



INSTITUTO NACIONAL DE
REHABILITACIÓN

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

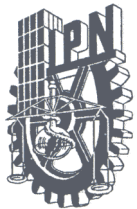
Determinación de la Dimensión Fractal de la Cadera para Valorar el Grado de Osteoporosis

Autor:
Rodrigo GARCÍA CRUZ

Asesor:
Dr. Víctor M.
DOMÍNGUEZ H.

Coasesor:
Dr. Orlando
SUSARREY H.

13 de mayo de 2011



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México siendo las 18:00 horas del día 4 del mes de Junio del 2010 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de ESIME-Zacatenco para examinar la tesis titulada:

"Determinación de la Dimensión Fractal de la Cadera para Valorar el Grado de Osteoporosis"

Presentada por el alumno:

García

Apellido paterno

Cruz

Apellido materno

Rodrigo

Nombre(s)

Con registro:

A	0	8	0	1	6	8
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

Maestría en Ciencias en Ingeniería Mecánica

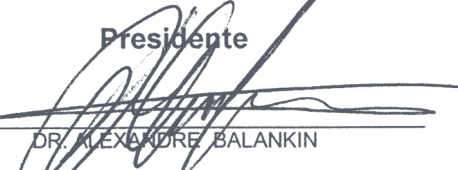
Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA DEFENSA DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores(a) de tesis


DR. ORLANDO SUSARREY HUERTA


DR. VICTOR MANUEL DOMINGUEZ HERNÁNDEZ

Presidente

DR. ALEXANDRE BALANKIN
2º. VOCAL

SECRETARIO

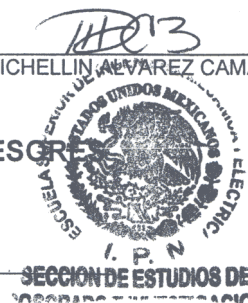
DR. JOSÉ MARTÍNEZ TRINIDAD
3er. VOCAL


DR. VICTOR MANUEL DOMINGUEZ HERNÁNDEZ


DRA. MICHELLIN ALVAREZ CAMACHO

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES


DR. JAIME ROBLES GARCÍA





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 9 del mes Junio del año 2010, el que suscribe Rodrigo García Cruz alumno del Programa de Maestría en Ciencias, con especialidad en Ingeniería Mecánica, opción Diseño Mecánico con número de registro A080168, adscrito a la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la ESIME, Unidad Profesional Adolfo López Mateos - Zacatenco, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del Dr. Orlando Susarrey Huerta y el Dr. Víctor Manuel Domínguez Hernández y cede los derechos del trabajo intitulado **Determinación de la Dimensión Fractal de la Cadera para Valorar el Grado de Osteoporosis**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección r.garcia.crz@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Rodrigo García Cruz

A Santiago y mis padres.

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que me he encontrado y que de alguna forma han participado en este trabajo, sin las cuales no hubiera podido realizarse.

- Ing. Jahir André Rodríguez Rodríguez.
- Dra. Elisa Martínez Coria.
- T. R. Martín Luna Méndez.
- Dra. María Del Pilar Diez García.
- E. O. Leysy González Munguía.
- Dr. en C. Pedro Alejandro Lomelí Mejía.
- M. en C. Victor Manuel Araujo Monsalvo.
- M. en C. Amara Bangoura Sylla.
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.
- Instituto Nacional de Rehabilitación

Rodrigo García Cruz

Resumen

La estructura del hueso trabecular está compuesta principalmente por barras y placas que aparentan tener un acomodo aleatorio. La Geometría Fractal establece que los fenómenos naturales aleatorios poseen un orden intrínseco y auto semejanza visible a distintas escalas. La forma de la estructura trabecular está regulada por los cambios en los esfuerzos y las cargas que experimenta, creando así un patrón geométrico análogo a un fractal, por lo que posee una determinada Dimensión Fractal. La osteoporosis compromete principalmente la integridad de la estructura trabecular y en consecuencia la capacidad del hueso para resistir las cargas fisiológicas a las que es sometido continuamente. La osteoporosis afecta principalmente al cuello del fémur y a los cuerpos vertebrales. La DXA (*Double X-Ray Absorciometry*, por sus siglas en inglés) es un método de diagnóstico altamente empleado para valorar el grado de osteoporosis y estimar el riesgo de fractura en individuos osteoporóticos gracias a los bajos niveles de radiación que se generan al aplicarlo y su reducido costo comparado con otras técnicas de imagen. Sin embargo, está asociado a un nivel de error considerable. Se plantea entonces en el presente estudio que la Dimensión Fractal podría tener una relación directa con la integridad de la arquitectura del hueso trabecular, siendo ésta suficientemente robusta como para interpretar el patrón fractal, así como detectar los cambios debidos a la influencia de la osteoporosis.

Abstract

The trabecular bone structure is mainly composed by rods and plates which appear to be randomly arranged. Fractal geometry theory establishes that most of natural phenomena hold an intrinsic order that implies self affinity, evident at various scales of view. The shape of trabecular bone structure is modelled by changes in strains and loads experienced by bones, thus creating a geometric pattern that resembles a fractal with a given *fractal dimension*. Osteoporosis jeopardizes trabecular structure integrity hence the ability of bone to endure physiological loads to which continually undergoes becomes affected. Osteoporosis affects mostly femoral neck and body of vertebrae. The double X-Ray absorciometry (DXA), is a highly used diagnostic method to ponder the risk of fracture in osteoporotic subjects due to its low cost compared to other image techniques and the low radiation related to the practice of the test, unfortunately it is associated to a significant bias level. It is stated that *fractal dimension* might have a direct relationship with the integrity of trabecular bone architecture and should be adequate enough to deduct the fractal pattern, so as to detect changes due to the influence of osteoporosis.

Justificación

En México se carece de información epidemiológica sobre la prevalencia de la osteoporosis y ha recibido poca atención por ser considerada ésta propia de otros países. Sin embargo, el aumento de la población adulta en nuestro país indica que en un futuro será un problema de importancia. Por otro lado, sigue siendo un mal poco entendido, por lo que es necesario crear recursos que permitan comprender sus mecanismos de acción, así como establecer procedimientos que permitan el diagnóstico oportuno, estimar la evolución y respuesta al tratamiento.

El estándar de oro en la práctica clínica actual para determinar el grado de osteoporosis es la absorciometría dual de rayos X. Gracias a ella, es posible determinar la densidad mineral que está contenida en el hueso y de esa forma conocer el contenido mineral en el hueso. Debido a que el factor más relevante en la patofisiología de la osteoporosis es la disminución en la densidad mineral ósea, esta ha logrado tener toda la atención. Incluso el resultado numérico de la densitometría es considerado como un diagnóstico por si solo, ya que un médico con suficiente experiencia, después de considerar varios factores concernientes a la enfermedad y las condiciones del paciente, puede ser capaz de discernir un sujeto con osteoporosis de uno sano. Por otro lado, la gran dependencia del *test* en la experiencia y criterio del evaluador, además de la falta de mayor información proporcionada por el densitómetro hacen que el diagnóstico no sea libre de sesgo, es decir, que es posible encontrar sujetos con un diagnóstico de osteoporosis establecida y nunca presentar fractura, así como puede existir sujetos con fracturas de baja energía, a los cuales no se les había diagnosticado osteoporosis.

Hasta cierto punto la capacidad del hueso de tolerar cargas se ve disminuida al reducirse la densidad mineral ósea por efectos de la osteoporosis y su principal complicación es la fractura. Es esta misma la que se pretende evitar mediante la valoración de la densidad mineral ósea. Sin embargo también existen factores que han recibido poca atención, debido a las limitantes técnicas que presentaban antiguamente los densitómetros, como la microarquitectura.

Actualmente se sabe que su principal aporte a la resistencia mecánica del hueso está relacionado con el tejido trabecular y la integridad de la misma. Este tejido es muy sensible a los cambios en la homeostasis mineral que son consecuencia de la osteoporosis, lo que implica presentar variaciones en la cantidad, conectividad, y espesor de las trabéculas.

Por este motivo se considera que la microarquitectura debe ser evaluada para conocer los cambios que presenta y determinar en que forma la osteoporosis tiene un impacto en esta.

Si la osteoporosis tiene un impacto directo en factores geométricos como la arquitectura trabecular, puede considerarse relevante el análisis geométrico del tejido trabecular. Además, la importancia que tiene el papel de la integridad de la arquitectura trabecular en las propiedades mecánicas del hueso, una mayor información permitirá un mejor entendimiento en la fragilidad ósea.

También la creación de nuevas técnicas que permitan la adquisición de mayor información sobre la calidad del hueso de manera independiente de la densidad mineral ósea, llevará a un mejor entendimiento de la enfermedad, así como un mejor diagnóstico.

Rodrigo García Cruz

Objetivo

Objetivo General

El presente estudio tiene por objeto obtener una mayor cantidad de información sobre la integridad del tejido óseo de personas que están experimentando un deterioro óseo debido a la osteoporosis. Esta evaluación brindará al usuario un resultado más certero en comparación a los análisis que actualmente se utilizan para diagnosticar la osteoporosis, ya que se basa en explotar el potencial que tiene la dimensión fractal para determinar los cambios en la arquitectura trabecular.

Objetivos Específicos

Se realizarán diversas tareas que a continuación se enumeran, y en su conjunto permitirán alcanzar el objetivo general de este trabajo.

- Obtener una muestra biológica de tejido óseo.

- Realizar estudio tomográfico a la muestra biológica.

- Obtener imágenes digitales del tejido cortical de la muestra biológica.

- Determinar el valor de umbral o *threshold* óptimo, comparando las imágenes fotográficas con los cortes tomográficos.

- Captar sujetos en el Servicio de Densitometría Ósea para su inclusión en el estudio.

- Obtener datos de los sujetos, así como su diagnóstico de la evaluación de la densitometría ósea.

- Realizar estudios tomográficos *in vivo* en la cadera de los sujetos.

- Hacer procesamiento digital de los estudios tomográficos para que sean compatibles con el análisis de conteo de cajas.

- Implementar el análisis de conteo de cajas para determinar la *dimensión fractal* de cada estudio tomográfico.

- Comparar los resultados de la dimensión fractal *vs.* el resultado de la densidad mineral ósea.

- Conocer el grado de correlación que guardan ambos estudios.

Rodrigo García

Antecedentes

La osteoporosis es el resultado de un conjunto de factores que deterioran la calidad y estructura del tejido óseo, lo que resulta en un aumento de la fragilidad ósea y, como consecuencia, la probabilidad del riesgo de fractura. Los efectos que resultan de las complicaciones de una fractura implican una gran morbilidad y mortalidad [1].

Aunque en México no exista información clara [2] [3], su incidencia tiene un impacto socioeconómico cada vez mayor debido al aumento de la población adulta, afectando así en los egresos hospitalarios del sistema de salud público relacionados con este mal [4].

El esqueleto humano está constituido por tejido cortical y trabecular en un porcentaje de 80 % y 20 %, respectivamente. La mayor tasa de remodelación ósea ocurre en el tejido trabecular y se observa principalmente en vértebras, pelvis y extremos de huesos largos, sitios donde las fracturas son más frecuentes para pacientes osteoporóticos [1] [3] [5].

Para la evaluación de la osteoporosis, el sitio esquelético empleado para el análisis debe representar de manera global la fragilidad ósea y con pocos sesgos, además de mostrar la calidad ósea. La columna y la cadera son los sitios preferentes, pero diversos factores pueden hacer que los resultados sean dudosos (tejidos blandos circundantes, proyección de las costillas o cresta iliaca en la columna, por mencionar algunos) [6].

La técnica para evaluar el grado de osteoporosis más extendida en la actualidad es la absorciometría dual de rayos X o DXA (*Double X-Ray Absorciometry*, por sus siglas en inglés), debido a su alta precisión y baja radiación. Además, ha demostrado tener un buen valor predictivo de la fractura [7]. El resultado obtenido es indicado en desviaciones estándar respecto a curvas de normalidad para determinado grupo de sexo y raza [8].

