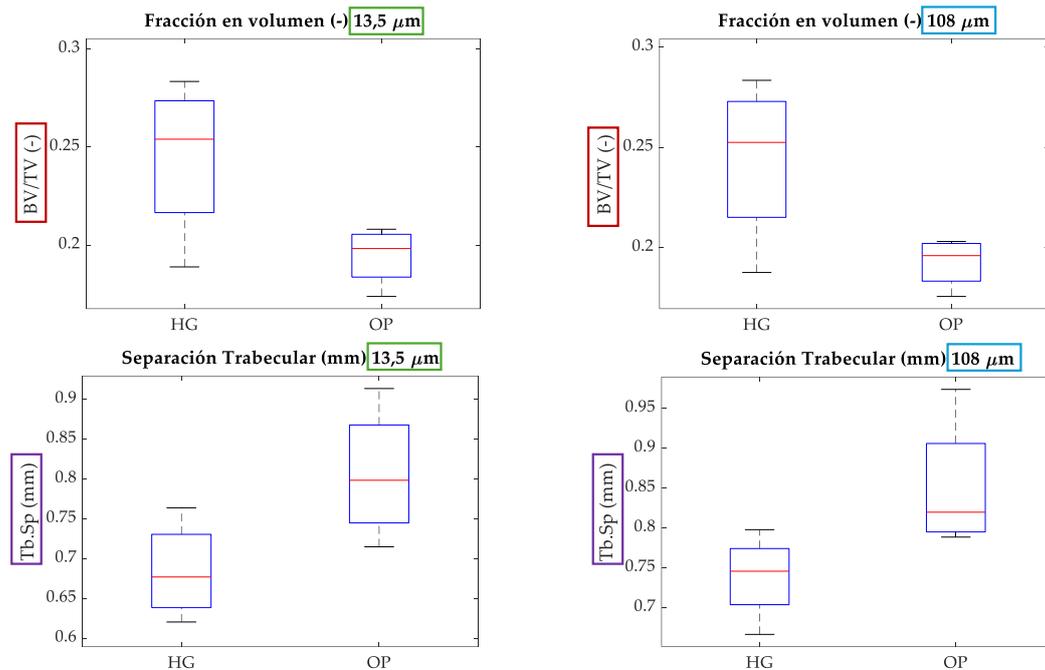


Figura 6. Gráficos de cajas y bigotes para la fracción en volumen (BV/TV) y la separación trabecular (Tb.Sp), que son dos de los parámetros morfométricos que permiten diferenciar muestras sanas (HG) de las osteoporóticas (OP). Se muestran los resultados de las dos resoluciones extremas analizadas.

4. Conclusiones

En este trabajo, se han analizado imágenes micro-CT de hueso trabecular humano sano y osteoporótico con diferentes resoluciones. Los resultados del análisis morfométrico han permitido evaluar las variaciones de los parámetros morfométricos conforme varía la resolución de la imagen, siendo algunos de ellos invariables como la fracción en volumen (BV/TV) o la separación trabecular (Tb.Sp). El análisis ANOVA ha evidenciado que es posible diferenciar muestras de hueso trabecular sanas (HG) y osteoporóticas (OP) mediante el estudio de su microestructura con los siguientes parámetros morfométricos: dimensión fractal (D), número de trabéculas (Tb.N), fracción en volumen (BV/TV) y la separación trabecular (Tb.Sp). Estas evidencias se mantienen para todas las resoluciones de imagen analizadas (13.5, 27, 54, 81 y 108 μm).

Estos resultados manifiestan que es posible distinguir muestras sanas de las osteoporóticas hasta en imágenes con resolución de 108 μm. Esto posibilitaría el uso del escáner HR-pQCT para el diagnóstico clínico de la osteoporosis, ya que alcanza resoluciones de 61 a 82 μm [15]. Sin embargo, la mayor limitación que presenta este estudio es el número de especímenes analizados. Por lo que, es imperativo seguir analizando muestras para poder corroborar estos resultados en un número mayor de muestras y poder afirmar que son concluyentes.

Finalmente, debido a la naturaleza de las muestras osteoporóticas, que proceden de pacientes mayores de 65 años, nuestros resultados no contemplan pacientes premenopáusicas o postmenopáusicas con edades inferiores a 65 años. No obstante, una vez desarrollada la metodología, sería posible aplicarla a imágenes médicas de muestras óseas procedentes de pacientes de estas características para comprobar si, en esos casos, es posible diferenciar muestras sanas de las osteoporóticas.