A pesar de la importancia que juega DXA en medir la DMO para el diagnóstico de la osteoporosis, diversos estudios han mostrado que la mitad de las mujeres postmenopáusicas con fracturas incidentales tienen un nivel de DMO por encima del umbral establecido por la Organización Mundial de la Salud para la osteoporosis (un T-score encima -2.5), lo cual indica las deficiencias del examen en distinguir el riesgo de fractura. Reducir el umbral de las curvas de normalidad en efecto aumentaría la sensibilidad del *test* a expensas de la especificidad del mismo [9]. De hecho, las mujeres osteopénicas con una acelerada remodelación ósea o anormalidades en la microarquitectura ósea presentan un riesgo de fractura superior al nivel que se determina sólo con la evaluación de la masa ósea, es decir el *test* es ciego a factores distintos a la DMO [10] [5].

La vieja hipótesis indica que una DMO alta es protectora contra la osteoporosis, además, esta variable se relaciona como el factor predictivo más fuerte de riesgo de fracturas de baja energía [11] [7], y la descripción en el cambio de la resistencia ósea aún permanece restringida al análisis cuantitativo de la densidad mineral ósea [10].

Gracias a los avances técnicos, actualmente se sugiere que la resistencia del tejido óseo puede estar determinada por elementos relacionados con la composición del material (como las características del mineral, el colágeno, las microfracturas), su estructura (geometría y microarquitectura de las componentes corticales y trabeculares), así como la tasa de remodelación ósea. Tales observaciones tienen implicaciones clínicas durante la evaluación del riesgo de fractura así como en la comprensión de los mecanismos sobre los cuales

funcionan los tratamientos para reducir el riesgo de fractura [9].

Una de las principales ventajas de la medición por DXA es que se basa en la proyección bidimensional de una estructura tridimensional, pues la tercer dimensión se encuentra en la misma dirección del haz de rayos X, por lo que debe tomarse en cuenta que es una densidad de área (DMOa) y no volumétrica (DMOv), la cual genera problemas de interpretación de la DMO, específicamente, los huesos pequeños pueden resultar con un DMOa menor que huesos grandes, aun cuando la DMOv es la misma para ambos [8]. Además, el valor obtenido también puede verse alterado gracias a la combinación de mediciones del tejido trabecular y cortical, así como la médula ósea y otros tejidos circundantes, siendo de las limitantes fundamentales del *test* [7].

Una medición real de la masa ósea exige un densitómetro tridimensional que excluya los tejidos blandos que rodean el hueso, como la QCT (Tomografía Cuantitativa Computarizada, por sus siglas en inglés), la cual puede distinguir entre hueso trabecular y cortical, así como tomar medidas tridimensionales, por lo que sus valores son más reales, aunque sus principales inconvenientes son el alto costo económico y la alta irradiación al paciente [7].

Por este motivo, el análisis cualitativo y cuantitativo tiene cada vez mayor interés en técnicas de imagen de estructuras tridimensionales, para lo cual, la imagen ideal deberá ser multijerárquica, volumétrica (con resolución isotrópica), multicontraste, independiente de la DMO, agregar mayor información para estimar el riesgo de fractura y, sobre todo, no invasiva o libre de riesgos para el paciente [10] [6].

Entre los métodos más adecuados para el análisis cualitativo y cuantitativo de texturas en el tejido óseo se encuentran: la imagen por resonancia magnética, el ultrasonido, las radiografías y la QCT.

Imagen por Resonancia Magnética. Puede reconstruir imágenes en 3D de la arquitectura trabecular. Tiene una limitada resolución *in vivo*, pero puede predecir el riesgo de fractura y evaluar la respuesta de los tratamientos antiresortivos [5].

Imagen por Ultrasonido. La longitud de onda típica de los ultrasonidos es inapropiada para la evaluación directa de características microestructurales de las trabéculas por su limitada la profundidad de penetración, restringiendo la inspección a secciones 2D de especímenes *ex vivo*.

El potencial del ultrasonido todavía se encuentra lejos de ser funcional, pero en un futuro podría resultar una herramienta valorable. [12]

Imagen por Radiografías. La característica de estas imágenes es la proyección de los elementos estructurales sobrepuestos que generan un patrón visual típico en escala de grises. Su análisis constituye un buen candidato para la caracterización de la microarquitectura ósea en la práctica médica actual [6].

Imagen por Tomografía Computarizada. La tomografía computarizada (QCT, por sus siglas en inglés) reconstruye imágenes mediante la representación de los cortes del tejido. Su resolución hace posible visualizar la macroarquitectura y la microarquitectura del tejido óseo. Permite evaluar la densidad mineral ósea (DMO) volumétrica, parámetros geométricos y de arquitectura, así como generar entradas para crear modelos de elementos finitos y medir las sección de área de los músculos [13].

Análisis de Textura

De forma global, hay cuatro tipos de análisis de textura: análisis estadístico, análisis morfológico, análisis basado en modelos y la evaluación de la anisotropía sobre cualquier método de imagen. La mayoría de los análisis de textura exige un proceso de filtrado para reducir la influencia del ruido, para ello la imagen en

escala de grises debe binarizarse mediante la determinación de un umbral o *threshold* de manera arbitraria, lo cual induce grandes variaciones en los parámetros finales. Otro método es el análisis directo en imágenes de escala de grises, lo que ofrece la ventaja de retener el máximo de información presente en las imágenes [6].

Además de lograr imágenes adecuadas para segmentar el tejido óseo de los tejidos blandos, resulta de interés encontrar un modelo matemático cuya aplicación permita analizar la arquitectura trabecular observada en tales imágenes. La *dimensión fractal* se asocia a objetos aleatorios con orden implícito. La semejanza que tienen los objetos fractales con la arquitectura trabecular del tejido óseo indica que pueden ser tratados como tales y su análisis puede ser abordado con esta herramienta.

Existen distintos trabajos en los que emplea la *dimensión fractal* para describir la estructura trabecular, sin embargo, no existe un consenso sobre la metodología o estándares empleados para realizar los estudios. Entre las técnicas se encuentra está el análisis directo sobre secciones histológicas o el análisis sobre radiografías. De los principios teóricos podemos comentar que se conocen la estimación de perímetros, la aproximación de curvas fractales o el conteo de cajas, sólo por mencionar algunos [14].

Rodrigo García Cruz

Referencias

- [1] Guzmán Cruz J, Flores Martínez R, Rivera Pérez R, Suárez Nadal E, and d' Hyver de las Deses C. Osteoporosis. Problema clínico de actualidad. *Anales Médicos*, 53(2):87–99, 2008.
- [2] NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-017-SSA2-1994, PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA, mayo 2009.
- [3] de Lago Acosta A, Parada Tapia MG, and Somera Iturbide J. Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Méx*, 76(5):261–266, 2008.
- [4] Velasco Murillo V, Navarrete Hernández E, Pozos Cavanzo JL, Ojeda Mijares RI, and Camacho Rodríguez MÁ. Fracturas en mujeres postmenopáusicas en el IMSS: frecuencia y costos de su atención hospitalaria. *Gac Méd Méx*, 139(5):453–458, 2003.
- [5] Wehrli FW. Characterization of bone microarchitecture by MRI *in vitro* and *in vivo*. *Osteoporos Int*, 18:889–859, 2007.
- [6] Benhamou CL. Texture analysis on bone radiographs. *Osteoporos Int*, 18:864–867, 2007.
- [7] Ibañez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *An. Sist. Sanit. Navar*, 26:19–27, 2003.
- [8] Binkovitz LA and Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol*, 37:21–31, 2007.
- [9] Delmas PD. The role of bone microarchitecture in skeletal fragility. *Osteoporos Int*, 18:845–846, 2007.
- [10] Müller R. Relationship between microarchitecture and bone strength: structural modelization of bone tissue. *Osteoporos Int*, 18:846–848, 2007.
- [11] Klomp maker TR. Lifetime high calcium intake increases osteoporotic fracture risk in old age. *Medical Hypotheses*, 65:552–558, 2005.
- [12] Laugier P and Padilla F. Can ultrasound measure bone microstructure. *Osteoporos Int*, 18:859–862, 2007.
- [13] Bousson V. QCT, pQCT, microCT and bone architecture. *Osteoporos Int*, 18:867–871, 2007.
- [14] Parkinson IH and Fazzalari NL. Methodological principles for fractal analysis of trabecular bone. *Journal of Microscopy*, 198:134–142, 2000.

Simbología

σ desviación estándar.

$\mathbf{g}/cm^2$ densidad de área.

$\mathbf{g}/cm^3$ densidad volumétrica.

E^n espacio euclídeo *n dimensional*.

$\mathbb{R}^n$ conjunto real *n dimensional*.

$\mathbf{U}$ elemento de la cubierta $\mathcal{C}$.

$\mathcal{C}$ cubierta.

H_δ^s *s-medida* Hausdorff del diámetro δ .

∞ infinito.

$D_{fractal}$ dimensión fractal.

Índice general

Referencias	XXI
1. Biomecánica	1
1.1. Jerarquía Estructural del Hueso	1
1.1.1. Escala de Hueso Completo, Macroestructura	2
1.1.2. Escala de Arquitectura, Microestructura	2
1.1.3. Escala de Tejido, Submicroestructura	2
1.1.4. Escala Fibrosa, Nanoestructura	3
1.1.5. Escala Ultraestructural, Subnanoestructura	3
1.2. Biología del Hueso	3
1.3. Estructura Ósea	3
1.3.1. Hueso Cortical y Trabecular	4
1.3.2. Tejido Reticular y Laminar	5
1.3.3. Periostio	6
1.4. Suministro de Sangre al Hueso	6
1.5. Células Óseas	6
1.5.1. Células Indiferenciadas	7
1.5.2. Osteoblastos	7
1.5.3. Células de Recubrimiento Óseo	8
1.5.4. Osteocitos	8
1.5.5. Osteoclastos	9
1.6. Matriz Ósea	9
1.6.1. Matriz Orgánica	9
1.6.2. Matriz Inorgánica	9
1.7. Mineralización	10
1.8. Formación del Tejido Óseo	10
1.9. Formación de los Huesos	11

1.10. Modelación y Remodelación Ósea	11
1.10.1. Remodelación Fisiológica	11
1.10.2. Modelación Durante el Crecimiento	11
1.10.3. Remodelación por Edad (Pérdida de Masa Ósea)	12
1.10.4. Modelado y Remodelado Adaptativo	12
1.11. Regulación de la Actividad de las Células Óseas	12
1.11.1. Expresión Genética	12
1.11.2. Hormonas Sistémicas	12
1.11.3. Ejercicio	13
1.12. Anatomía de la Cadera	13
1.12.1. Acetábulo	14
1.12.2. Cabeza Femoral	14
1.12.3. Cuello Femoral	14
1.13. Osteoporosis	14
1.13.1. Patofisiología Básica	14
1.14. Incidencia	16
1.14.1. Homeostasis Mineral	16
1.14.2. Factores de Riesgo	17
1.14.3. Consecuencias de las Fracturas de Cadera	17
1.14.4. Definición de Diagnóstico	17
1.14.5. Clasificación de la Osteoporosis	17
1.14.6. Diagnóstico	18
1.15. Evaluación de la Osteoporosis	19
1.16. Técnicas de Medición de la Densidad Ósea	19
1.16.1. Absorciometría Fotónica Simple (SPA)	20
1.16.2. Absorciometría Fotónica Dual (DPA)	20
1.16.3. Absorciometría Dual de Rayos X (DXA)	20
1.16.4. Densitómetros Periféricos	20
1.16.5. Ultrasonografía (BUA)	20
1.16.6. Tomografía Cuantitativa Computarizada (QCT)	21
1.16.7. Elección de la Técnica Densitométrica	21
1.17. Consideraciones Técnicas para Determinar la DMO	21
1.18. Limitantes Típicas para la Determinación de la DMO	22
Referencias	22

2. Geometría Fractal	25
2.1. Geometría Euclidiana	25
2.2. Dimensión Topológica	25
2.3. Geometría Fractal	26
2.3.1. Dimensión Hausdorff-Besicovitch	27
2.4. Dimensión Fractal	30
2.4.1. Dimensión de un Fractal Autosimilar y Leyes de Escalamiento	30
2.5. Fractal	32
2.5.1. Método de Cálculo: <i>Box Counting Method</i>	33
Referencias	35
3. Fase Experimental	37
3.1. Obtención y Preparación de Muestra	37
3.2. Obtención de Imágenes Fotográficas	37
3.3. Estudio Tomográfico para la Determinación del <i>Threshold</i>	38
3.4. Determinación del Nivel de <i>Threshold</i>	38
3.5. Criterio de Inclusión de los Sujetos de Estudio	39
3.6. Estudio Densitométrico de los Sujetos de Estudio	40
3.7. Estudio Tomográfico de Sujetos	41
3.8. Procesamiento Digital de Imágenes	42
3.9. Análisis de Conteo de Cajas	43
4. Análisis de Resultados	45
4.1. Presentación de Datos	45
4.2. Análisis por Dimensión Fractal	46
4.3. Análisis Estadístico	49
5. Conclusiones	55
6. Trabajo Futuro	57
A. Técnicas	59
A.1. Ejemplo de Fractal y su Generación	59
A.2. Análisis Benoit Vs. Fractal Count	60
A.3. Evaluación de Análisis de Imágenes con ImageJ	62

Índice de figuras

1.1. Jerarquía Estructural del Hueso (Rho JY, y cols. <i>Medical Engineering & Physics</i> , 1998. 20: 92–102).	2
1.2. Estructura Ósea (Cummings B, <i>Human Anatomy & Physiology</i> , Pearson Education, 2004).	4
1.3. Hueso Cortical y Esponjoso.	5
1.4. Células Óseas (Cummings B, <i>Human Anatomy & Physiology</i> , Pearson Education, 2004).	7
1.5. Osteocitos, Osteoclastos y Osteoblastos (Purves y cols., <i>Life: The Science of Biology</i> , Sinauer Associates, 1994).	8
1.6. Anatomía de la Cadera (Rhoads CS, Kim MI, <i>CentraCare Health System</i> , Healthwise, Incorporated) http://www.centracare.com/ , revisado en abril del 2010.	13
1.7. Ángulo de inclinación del fémur (Huei-Ming Chai, <i>CentraCare Health System</i> , Healthwise, Incorporated) http://www.centracare.com/ , revisado en abril del 2010.	15
1.8. Ángulo de anteversión del fémur (Huei-Ming Chai, <i>CentraCare Health System</i> , Healthwise, Incorporated) http://www.centracare.com/ , revisado en abril del 2010.	15
2.1. Medida Hausdorff H^s vs. exponente s , (Hausdorff F, <i>Cambridge Tracts in Mathematics 137</i> , 1999).	28
2.2. Curva de von Koch (von Koch H., <i>Sur une courbe continue sans tangente, obtenue par une construction geometrique elementaire</i> , 1904).	31
2.3. Longitud contra escala (Murray JD, <i>Mathematical Biology</i> , Springer, New York, 2002).	32
2.4. Frontera vs. superficie (Paumgartner y cols., 1981).	33
2.5. Fractal no autosimilar.	34
2.6. Método de conteo de cajas para una curva genérica.	34
2.7. $\log N(r)$ vs. $\log (1/r)$: Dimensión Fractal.	35
2.8. Método de Conteo de Cajas.	35
3.1. Efectos de la Aplicación de distintos niveles de <i>threshold</i> .	38
3.2. Imágenes empleadas para el análisis del <i>threshold</i> .	40
3.3. Proyección AP Cadera Izquierda.	41
3.4. Gráfica de DMO vs. Edad, para <i>T-Score</i> y <i>Z-Score</i> .	41
3.5. Secuencia de reconstrucción del estudio tomográfico.	42
3.6. Procesamiento digital.	42

4.1. Ubicación de los cortes tomográficos.	47
4.2. Comparación de análisis de dimensión fractal con 5, 15 y 40 cortes <i>vs.</i> DMO.	49
4.3. Dimensión fractal <i>vs.</i> edad de menopausia.	51
4.4. Dimensión fractal <i>vs.</i> edad.	52
4.5. Dimensión fractal <i>vs.</i> estatura.	52
4.6. Dimensión fractal <i>vs.</i> peso.	53
 A.1. Construcción de la curva de von Koch	 59
A.2. Captura de pantalla de Benoit	60
A.3. Captura de pantalla de Reporte	61
A.4. Captura de pantalla Plot de Fractal Count en ImageJ	61
A.5. Captura de pantalla inicial de Fractal Count en ImageJ	63
A.6. Región apropiada para cálculo de la Dimensión Fractal	64
A.7. Estructura típica de $\log N(s)$ <i>vs.</i> $\log(1/s)$	65
A.8. Imagen 8 bits	66
A.9. Imagen 8 bits binaria	66
A.10.Efecto del threshold	66
A.11.Diagrama de la reconstrucción	67
A.12.Imagenes empleadas para el análisis	67
A.13.Efecto del diferente número de traslaciones	67
A.14.Efecto de la traslación de todos los cortes	68
A.15.Dimensión Fractal	68

Índice de cuadros

1.1. Clasificación de Riggs y Melton para osteoporosis (Riggs BL, Melton JL, <i>Epidemiology of Fractures</i> , Raven Press, 1988).	18
1.2. Principales causas de osteoporosis secundaria (Marcus R, Majumder S, <i>The nature of osteoporosis</i> , Academic Press, 2001).	18
1.3. Técnicas densitométricas y lugar de exploración (Ibañez Bosch R, <i>Técnicas de medida de DMO</i> , An. Sist. Sanit. Navar. 2003).	19
3.1. Valores de <i>threshold</i> para DSC03182.	38
3.2. Valores de <i>threshold</i> para DSC03177.	39
4.1. Datos de los pacientes relevantes para la determinación de la DMO.	46
4.2. <i>Dimensión fractal</i> y desviación estándar determinadas para 40 cortes.	46
4.3. <i>Dimensión fractal</i> y desviación estándar determinadas para 15 cortes.	48
4.4. <i>Dimensión fractal</i> y desviación estándar determinadas para 5 cortes.	48
4.5. Valores de las ecuaciones de ajuste para curvas en gráfica de dimensión fractal <i>vs.</i> edad de menopausia.	48
4.6. Valores de las ecuaciones de ajuste para la gráfica de dimensión fractal <i>vs.</i> edad.	50
4.7. Valores de las ecuaciones de ajuste para la gráfica de dimensión fractal <i>vs.</i> estatura.	50
4.8. Valores de las ecuaciones de ajuste de la gráfica de dimensión fractal <i>vs.</i> peso.	50

Capítulo 1

Biomecánica

El esqueleto es el grupo de elementos óseos que permite al cuerpo humano realizar distintas funciones para asegurar la existencia del individuo y su adaptación al entorno. La idea general que surge en torno a los huesos es que son parecidos a los elementos rígidos de una máquina, pero en realidad están concebidos para modificar su estructura en respuesta a los estímulos y condiciones externas. A lo largo de la evolución, todos los sistemas del cuerpo han optimizado sus funciones para aprovechar mejor los recursos que adquieren del medio y con esto ha llegado a un alto grado de especialización, de forma que un solo hueso debe cumplir simultáneamente distintas funciones en coordinación con otros órganos, con márgenes de error prácticamente nulos. Debido a la complejidad del hueso y las limitantes técnicas, todavía supone un reto enorme poder entender la naturaleza exacta de los mecanismos que controlan sus funciones. El hueso es un elemento formado por diversos tejidos que interactúan organizadamente en una jerarquía histológica, sin olvidar tampoco que cada tejido cumple una función específica.

1.1. Jerarquía Estructural del Hueso

Desde el punto de vista mecánico, el hueso es un material compuesto que consta de varias fases complejas y cuya estructura parece tener una organización aleatoria. Dicha configuración es la combinación óptima de las propiedades de los materiales para lograr alta rigidez y resistencia a la fractura, todo ello con el menor peso posible. Para facilitar el análisis se han caracterizado cinco niveles jerárquicos [1] [2]:

- Escala de Hueso Completo.
- Escala de Arquitectura.
- Escala de Tejido.
- Escala Fibrosa.
- Escala Ultraestructural.

Cada una de las cinco escalas se diferencian por el tamaño respecto a las otras y su aportación al sistema. A continuación se explican los principales rasgos de cada una de ellas como se puede observar en la figura 1.1.

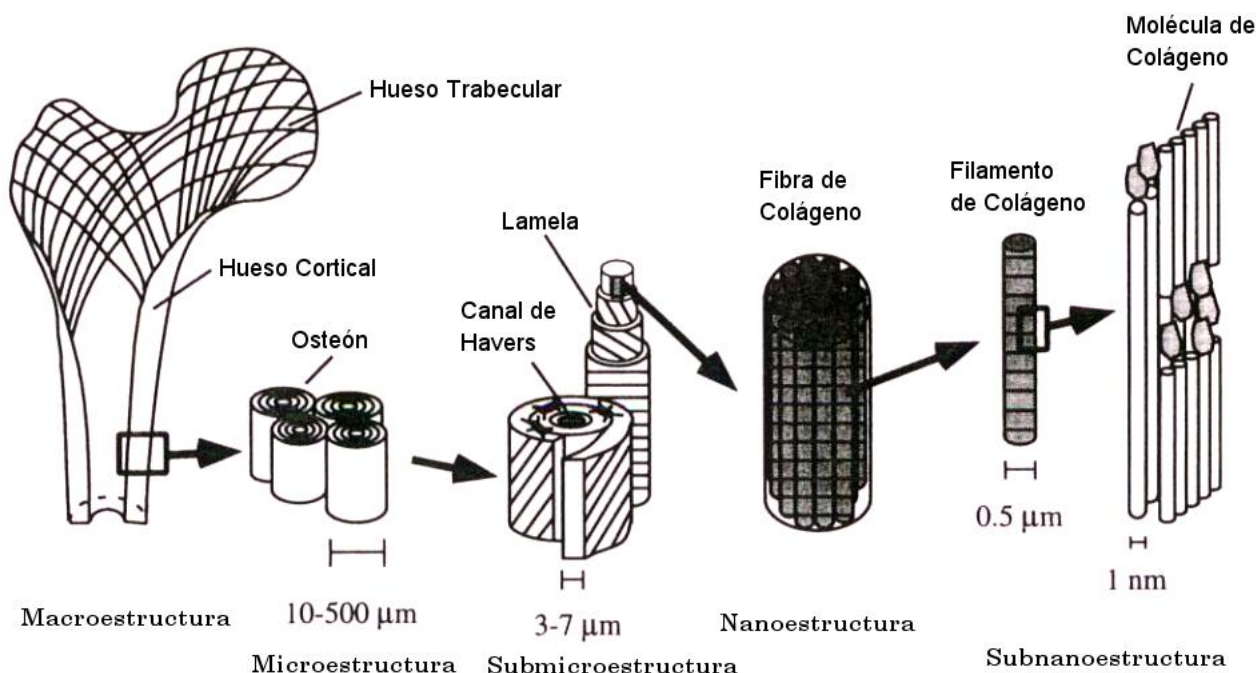


Figura 1.1: Jerarquía Estructural del Hueso (Rho JY, y cols. *Medical Engineering & Physics*, 1998. 20: 92–102).

1.1.1. Escala de Hueso Completo, Macroestructura

Ésta es la mayor escala jerárquica. Está constituida por la geometría y forma del hueso, en otras clasificaciones ésta ocupa la distinción de órgano. En ella se manifiesta la suma de las propiedades tisulares, estructurales y de los materiales de las demás escalas. Dependiendo las condiciones de carga y región anatómica, aquí se pueden encontrar dos tipos de estructura: el hueso trabecular y el hueso cortical. El hueso trabecular se ubica en los extremos de los huesos largos, así como en la cavidad de la médula ósea, y tiene una organización anisotrópica. El hueso cortical es altamente compacto, su estructura posee propiedades ortotrópicas.

1.1.2. Escala de Arquitectura, Microestructura

También se le conoce como micro arquitectura. Es aquí donde se comienzan a observar los cambios debidos a la modelación y remodelación ósea. Se puede distinguir entre el hueso cartilaginoso y los osteones, cuya sección tiene la forma característica de una cebolla partida. Estas estructuras modifican y mejoran las propiedades mecánicas del hueso, pues son susceptibles al remodelado óseo.

1.1.3. Escala de Tejido, Submicroestructura

En esta escala se observa la forma más básica del hueso, las láminas, que están formadas por fibras de colágeno, las cuales sirven como ladrillos de construcción del hueso. Esta escala hace referencia específicamente a las propiedades de los materiales del hueso, como la rigidez, el módulo de Young, el punto de cedencia y tenacidad. Cabe recalcar que la escala de arquitectura adquiere sus características principales de estas propiedades.

1.1.4. Escala Fibrosa, Nanoestructura

En este nivel, la estructura más prominente son las fibras de colágeno, que están constituidas por filamentos de colágeno rodeados e infiltrados por minerales y agua. Es aquí donde se puede observar el proceso de formación del hueso.