Los resultados de este estudio presentan una iniciativa sobre la que seguir investigando para modificar el diagnóstico de la osteoporosis en la clínica. Se tiene conocimiento de la problemática que tiene el diagnóstico actual de la osteoporosis y la importancia de introducir la microestructura ósea en esta prueba, ya que sufre modificaciones cuando una persona sufre esta patología. Por lo tanto, poder obtener imágenes en escáneres disponibles en la clínica, como el HR-pQCT, que permitan diferenciar la morfometría trabecular puede ser un gran potencial a la hora de diagnosticar esta enfermedad ósea con tanta prevalencia en la sociedad.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la financiación recibida a través de los proyectos PID2020-118920RB-I00 y PID2023-151610OB-C22 financiados por MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y FEDER, UE.

Referencias

- [1] Seeman E., “Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis”, *Osteoporosis Int.* **14**, (Suppl 3): S2-S8 (2003)
- [2] Gardner D.L., “The nature and causes of osteoarthritis”, *BMJ.* **286**, 418-424 (1983)
- [3] Lane J.M., Russell L., Safdar N.K., “Osteoporosis”, *Clin Orthop Relat Res.* **372**, 139-150 (2000)
- [4] “Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society”, *Menopause* **28**(9): 973-997 (2021)
- [5] Shanks G., Sharma D., Mishra V., “Prevention and treatment of osteoporosis in women”, *Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine* doi.org/10.1016/j.ogrm.2019.04.001: 1-6 (2019)
- [6] Woodson G., “Dual X-ray absorptiometry T-score concordance and discordance between hip and spine measurement sites”, *J Clin Densitom.* **3**(4), 319-324 (2000)
- [7] Golding P.H., “Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to measure bone mineral density (BMD) for diagnosis of osteoporosis – experimental data from artificial vertebrae confirms significant dependence on bone size”, *Bone Rep.* **17**, 101607 (2022)
- [8] Bysse B., Hahn M., Soltau M., Zustin J., Püschel K., Duda G.N., Amling M., “Increased calcium content and inhomogeneity of mineralization render bone toughness in osteoporosis: Mineralization, morphology and biomechanics of human single trabeculae”, *Bone* **45**, 1034-1043 (2009)
- [9] Nazarian A., Stauber M., Zurakowski D., Snyder B.D., Müller R., “The interaction of microarchitecture and volume fraction in predicting failure in cancellous bone”, *Bone* **39**, 1196-1202 (2006)
- [10] Ding M., Overgaard S., “3D microarchitectural properties and rod and plate-like trabecular morphometric properties of femur head cancellous bones in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and osteoporosis”, *J Orthop Translat.* **28**, 159-168 (2021)
- [11] Ding M., Overgaard S., “Degeneration in global morphometry of cancellous bone in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and osteoporosis of femoral heads are similar but more severe than in aging”, *Calcif Tissue Int.* **110**, 57-64 (2022)
- [12] Megías R., “Analysis of osteoporosis effect on the mechanical behaviour and morphometry of human cancellous bone”, Tesis Doctoral, Universitat Politècnica de València, Valencia (2024)
- [13] Stauber M., Müller R., “Volumetric spatial decomposition of trabecular bone into rods and plates – A new method for local bone morphometry”, *Bone* **38**, 475-484 (2006)
- [14] Stauber M., Rapillard L., van Lenthe G.H Zysset P., Müller R., “Importance of individual rods and plates in the assessment of bone quality and their contribution to bone stiffness”, *J Bone Miner Res.* **21**(4), 586-595 (2006)
- [15] Choksi P., Jepsen K.J., Clines G.A., “The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools”, *Clinical Diabetes and Endocrinology* **4**(1), 1-13 (2018)
- [16] Gazzoti S., Aparisi Gómez M.P., Schileo E., Taddei F., Sangiogi L., Fusaro M., Miceli M., Guglielmi G., Bazzocchi A., “High-resolution peripheral quantitative tomography: research or clinical practice?”, *Br J Radiol.* **96**(Issue 1150), 20221016 (2023)
- [17] Goh T.Y., Basah S.N., Yazid H., Safar M.J.A., Saad F.S.A., “Performance analysis of image thresholding: Otsu technique”, *Measurement* **114**, 298-307 (2018)
- [18] DongjuLiu J.Y., “Otsu method and K-means”, *Ninth International Conference on Hybrid Intelligent Systems*, Beijing (2009)
- [19] Isaksson H., Töyräs J., Hakulinen M., Aula A.S., Tamminen I., Julkunen P., Kröger H., Jurvelin J.S., “Structural parameters of normal and osteoporotic human trabecular bone are affected differently by microCT image resolution”, *Osteoporosis Int.* **22**, 167-177 (2011)
- [20] Tabor Z., “Analysis of the influence of image resolution on the discriminating power of trabecular bone architectural parameters”, *Bone* **34**, 170-179 (2004)

- [21] Kothari M., Keaveny T.M., Lin J.C., Newitt D.C., Genant H.K., Majumdar S., “Impact of spatial resolution on the prediction of trabecular architecture parameters”, *Bone* **22**(5), 437-443 (1998)