1.1.5. Escala Ultraestructural, Subnanoestructura

Esta es la escala de observación más baja. En este nivel se pueden observar actividades adicionales en el hueso: almacén mineral del organismo, efectos de la química en el hueso y orientación del colágeno. Las funciones de este nivel son muy importantes ya que permiten explicar la comunicación, la reabsorción y la formación ósea debido a los conceptos que evoca. Los materiales principales son minerales, proteínas y agua.

La idealización del hueso a través de una estructura jerárquica permitirá una mejor aproximación a la comprensión de su funcionamiento y la creación de un marco teórico en torno a la función ósea, sus estructuras y las propiedades mecánicas de sus distintas fases.

1.2. Biología del Hueso

El hueso tiene un acomodo variado de estructuras y materiales a diversas escalas que trabajan en asociación para realizar distintas funciones mecánicas, biológicas y químicas que a continuación se mencionan [3]:

- Dar soporte al cuerpo.
- Proveer protección a órganos vitales que ocupan sus cavidades.
- Permitir el movimiento en colaboración con los músculos.
- Albergar la médula ósea (permite la hematopoyesis y almacena grasa).
- Fungir como reserva mineral para la homeostasis del calcio en el cuerpo.

La alta especialización del hueso le permite realizar todas esas funciones, por eso se debe entender que los huesos son de vital importancia para el resto del organismo y su buen funcionamiento.

1.3. Estructura Ósea

El esqueleto humano tiene una gran variedad de huesos que presentan distintas formas. Para su estudio se han clasificado en cuatro grupos según su forma: cortos, planos, largos (o tubulares) e irregulares [4]. El presente estudio sólo abarcará los huesos largos, por lo que a partir de este punto se referirán solo como huesos. En ellos se puede apreciar claramente que una dimensión es mucho más larga que las otras dos y está compuestos por varios elementos [5] [6], como se puede apreciar en la figura 1.2:

- Diáfisis: es la parte tubular alargada del hueso.
- Epífisis: son los extremos del hueso.
- Metáfisis: región del hueso que une la diáfisis con la epífisis, en adulto es ósea, en etapa de desarrollo es cartilaginosa.

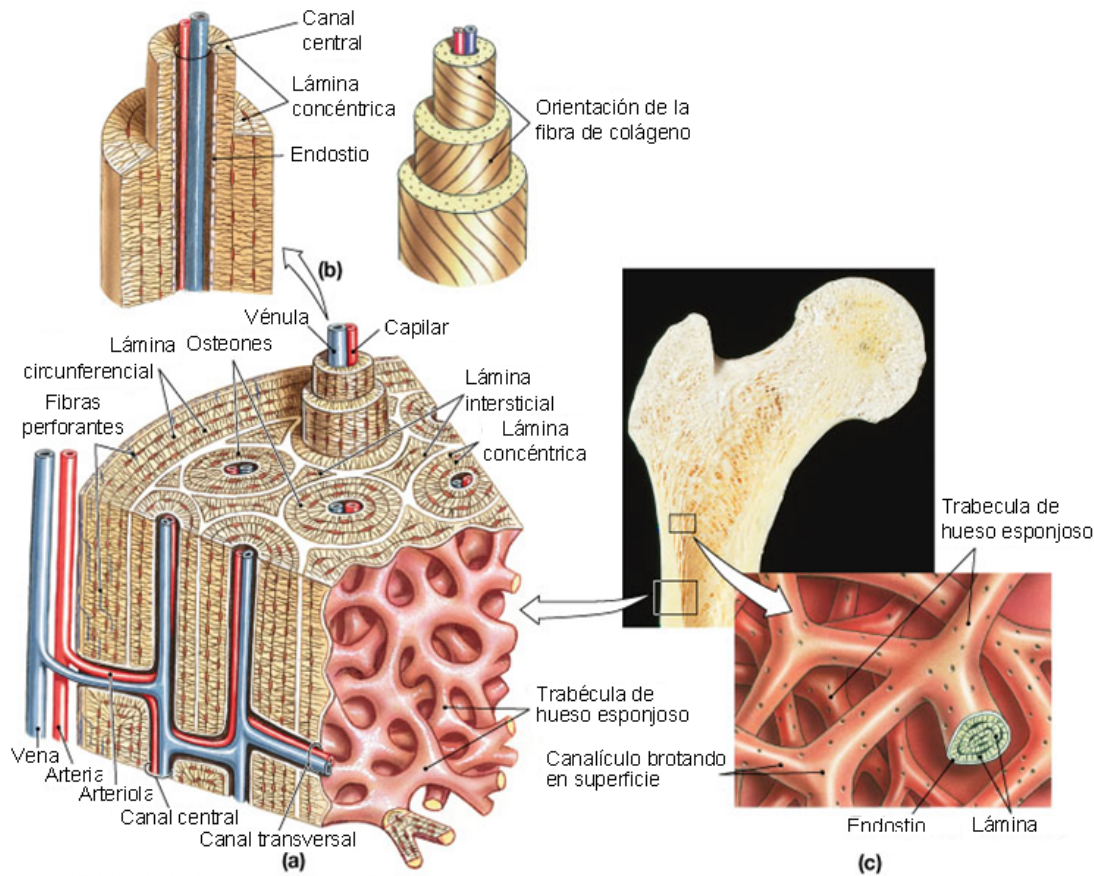


Figura 1.2: Estructura Ósea (Cummings B, *Human Anatomy & Physiology*, Pearson Education, 2004).

- Cartílago articular: capa fina de cartílago hialino que recubre la epífisis donde el hueso se articula con otro hueso.
- Periostio: membrana que cubre la superficie del hueso libre de cartílago.
- Cavity Medular: cavidad dentro de la diáfisis que alberga la médula amarilla en huesos adultos.
- Endostio: membrana que recubre la cavidad medular.

Ejemplos de huesos largos son el fémur y la tibia.

1.3.1. Hueso Cortical y Trabecular

Al observar un hueso a simple vista se nota que el tejido óseo forma dos tipos de estructuras, una compacta llamada *hueso cortical* y otra esponjosa llamada *hueso trabecular*, ambas se diferencian por la distribución y acomodo del tejido, véase figura 1.3. El hueso cortical es mucho más denso que el trabecular, de este modo se pueden tener dos materiales con propiedades mecánicas distintas a partir de un mismo tipo de tejido [4] [7].

La diáfisis de los huesos tiene una pared formada por hueso cortical que da forma y soporte a los cóndilos, ésta tiende a adelgazarse y aumentar de diámetro conforme se aleja del centro. Las diáfisis están formadas mayormente por hueso trabecular orientado en la dirección de las cargas. Conforme se aproxima al centro,

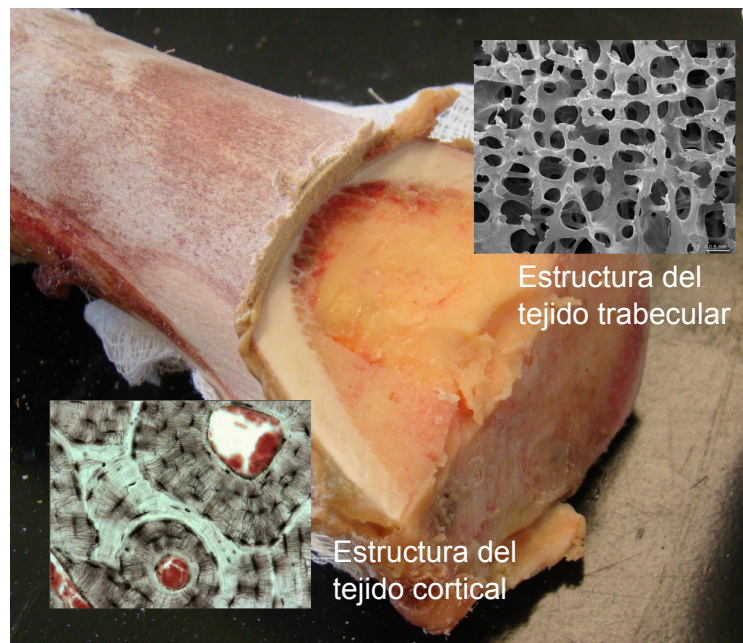


Figura 1.3: Hueso Cortical y Esponjoso.

en el interior de la diáfisis se reduce la cantidad de hueso trabecular. Las corticales en las diáfisis ofrecen una excelente resistencia a las cargas de torsión y flexión, mientras que las trabéculas de las epífisis pueden tolerar grandes deformaciones bajo las mismas cargas.

Otra característica del tejido óseo es que la actividad metabólica y de remodelación ósea se presenta en proporción inversa a su densidad, es decir, a mayor densidad ósea menos actividad metabólica, con lo que el hueso trabecular aparenta responder más rápido a las cargas mecánicas.

1.3.2. Tejido Reticular y Laminar

El hueso cortical y esponjoso están formados por fibras de colágeno que dependiendo su organización se clasifican en tejido reticular o laminar. El tejido reticular forma el esqueleto embrionario y rara vez está presente en el cuerpo humano después de los cinco años de edad, salvo en el calo de las fracturas, sitio de inserción de los tendones, ligamentos, suturas craneales, pabellones auriculares o en sitios de respuesta a patologías como los tumores óseos. En él hay un reemplazo acelerado en pro de una formación rápida, pero su mineralización es muy irregular, pues los depósitos minerales varían en tamaño y relación con las fibras de colágeno. El tejido reticular posee más osteocitos, agua y células que el hueso laminar. El patrón que forman las fibras de colágeno es aleatorio, con lo que se tiene un hueso flexible, poco resistente e isotrópico [4].

El tejido laminar abunda en el cuerpo humano, es anisotrópico, y tiene una organización relativamente uniforme y homogénea que depende de la orientación de las cargas. En este tipo de tejido, las fibras de colágeno constituyen láminas densamente acomodadas que pasan en distintas direcciones formando ángulos graves respecto a las láminas adyacentes, constituyendo así una matriz que alberga a los osteocitos y las células óseas. Las fibras que componen cada lámina están interconectadas incluso con láminas vecinas, con lo cual el hueso aumenta su fuerza. El tejido reticular forma los callos en las zonas de fractura que eventualmente son reemplazados por el tejido laminar.

Formas de Tejido Laminar

El tejido laminar puede formar cuatro tipos de estructuras:

- Lámina trabecular.
- Lámina circunferencial (interna y externa).
- Lámina intersticial de la cortical.
- Lámina de osteones.

De ellos, el tejido laminar de los osteones (o sistema de Havers), representa una mayor particularidad. El osteón da espesor a las corticales, es una matriz radial cilíndrica hecha de capas de tejido laminar concéntricas que alojan un canal central (o canal Haversiano), por él corren vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. Entre lámina y lámina se alojan poblaciones de osteocitos que encuentran su lugar en cavidades llamadas lagunas, y cada laguna se comunica con otras a través de orificios entre las láminas (llamadas canalículos), los cuales funcionan como una red que asegura el suministro metabólico además de permitir el paso a las prolongaciones citoplasmáticas de los osteocitos con las que se comunican con otros osteocitos.

Cada osteón posee una interfaz llamada línea de cemento que delimita la superficie, impidiendo que sea cruzada por otras fibras de colágeno o las prolongaciones citoplasmáticas de los osteocitos. En general, al presentarse una grieta por fatiga, su avance recorre las líneas de cemento, lo que alenta su propagación y permite la reparación. Existe una red de canales transversales más especializados (llamados canales de Volkmann), que se dedican a transportar ramificaciones de nervios y vasos sanguíneos que comunican el periostio con la cavidad medular y a los osteones entre sí. Los canales se ramifican y anastomosan gracias a la acción de los osteoclastos dependiendo las necesidades de las células.

1.3.3. Periostio

El periostio es una capa que recubre el hueso constituida por dos membranas: una interna con capacidad osteogénica (presente en la juventud del hueso) y una capa externa fibrosa constituida principalmente de colágeno, que aísla al hueso. El periostio juega un papel importante en el metabolismo óseo al nutrir de sangre, ayudar a la reparación de fracturas y funcionar como base para las inserciones de músculos, cartílagos y membranas intraóseas.

1.4. Suministro de Sangre al Hueso

Las principales funciones de la sangre en el cuerpo son proveer nutrientes, transportar constituyentes de los tejidos a las células y los productos de la actividad metabólica fundamentales para la vida. Cualquier interrupción de la sangre debida a lesiones, procedimientos quirúrgicos o enfermedades pueden provocar necrosis o una mala recuperación. En los huesos maduros los canales vasculares tienen una organización tal, que aún en el tejido cortical más denso se garantiza que ninguna célula esté a más de 0.3 milímetros del suministro de sangre.

1.5. Células Óseas

El hueso tiene gran relevancia para el organismo debido a las distintas tareas que realiza, pero ellas sólo son posibles gracias a la especialización de las células que en él se puede encontrar, véase figura 1.4. Estas células

realizan actividades que van desde la reabsorción ósea, reparación de fracturas, homeostasis mineral y otras. Las células aquí presentes pueden tener dos orígenes distintos: linaje mesenquimal y linaje hematopoyético.

- Linaje Mesenquimal: células indiferenciadas o preosteoblastos, osteoblastos, células de recubrimiento óseo y osteocitos.
- Linaje Hematopoyético: monocitos medulares, preosteoclastos y osteoclastos.

Conocer su origen permite entender el tipo de función que tales células habrán de realizar.

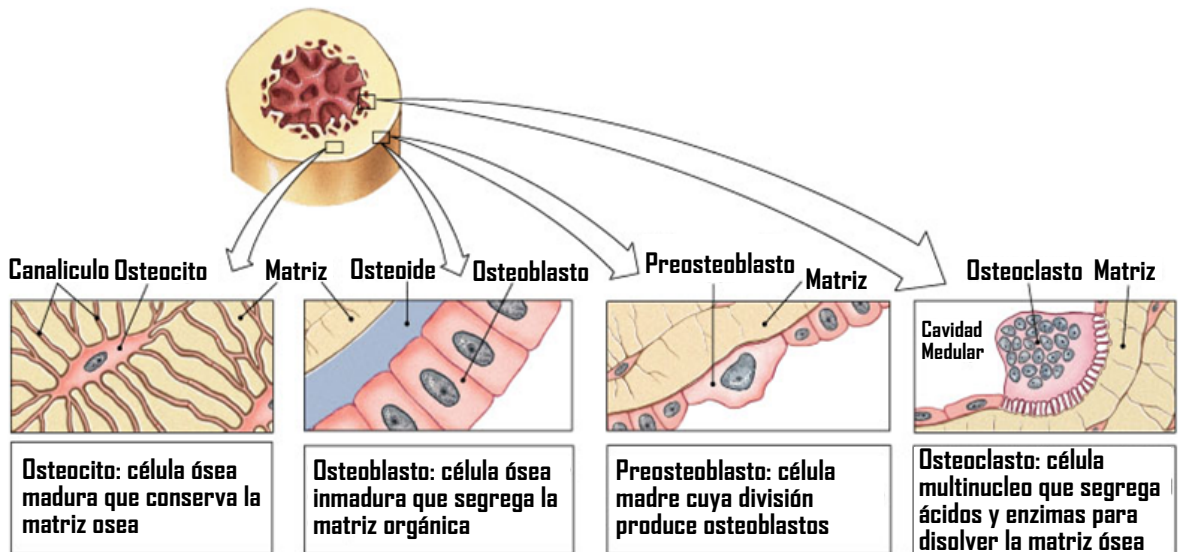


Figura 1.4: Células Óseas (Cummings B, *Human Anatomy & Physiology*, Pearson Education, 2004).

1.5.1. Células Indiferenciadas

Las células indiferenciadas residen en los canales óseos, el periostio, el endosteo y la médula, se pueden reconocer por que tienen forma irregular, poseen un núcleo único, tienen poco citoplasma y pocos organelos. Estas células pueden permanecer en estado basal hasta que sean estimuladas a ubicarse, proliferar y diferenciarse en osteoblastos durante distintos eventos, como la fractura.

1.5.2. Osteoblastos

La función principal de los osteoblastos es sintetizar y segregar la matriz orgánica del hueso llamada osteoide, además de contribuir a controlar el flujo de electrolitos entre los fluidos óseos y los fluidos extracelulares que mineralizan la matriz orgánica, véase figura 1.5. Una vez diferenciados, los osteoblastos contienen abundante retículo endoplásmico, membranas de Golgi y mitocondrias. Su forma varía, pudiendo ser redonda, ovalada o poliédrica, y se alojan de forma muy compacta para cubrir la superficie del hueso, entre ellos y la matriz mineral existe una veta de osteones.

Las hormonas sistémicas estimulan a los osteoblastos para que liberen mediadores que activan a los osteoclastos. Los osteoblastos extienden sus prolongaciones citoplasmáticas hasta comunicarse con los osteocitos,

estableciendo un canal de comunicación que coordina las actividades de estos grupos de células.

En estado activo, los osteoblastos pueden realizar tres tareas distintas:

- Permanecer en la superficie del hueso, disminuir su actividad sintética y diferenciarse en células de recubrimiento óseo.
- Cubrirse ellas mismas de matriz y diferenciarse en osteocitos.
- Desaparecer del sitio de formación ósea.

En el hueso adulto los osteoblastos se encuentran comunmente en el sitio de formación, remodelación o fractura. Al final del proceso, los osteoblastos son removidos por un mecanismo aún desconocido.

1.5.3. Células de Recubrimiento Óseo

La matriz ósea se encuentra cubierta por las células de recubrimiento óseo, también conocidas como osteoblastos remanentes u osteocitos de superficie. Éstos tienen una forma alargada y delgada, sus prolongaciones citoplasmáticas penetran la matriz para comunicarse con los osteocitos. En comparación con los osteoblastos activos, estos tienen menos citoplasma y organelos. Bajo la acción de la hormona paratiroidea se contraen y secretan enzimas que remueven la delgada capa del osteón que cubre la matriz mineral, con esto atraen osteoclastos a sitios específicos donde se sujetan y las células de recubrimiento los estimula a reabsorber el hueso.

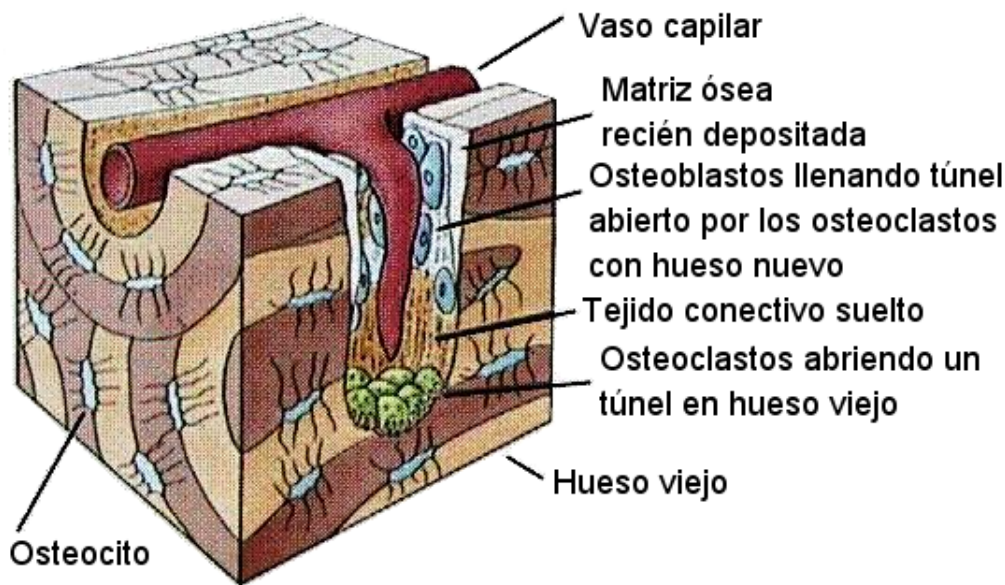


Figura 1.5: Osteocitos, Osteoclastos y Osteoblastos (Purves y cols., *Life: The Science of Biology*, Sinauer Associates, 1994).

1.5.4. Osteocitos

Los osteocitos son la etapa final de maduración de los osteoblastos. De las células presentes en el esqueleto maduro ellos representan más del 90 %, los cuales se encuentran alojados dentro de las lagunas de la matriz

atrapados por su propia secreción cuando aún eran osteoblastos, véase figura 1.5. Los osteocitos proyectan prolongaciones citoplasmáticas lejos de sus cuerpos, con las que se comunican con otros osteocitos, osteoblastos y células de recubrimiento óseo, formando una extensa red que censa las deformaciones mecánicas del hueso y coordina el flujo de iones minerales con la formación-reabsorción ósea.

1.5.5. Osteoclastos

La función principal de los osteoclastos es remover la matriz mineral y destruir la matriz orgánica del hueso, acción que permite a los osteoblastos realizar la rutina de reabsorción ósea, véase figura 1.5. En el tejido óseo normal son escasos, pero cuando se observan, se encuentran formando lagunas de Howship sobre las superficies periostiales y trabeculares, o encabezando conos cortantes que atraviesan el hueso cortical viejo para formar nuevos canales Haversianos. Los osteoclastos tienen su origen en de las células madre de la médula o en la sangre. Estas células indiferenciadas se desarrollan como precursores de osteoclastos debido a la exposición a hormonas y factores de crecimiento, su misión consiste en proliferar y fusionarse para crear osteoclastos multinucleados. La actividad de reabsorción ósea precisa de mucha energía, por lo que es necesaria la presencia de una gran cantidad de mitocondrias y lisosomas. La reabsorción la inician los osteoclastos al adherir a la superficie del hueso una estructura corrugada vellosa que forma una cámara sellada, dentro de la cual los endosomas disminuyen el pH generando un entorno ácido que facilita la disolución del mineral óseo. Posteriormente, para degradar la matriz orgánica, segrega peptidasas que la digieren; los restos más grandes son fagocitados por el osteoclasto y los asimilan las vacuolas. Al terminar el ciclo de reabsorción ósea, el osteoclasto se divide en células mononucleicas que aguardarán hasta ser activadas nuevamente y llamadas a recomenzar la actividad de reabsorción.

1.6. Matriz Ósea

La matriz ósea es un conjunto de materiales extracelulares conformado por una fase orgánica integrada principalmente por colágeno y una inorgánica constituida por minerales, que juntas constituyen más del 90 % del volumen del tejido óseo, el otro 10 % lo forman las células, los fluidos intraóseos y agua. La matriz ósea conservará gran parte de sus propiedades mecánicas y de geometría aún después de la muerte, de aquí viene la creencia popular de que el hueso es un elemento inerte. Actualmente no es posible evaluar *in vivo* los cambios locales de la matriz ósea, pero el avance en las técnicas de imagenología permitirán, en un futuro, observarlas y conocerlas.

1.6.1. Matriz Orgánica

La matriz orgánica, también conocida como osteoide, es el bloque de construcción fundamental del hueso, es depositada por los osteoblastos y está formada por tejidos fibrosos con orientación aleatoria altamente elásticos, en su mayoría colágeno de tipo I, V, XII, además de sustancias fundamentales como glucoproteínas no colágenas y proteoglicanos específicos del hueso que teóricamente sirven de base para fijar la matriz mineral. Existe otro conjunto de sustancias presentes en el hueso llamadas factores de crecimiento (FC), se sabe que estas sustancias tienen la función de coordinar el ciclo celular, entre los que destacan el FC transformado (de la familia β), FC parecido insulina tipo I, tipo II, FC derivados de plaquetas, FC de estimulación de colonias e interleucinas 1 y 6.

1.6.2. Matriz Inorgánica

La matriz inorgánica o fase mineral es la sustancia mineral depositada por los osteoblastos sobre los osteoides en forma de cristales como la hidroxiapatita, iones de carbonato, así como ácidos fosfáticos; juega

dos papeles importantes: actuar como reserva de iones y proporcionar sus propiedades mecánicas del hueso. Alberga casi el 99 % del calcio, el 85 % del fósforo y el 50 % del sodio y magnesio del cuerpo y sirve como reserva de iones que ayuda a mantener las concentraciones en los fluidos extracelulares bajo niveles que permitan funciones fisiológicas críticas como la conducción nerviosa, la contracción muscular, entre otras. Para permitir el movimiento, el sistema óseo necesita de rigidez y resistencia que adquiere de la matriz inorgánica, pues los cristales de calcio constituyen un material rígido capaz de tolerar los modos de carga de la actividad normal. Cabe mencionar que la capacidad de los cristales minerales óseos para funcionar como reserva de iones o mediar en la función celular depende de la cantidad, así como de la edad, pues con el tiempo sufren cambios en su composición y la concentración de carbonatos y ácidos fosfáticos.

1.7. Mineralización

En este proceso se acumulan cristales minerales (matriz inorgánica) sobre el modelo de tejido óseo formado de fibras de colágeno (matriz orgánica). Al inicio se observa fosfato de calcio pobremente cristalizado que, al transcurrir el tiempo, se solidifica, por lo que la cristalización es resultado de una precipitación simple. Las mitocondrias del osteoblasto sintetizan granos de fosfato de calcio que almacenan en sus vesículas con el objeto de liberarlo más adelante, por tal motivo se sospecha que estas dos estructuras juegan un papel protagónico en la mineralización de la matriz.

El mineral se deposita en brechas formadas entre las fibras de colágeno donde prolifera más fácilmente; luego, estos cristales crecen a lo largo de las fibras, y eventualmente, invaden todo el espacio formado por la matriz de las fibras. Una vez iniciado, este proceso avanza muy rápido, completándose casi el 60 % en pocas horas; luego, el mineral se acumula lentamente por tiempo indefinido. Durante la mineralización, la cantidad de agua y proteínas no colágenas se reducen, por lo que se sabe que algunos de estos componentes ayudan a controlar dicho proceso.

Muchos factores que alteran la rigidez del hueso están determinados por el tiempo como el grado de mineralización-organización de la matriz, madurez de los cristales y la tasa de reemplazo del hueso reticular por laminar. Por lo tanto es posible observar diferencias entre el hueso de un niño y de un adulto, por ejemplo al someter a una fuerza excesiva el hueso de un niño tiende a flexionarse, mientras que el hueso de un adulto tiende a fracturarse.

1.8. Formación del Tejido Óseo

Los procesos de formación, crecimiento, mantenimiento y reparación del esqueleto ocurren a lo largo de toda la vida para responder a los estímulos del medio, por lo que el hueso está dotado de mecanismos que detonan y controlan la formación del tejido óseo. Los osteoblastos desempeñan este papel y trabajan en procesos normales o patológicos [8].

La formación del tejido óseo inicia cuando las células indiferenciadas de la mesenquima o preosteoblastos se diferencian en osteoblastos y segregan la matriz orgánica que luego será mineralizada. En este proceso los osteoblastos rezagados son atrapados por la propia matriz y se diferencian en osteocitos. Más adelante, aparecen los osteoclastos e inician el proceso de remodelación que convierte el hueso reticular inmaduro en hueso laminar maduro, además de reabsorber y reemplazar el hueso con material nuevo.

La formación del tejido óseo puede ocurrir en tres modalidades:

- Dentro del cartílago (endocondral).
- Dentro de la membrana de la matriz orgánica (intramembranosa).
- Por deposición de hueso nuevo sobre hueso existente (apositional).

Los tres tipos de formación del hueso ocurren a lo largo de la vida y contribuyen también a la reparación tras una lesión, enfermedad o tratamiento de una deformidad ósea.

1.9. Formación de los Huesos

La formación del tejido óseo crea elementos mecánicos con determinadas geometrías que permiten manejar cargas. La forma y el tamaño están definidos por el genoma y la acción de las fuerzas mecánicas del movimiento. El patrón de esfuerzos mecánicos presente en etapas tempranas de la morfogénesis define la arquitectura, la densidad ósea e influyen en la osificación endocranal. En etapas posteriores modifica la forma de la diáfisis, metáfisis y la epífisis del hueso subcondral [8].

1.10. Modelación y Remodelación Ósea

La modelación y remodelación ósea se deben a la acción prolongada de los osteoclastos en coordinación con los osteoblastos. En tales procesos, la reabsorción y formación se realizan sobre grandes regiones del hueso y siempre ocurren de manera simultánea. Básicamente, el *modelado* son las alteraciones en forma del hueso, mientras que el *remodelado* se refiere a la absorción y reemplazo del hueso que no altera la forma si no la estructura. Durante el crecimiento esquelético, la mayor parte del reemplazo del hueso resulta del modelado óseo y a su término, el reemplazo del hueso resulta principalmente del remodelado. Al concluir la osificación del hueso embrionario se inician las actividades de modelación y remodelación que en los primeros años de vida intercambia el hueso casi en su totalidad y esta tasa disminuye lentamente a lo largo de la vida.

1.10.1. Remodelación Fisiológica

La remodelación fisiológica es un proceso de remoción y reemplazo que ocurrirá de por vida y prácticamente no afectará la forma o densidad ósea. Sirve para mantener la integridad de la matriz al reparar defectos debidos al uso normal y colabora con la homeostasis mineral. Al inicio del remodelado interno, los osteoclastos abren túneles en los osteones viejos y los osteoblastos siguen su avance, revistiendo la superficie de las cavidades de reabsorción para poder depositar láminas a su paso, estrechando así el túnel hasta formar canales centrales. Estas agrupaciones de células son llamadas conos de corte. Al concluir la reabsorción, los osteoclastos se rompen en células mononucleicas para poder permanecer en estado latente. Se sabe que es necesaria la acción de casi 50 osteoblastos para reemplazar el hueso fagocitado por un solo osteoclasto. El remodelado de superficies que se da en las trabéculas, endostio y periostio, se diferencia de la interna por que los osteoclastos excavan cavidades desde la superficie conocidas como lagunas de Howship.

1.10.2. Modelación Durante el Crecimiento

Durante el crecimiento, las diferentes partes del hueso evolucionan debido a la modelación: el alargamiento de las fisis prolonga el hueso, la formación de la metáfisis permite una transición suave hacia la diáfisis y la deposición de hueso en el periostio aumenta el diámetro de la cavidad medular. Con la edad se cierran las fisis, el diámetro del hueso crece ligeramente debido a la adición del nuevo hueso periosteal y las corticales adelgazan por la reabsorción del endosteo.

1.10.3. Remodelación por Edad (Pérdida de Masa Ósea)

La remodelación por edad es un factor determinante en el aumento de la fragilidad ósea del hueso cortical y esponjoso, tal condición se hace evidente al transcurrir la edad. Durante las primeras dos décadas de vida el esqueleto acumula una gran cantidad de masa ósea alcanzando un nivel máximo llamado pico de masa ósea. Pasando este punto disminuye lentamente y, por lo general, se pierde la mitad de la masa pico en, aproximadamente, ocho décadas. La pérdida de masa ósea siempre será menor en el tejido esponjoso que en el cortical, pues este último representa casi el 80 % del esqueleto. En el hueso esponjoso las trabéculas disminuirán en número, no en espesor; pero el hueso cortical se hará más poroso y sus corticales se adelgazarán por la parte endostial. En hombre y mujeres la remodelación se comporta de manera muy diferente, usualmente, después de la menopausia, las mujeres pierden una gran cantidad de masa ósea, siendo casi la mitad de hueso esponjoso y un tercio de hueso cortical. Se cree que esto se debe al descenso de los niveles de estrógeno. En el hombre se presenta una pérdida generalizada de un 30 % en el transcurso de la vida.

1.10.4. Modelado y Remodelado Adaptativo

Por lo menos desde el siglo XVII se sabe de la relación entre fuerzas mecánicas y estructura del hueso, además de la capacidad que tiene para adaptarse al cambio en el modo de cargas. Un ejemplo conocido es el caso de Wolff, quien mencionó que el hueso se adapta a las cargas que recibe cambiando su estructura de acuerdo a leyes matemáticas; pero se debe decir que: si dichas leyes existen, Wolff nunca las enunció. Debido a la complejidad que envuelve el problema, no se ha determinado ni la intensidad ni que tipos de carga son necesarios para poder influir en los procesos de modelación y remodelación; pero, gracias a la evidencia clínica, está muy claro que la inmovilización de un miembro reduce significativamente la masa ósea. El desuso prolongado precisa de muchos meses para poder recuperar la masa ósea, en especial en gente vieja, donde incluso pudiera no recuperarse nunca.

1.11. Regulación de la Actividad de las Células Óseas

La función de las células óseas es regulada tanto a nivel sistémico como a nivel local por diversos factores tales como el genoma, las hormonas sistémicas y el ejercicio. Por otro lado, las citocinas, las prostaglandinas y también el ejercicio modifican la función a nivel local. El avance en el entendimiento del control de la función celular del hueso permitirá, en un futuro, inducir o suprimir la formación y reabsorción del hueso para mejorar el tratamiento de patologías óseas [8].

1.11.1. Expresión Genética

Existen enfermedades óseas cuyo origen es resultado de anormalidades genéticas como: defectos en la función de las células óseas, presencia de genes anormales durante el desarrollo embrionario, patrones de herencia autosómicos, entre otros. La definición exacta e identificación de defectos genéticos específicos servirán para corregir enfermedades genéticas en el desarrollo del hueso, por lo que es muy importante el avance en esta área. Algunas enfermedades como la osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, picnodisostosis, displasia diafisaria progresiva, fibrodysplasia osificante progresiva y ciertos tipos de osteoporosis tienen origen genético [8].

1.11.2. Hormonas Sistémicas

Existen elementos como las cargas mecánicas y mediadores que tienen efectos locales en la actividad de las células óseas, pero las hormonas sistémicas tienen la capacidad de modular y sincronizar dicha actividad en todo el esqueleto. Las hormonas realizan principalmente dos acciones [8]:

- Modifican el nivel de calcio en los fluidos extracelulares, ejemplos de ellas son la hormona paratiroidea, la calcitocina y la vitamina D.
- Controlan la función en las células óseas, por ejemplo la tiroxina, los glucocorticoides y los estrógenos.

1.11.3. Ejercicio

Como es sabido, el ejercicio regular y moderado ayuda a estimular el remodelado que mantiene constante la masa ósea a cualquier edad, es más, las cargas cíclicas en el hueso vivo ayudan a aumentar la masa ósea y, al contrario, una disminución marcada de las cargas reduce la masa ósea. Estudios *in vitro* han ayudado a entender cuáles son los parámetros mecánicos que inician el remodelado óseo, así como la reacción del hueso a cargas definidas, sin embargo, la respuesta del hueso vivo es mucho más compleja debido al gran número de factores que involucra [8].

1.12. Anatomía de la Cadera

La cadera [7] posee una de las articulaciones más potentes del cuerpo, esta debe tolerar cargas muy elevadas para lo cual se encuentra dispuesta en una configuración de bola-receptáculo que ofrece una notable estabilidad estática. Cualquier alteración que sufra, por pequeña que sea, puede provocar modificaciones en la distribución de cargas en los cartílagos que conduzcan a una artritis degenerativa. La articulación de la cadera está conformada por el acetábulo, la cabeza femoral y el cuello femoral. La unión entre el acetábulo y la cabeza femoral forma la cápsula articular, esta permite el desplazamiento relativo entre sus partes en un amplio rango de movimientos. Esta se encuentra rodeada de grandes músculos y vasos sanguíneos, véase figura 1.6.

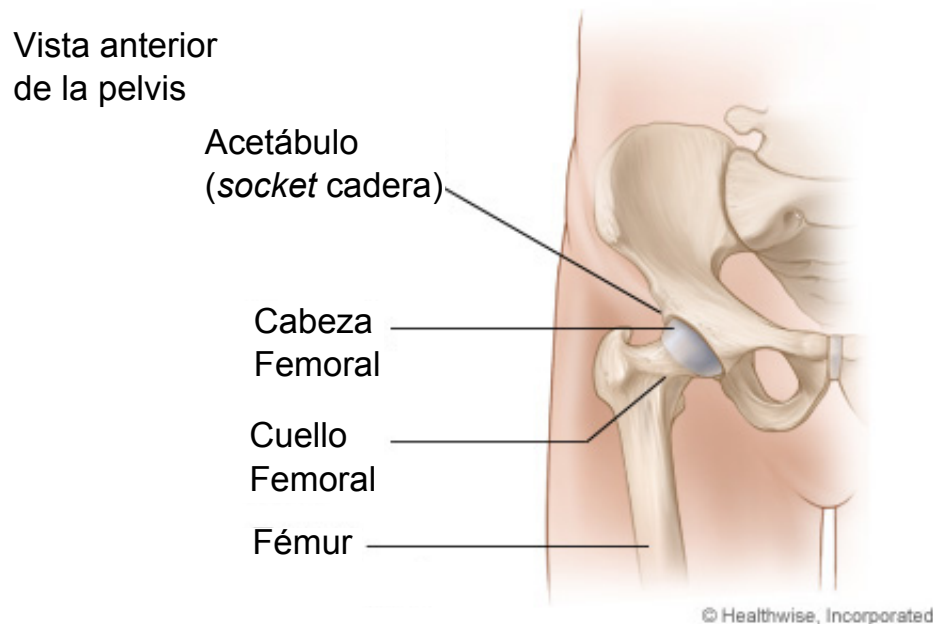


Figura 1.6: Anatomía de la Cadera (Rhoads CS, Kim MI, *CentraCare Health System*, Healthwise, Incorporated) <http://www.centracare.com/>, revisado en abril del 2010.

1.12.1. Acetábulo

El acetábulo es la parte cóncava de la articulación y está cubierto por cartílago articular que se engrosa hacia afuera. Desde el plano frontal, la circunferencia del acetábulo está orientada lateralmente sobre el eje transversal, con una inclinación anterior de 40° respecto al plano sagital e inferior a 60° respecto el plano transversal. El diámetro del acetábulo en descarga es menor que la cabeza femoral, deformándose al ser cargado para coincidir con la geometría de la cabeza femoral.

1.12.2. Cabeza Femoral

La cabeza femoral constituye la parte convexa de la articulación de la cadera, su geometría forma dos tercios de una esfera y está cubierta por cartílago articular, siendo más grueso sobre la parte medial central, adelgazándose hacia la periferia. Aún no se sabe cuál es la distribución de cargas en la cabeza femoral *in vivo*, pero estudios recientes muestran que el tercio posterior y medial toleran la mayor parte de las cargas de las actividades cotidianas.

1.12.3. Cuello Femoral

El cuello femoral guarda dos relaciones angulares con la diáfisis del fémur, una que se mide en el plano frontal, llamada ángulo cérvico-diafisario, formando un ángulo entre el eje diafisario y el cuello femoral de 125° , véase figura 1.7. Otra relación medida sobre el plano transversal, llamada ángulo de anteversión, forma un ángulo entre el eje transversal de los cóndilos y el cuello femoral de 12° , véase figura 1.8. Las trabéculas femorales distribuyen los esfuerzos y deformaciones mecánicas al transmitir las fuerzas entre el fémur y la pelvis, formando sistemas que se pueden clasificar en dos:

- Medial: avanza desde la corteza medial del fémur proximal irradiando hacia la corteza superior de la cabeza del fémur, crece en forma paralela a las reacciones de la cadera sobre el fémur.
- Lateral: crece desde la corteza lateral del fémur proximal irradiando desde fuera hacia la corteza inferior de la cabeza del fémur, crece en respuesta a las fuerzas creadas durante la contracción abductora de la cadera y a los esfuerzos provocados por la gravedad sobre la cabeza del fémur.

Debido a la edad, las corticales del cuello femoral se adelgazan y tornan más esponjosas, así como la reabsorción de las trabéculas, predisponiéndolo a la fractura.

1.13. Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad ósea común en el humano, su principal característica es una disminución marcada de la masa ósea que lleva al deterioro de la microarquitectura del hueso y predispone al individuo a presentar fracturas frágiles. Según criterios de la Organización Mundial de la Salud se estima que en los Estados Unidos el 15 % de las mujeres postmenopáusicas caucásicas y el 35 % de las mujeres mayores de 65 años tienen osteoporosis [9].

1.13.1. Patofisiología Básica

El hueso es un tejido vivo que constantemente está sufriendo un proceso que involucra la ubicación de defectos, la reabsorción osteoclástica y la reparación osteoblástica. Después de los 40 años de edad los osteoblastos difícilmente sustituyen el hueso hasta su estado inicial, por lo que cada ciclo de remodelado

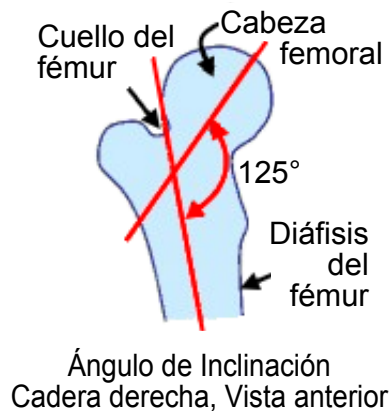


Figura 1.7: Ángulo de inclinación del fémur (Huei-Ming Chai, *CentraCare Health System*, Healthwise, Incorporated) <http://www.centracare.com/>, revisado en abril del 2010.

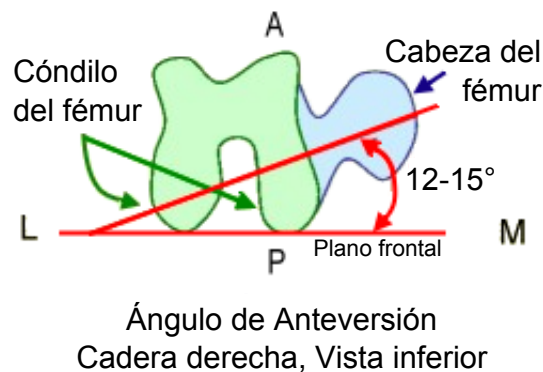


Figura 1.8: Ángulo de anteversión del fémur (Huei-Ming Chai, *CentraCare Health System*, Healthwise, Incorporated) <http://www.centracare.com/>, revisado en abril del 2010.

presenta un déficit que eventualmente derivará en osteoporosis [10]. Tanto en hombres como en mujeres, la masa ósea aumenta hasta alcanzar su valor más alto (o pico de masa ósea), aproximadamente a los 25 años de edad y disminuye pasando este punto durante el transcurso de sus vidas. En hombres esta pérdida será gradual, pero en mujeres se precipitará alrededor de la menopausia, normalizándose poco después de los 60 años [9].

La masa ósea depende de factores distintos para lograr niveles máximos y para conservarla se debe vigilar la ingesta de calcio adecuada a la edad, el estado hormonal, el uso de drogas y la actividad física. Las drogas tienen efectos adversos en la capacidad del hueso para absorber el calcio. Antes de la menopausia la pérdida de masa ósea en las mujeres puede compensarse muy fácil con una correcta ingesta de calcio, pero después de la menopausia, las mujeres perderán alrededor del 2% anual de la masa ósea. El hueso es muy sensible al ejercicio: su ausencia lleva a la pérdida de masa ósea, la presencia de cargas favorece el remodelado óseo lo cual es una reacción del hueso para tolerar las nuevas cargas. Sin embargo, una carga demasiado elevada conduce a la fractura, así como el ejercicio excesivo puede llevar a la pérdida de masa ósea por condiciones que aún no han sido explicadas por completo.

El sello distintivo de la osteoporosis es la deficiencia en la densidad ósea, además de un deterioro en la conectividad trabecular. Las trabéculas sufren un mayor daño que el hueso cortical pues poseen una mayor superficie, en consecuencia el daño tenderá a desconectar las trabéculas y a adelgazarlas gracias a

la reabsorción osteoclástica. La osteoporosis actúa en dos frentes: puede formar túneles de reabsorción o adelgazar el espesor cortical. Como consecuencia de la edad las paredes corticales crecen, alejándose del eje diafisario y mejorando la capacidad del hueso a tolerar cargas de torsión y flexión aun cuando la masa cortical se haya reducido. Sin embargo, una consecuencia a esta condición es la disminución en la capacidad a tolerar cargas axiales debido a la disminución del área transversal. La resistencia de un hueso depende de la masa y su distribución, la integridad de la estructura y el balance entre tejido cortical y esponjoso [9].

1.14. Incidencia

A pesar de su importancia y trascendencia, la osteoporosis en México no es objeto de vigilancia epidemiológica por parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud. Parte del problema radica en la poca cultura de prevención, pues esta sólo puede ser diagnosticada mediante valoración médica. Sin embargo, en los últimos años ha adquirido particular interés debido a la creciente incidencia y respectiva alza de los costos en el sistema de salud público mexicano en atención y egresos hospitalarios relacionados con fracturas de fémur y antebrazo distal en individuos de edad avanzada. Estos datos permiten suponer que 24.5 millones de individuos en el país están en riesgo o padecen la enfermedad [11]. El costo total de atención para este segmento de la población sólo en el Instituto Mexicano del Seguro Social tiene un valor estimado de \$ 183 millones de pesos anuales [12]. Por otro lado, según estudios realizados por el Instituto Nacional de Rehabilitación [13], la mayor incidencia de osteoporosis se ubica en el siguiente sector de la población:

- Edad: 61 años, 47 % osteoporosis y 53 % osteopenia.
- Escolaridad: primaria.
- Ocupación anterior: hogar.
- Ocupación actual: hogar.
- Talla: ≤ 1.5 m.
- Hábitos: sedentarios.

Estas variables ponen de manifiesto el gran impacto de los factores sociales en la etiología de la osteoporosis, por lo que no debe quitarse énfasis en la cultura de salud y la práctica de campañas de prevención.

1.14.1. Homeostasis Mineral

Una de las funciones del hueso es mantener el calcio en niveles adecuados dentro del cuerpo, para ello realiza interacciones complejas con otros órganos y sistemas, logrando la homeostasis mineral. La vitamina D juega un papel importante en este proceso y el cuerpo la obtiene en dos formas distintas: puede ser adquirida vía ingesta o se puede producir en la piel por exposición solar, y esta posee un vida media de casi dos meses. Una vez en el cuerpo debe ser activada mediante dos hidroxilaciones para que pueda promover la absorción de calcio por el intestino. La primera hidroxilación ocurre en el hígado, donde la vitamina D es convertida en *25 Hidroxi Vitamina D*, también conocida como *Calcidiol*, el cual es un metabolito aún inactivo con una vida media de tres días. La segunda hidroxilación ocurre cuando se detecta un nivel bajo de calcio y es liberada la hormona paratiroidea (hormona PT) para estimular al riñón a convertir la *25 Hidroxi Vitamina D* en *1 α 25 DiHidroxi Vitamina D*, llamada *Calcitriol*. Ésta promueve la retención de calcio en el riñón y en el intestino. También, el *Calcitriol* y la hormona PT participan en el control de la reabsorción osteoclástica del hueso. El individuo en etapas tempranas de la vida tiene un alta capacidad de extraer calcio dietético; sin embargo, esta habilidad se pierde con la edad, lo cual obliga al organismo a compensar la falta de calcio por otras vías, por ejemplo la absorción osteoclástica.

1.14.2. Factores de Riesgo

La Osteoporosis está asociada a un amplia gama de factores que pueden ser clasificados en casos mayores y menores.

Factores de riesgo mayores:

- Historia de fracturas de baja energía, fractura en parientes de primer grado, raza caucásica, edad avanzada, género femenino, demencia, poca salud o fragilidad.

Factores de riesgo menores:

- Fumar, pesar menos de 57.6 kg., deficiencia de estrógenos, baja ingesta de calcio, alcoholismo, baja agudeza visual, caídas recurrentes, actividad física inadecuada, poca salud y fragilidad.

Los factores de riesgo mayores son siempre los de mayor interés y, por lo general, la mayor tendencia a desarrollar osteoporosis es de carácter genético.

1.14.3. Consecuencias de las Fracturas de Cadera

Uno de los problemas que más concierne al tratamiento de la osteoporosis son las fracturas de cadera, debido al su alta incidencia, además de llevar a la reducción en la función y en el peor de los casos la muerte. Se presenta comúnmente en mujeres, no obstante en hombres tiene la mayor mortalidad. La resistencia a la fractura tiene una relación directamente proporcional con la densidad femoral, por lo que una baja densidad ósea aumenta el riesgo de sufrir debilidad en el hueso. En términos generales, un individuo mayor posee la mitad de la resistencia y un tercio de tenacidad comparado con un individuo joven.

1.14.4. Definición de Diagnóstico

Dado que el balance de la actividad de reabsorción no se puede evaluar *in vivo* hasta el momento, la forma más exacta para estimar el estado de osteoporosis y el riesgo de fractura en un individuo es a partir del nivel de la masa ósea. La masa ósea se obtiene al medir la cantidad de tejido mineralizado en un área calibrada de una sección de hueso, generalmente en columna o cadera, y se expresa como g/cm^2 ; después, esa medición se compara con valores promedio basados en edad, sexo y tamaño de sujetos semejantes sanos. Existen distintos métodos para determinar la masa ósea, entre los más comunes se encuentran la absorciometría simple de rayos X, absorciometría dual periférica, absorciometría dual de rayos X, absorciometría radiográfica, densitometría por ultrasonidos y la tomografía computarizada cuantitativa [14]. Las mediciones periféricas tienen la ventaja de ser poco invasivas y ser sensibles en etapas tempranas de la enfermedad, pero al practicarse en sitios lejanos a la columna y la cadera tienen una correlación de sólo el 75 % en el mejor de los casos. Además, no perciben bien la evolución de los tratamientos. Determinar la densidad ósea es útil en casos donde se administran agentes que afectan la masa ósea, tanto para determinar la dosis como para monitorear la evolución del tratamiento, pues ofrece al investigador el valor de la masa ósea actual; sin embargo, no aporta información de la actividad metabólica del hueso.

1.14.5. Clasificación de la Osteoporosis

Existen diversas clasificaciones basadas en distintos criterios como edad de inicio, etiología o extensión. Según Riggs y Melton [15] se pueden identificar dos tipos de osteoporosis: la presente en la postmenopausia y la presente en el anciano, véase cuadro 1.1.

Cuadro 1.1: Clasificación de Riggs y Melton para osteoporosis (Riggs BL, Melton JL, *Epidemiology of Fractures*, Raven Press, 1988).

	Tipo I	Tipo II
Relación mujer/hombre	6:1	2:1
Edad de inicio	50 años	75 años
Patogenia	Déficit estrogénico	Déficit calcio/vitamina D
Tipo de hueso afectado	Trabecular	Trabecular y cortical
Tipo de fractura	Fractura vertebral	Fractura de cadera
Velocidad de pérdida ósea	Acelerada	No acelerada
Función paratiroidea	Aumentada	Disminuida
Causa principal	Menopausia	Factores relacionados con la edad

Cuadro 1.2: Principales causas de osteoporosis secundaria (Marcus R, Majumder S, *The nature of osteoporosis*, Academic Press, 2001).

Digestivas	Endocrinas	Metabólicas
Hepatopatías crónicas	Hiperparatiroidismo	Diabetes
Gastrectomía	Hipertiroidismo	Acidosis
Mala absorción	Enfermedad de Cushing	Hemocromatosis
Alcoholismo	Hiperprolactinemia	Homocisteinuria
Hematológicas	Medicamentos	Genéticas
Mieloma	Esteroides	Síndrome de Turner
Macroglobulinemia	Heparina	Síndrome de Klinefelter
Tumores primarios	Fósforo	Síndrome de Marfan
Tumores metastásicos	Barbitúricos	Osteogénesis imperfecta

En los dos tipos de osteoporosis puede existir un reemplazo de tasa rápida o lenta. En el reemplazo de tasa rápida existe un gran número de sitios de reabsorción osteoclástica y los esfuerzos normales de los osteoblastos no bastan para reparar el daño. En el reemplazo de tasa lenta existe una cantidad normal o incluso disminuida de sitios de reabsorción, pero los osteoblastos se encuentran notablemente inactivos.

Las causas de la osteoporosis primaria no tiene factores causales, excepto la menopausia y el envejecimiento (osteoporosis tipo I según Riggs y Melton); sin embargo, en la osteoporosis secundaria existen factores causales identificables, véase cuadro 1.2 [16].

1.14.6. Diagnóstico

Distinguir enfermedades en el individuo es complicado, en especial la osteoporosis ya que comparte condiciones asociadas a otras enfermedades como la osteomalacia o anormalidades de la médula ósea que, así mismo pueden terminar en fracturas. La osteoporosis es una enfermedad prevenible, sin embargo, tiene una gran prevalencia en la población y, en general, no se diagnostica hasta que la fractura se manifiesta. Predecir fracturas involucra varios pasos: un examen físico, exámenes de rayos X en distintas partes del cuerpo, exámenes de laboratorio para revelar información de la actividad metabólica del hueso, así como exámenes de densidad ósea.

El síntoma más claro de la osteoporosis es la fractura; sin embargo, en algunos casos, como en fracturas vertebrales por compresión, puede ser asintomática, por lo cual será visible sólo hasta cuando se presente una pérdida de estatura mayor a 5 cm. Existen otras causas asociadas a la osteoporosis secundaria como

Cuadro 1.3: Técnicas densitométricas y lugar de exploración (Ibañez Bosch R, *Técnicas de medida de DMO*, An. Sist. Sanit. Navar. 2003).

TÉCNICA	LOCALIZACIÓN
Absorciometría Fotónica Simple (SPA)	Calcáneo, Radio
Absorciometría Fotónica Dual (DPA)	Columna Cadera y Brazo
Absorciometría Dual de Rayos X (DXA)	Columna, Cadera, Antebrazo, Mano
Densitómetros Periféricos	Esqueleto Apendicular
Ultrasonografía (BUA)	Calcáneo y Rótula
Tomografía Cuantitativa Computarizada (QCT)	Columna, Cadera, Antebrazo

la inmovilización y ciertas endocrinopatías, por ejemplo la enfermedad de Cushing, diabetes tipo I, hipertiroidismo, hipertiroidismo y otras distintas a la menopausia. Una vez que el médico determina las causas de la osteoporosis secundaria se debe decidir si es osteoporosis con reemplazo de tasa alta o lenta.

1.15. Evaluación de la Osteoporosis

La osteoporosis es la pérdida de masa ósea e integridad de la arquitectura trabecular con lo que se ve aumentada la fragilidad ósea. El método más certero para diagnosticar la osteoporosis consiste en medir la DMO. Para determinar la densidad mineral se han desarrollado diversas técnicas cada vez más confiables, véase cuadro 1.3 [14].

Las alteraciones de la DMO se establecen en base a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se miden en desviaciones estándar (σ):

- Normal: DMO superior a -1 desviación estándar respecto al valor de referencia del adulto joven.
- Osteopenia: DMO entre 1 y 2.5 desviaciones estándares por debajo de la medida de referencia del adulto joven del mismo sexo.
- Osteoporosis: DMO inferior a 2.5 desviaciones estándares respecto de la medida de referencia del adulto joven del mismo sexo. Esto implica un riesgo elevado de fractura.
- Osteoporosis severa o establecida: si, además de osteoporosis existe fractura ósea por fragilidad.

Cada σ equivale al 12 % de la masa ósea.

1.16. Técnicas de Medición de la Densidad Ósea

Casi todas las técnicas densitométricas emplean medios radioactivos a excepción de la ultrasonografía que usa el sonido. Las emisiones radioactivas como los rayos X y gamma sufren de un fenómeno conocido como atenuación, el cual es la pérdida de potencia al transitar un medio. La magnitud obtenida es relacionada con el grosor y composición del tejido que atraviesa. Las principales desventajas de los densitómetros tradicionales

es que se practican en espacios bidimensionales, lo que implica incorporar a la medición los valores de capas adyacentes [14], así como de los indeseables efectos provocados por la exposición del individuo a la radiación.

1.16.1. Absorciometría Fotónica Simple (SPA)

Fue la primera técnica densitométrica. Debido a que usa un solo fotón, no puede separar la atenuación del tejido blando, restringiendo su uso a regiones anatómicas donde predomine el tejido óseo. Cayó en desuso al desarrollarse los densitómetros de rayos X.

1.16.2. Absorciometría Fotónica Dual (DPA)

Es una técnica semejante a la SPA, sólo que emplea dos radioisótopos, con lo que el densitómetro es capaz de diferenciar la atenuación creada por los tejidos blandos. Se puede emplear tanto en esqueleto apendicular como axial. Fue reemplazado por la absorciometría dual de rayos X.

1.16.3. Absorciometría Dual de Rayos X (DXA)

La DXA es una técnica que emite dos rayos X, permitiendo corregir la atenuación producida por los tejidos blandos para medir la DMO en el esqueleto axial y apendicular. Algunos densitómetros DXA tienen la capacidad de realizar medidas laterales con la ventaja de ver los cuerpos vertebrales aislados, no obstante, el principal inconveniente de las proyecciones laterales es su baja reproductibilidad. Habitualmente se hacen lecturas en la columna lumbar, midiendo la DMO por separado en L2, L3 y L4, además de diferentes ubicaciones de la cadera como el cuello femoral, fémur total y el triángulo de Ward que es una zona variable, no anatómica, correspondiente al área con menor DMO. Para realizar la medición, se pondera el mineral óseo contenido en un área determinada de la imagen conocido como región de interés (las unidades empleadas son (g/cm^2)), el resultado obtenido se coloca en una gráfica de DMO *vs.* edad, que tiene una curva de referencia para gente sana, una curva de $+1 \sigma$ y otra de -1σ . A pesar de su costo, tamaño y alto grado de especialización requerido por el operador, los densitómetros DXA son ampliamente usados por su precisión para predecir la fractura, diagnosticar la osteoporosis así como su baja radiación.

1.16.4. Densitómetros Periféricos

En los últimos años se han desarrollado densitómetros más rápidos, de baja radiación, confiables, de bajo costo, que no necesitan personal especializado y efectúan mediciones en el esqueleto apendicular, por lo que se conocen como densitómetros periféricos. Por ejemplo, la radioabsorciometría simple periférica (pRA) hace uso de una radiografía de mano con placa de alta precisión. Algunos equipos analizan la DMO en regiones locales, como el Bonalyzer que digitaliza una imagen óptica y calcula la densidad comparándola con una placa de aluminio que usa como referencia y los resultados se expresan en equivalentes de aluminio. La desventaja que poseen este tipo de densitómetros es que el valor de la DMO no es representativo, ya que el esqueleto apendicular como las falanges o los metacarpianos están constituidos casi en su totalidad por tejido cortical, y la pérdida de DMO causada por la osteoporosis afecta principalmente al hueso trabecular.

1.16.5. Ultrasonografía (BUA)

La atenuación de ultrasonidos de banda ancha (*broadband ultrasonic attenuation*, BUA por sus siglas en inglés) es una técnica de fuente no radiológica. Se emplea con éxito para determinar la densidad y estructura ósea principalmente del tejido trabecular. Por lo general, se practica en calcáneo y rótula. Algunos

densitómetros ultrasónicos, además de determinar la atenuación, también cuantifican la velocidad del sonido, con lo que se puede establecer la elasticidad, estructura y geometría del hueso. Las ventajas que ofrece son: su bajo costo, la rapidez en la exploración, su reducido tamaño y su operación puede prescindir de personal especializado. Ha demostrado tener el mismo valor predictivo que DXA para fracturas en columna y cadera.

1.16.6. Tomografía Cuantitativa Computarizada (QCT)

La tomografía cuantitativa computarizada (*quantitative computed tomography*, QCT por sus siglas en inglés) es la única técnica tridimensional que proporciona valores de densidad mineral ósea volumétricos (g/cm^3). Esta característica permite medir la DMO en cualquier región del esqueleto, pues es capaz de diferenciar el hueso cortical del trabecular así como los tejidos blandos. Tiene un valor predictivo de fractura vertebral casi tan bueno como DXA, aunque comparativamente arroja valores de DMO mayores. Las principales desventajas son su alto costo y la cantidad de radiación.

1.16.7. Elección de la Técnica Densitométrica

Los principales factores de riesgo de osteoporosis son la menopausia precoz (sobre todo si es quirúrgica), la inactividad física, el bajo peso corporal, el tabaquismo, el tratamiento prolongado con corticoides y diversas enfermedades crónicas. En la práctica clínica habitual, se indica practicar la densitometría a todas las mujeres post-menopáusicas con alguno de los factores de riesgo antes mencionado, con fracturas no traumáticas, que las radiografías sugieran algún signo de osteoporosis o a aquellas mujeres que están siendo sometidas a un tratamiento antirresortivo.

Al momento de elegir la mejor técnica densitométrica y el sitio idóneo para su realización, es necesario que el médico considere ventajas de tipo práctico y técnico, pues la medición deberá representar de la forma más precisa el valor de la DMO, sin que el resultado se vea afectado por factores característicos de la enfermedad, o particularidades del densitómetro.

1.17. Consideraciones Técnicas para Determinar la DMO

Como en cualquier estudio radiológico, DXA se basa en la diferencia de absorción de rayos X para distinguir los tejidos de diferente densidad radiográfica. Gracias a esto es posible cuantificar en gramos el contenido mineral óseo (CMO) de distintas regiones del cuerpo. Al elegir regiones de interés (*region of interest*, ROI por sus siglas en inglés), se considera el área ósea (AO) indicada en centímetros cuadrados. La ubicación de la ROI la obtiene automáticamente el software al emplear algoritmos de detección de bordes. Tales regiones deben incluir el cuerpo óseo entero descartando al máximo el tejido blando adyacente. Para la medición de la DMO, típicamente, las ROI's deben incluir el cuello femoral, el trocánter, espacio intertrocantereo, triángulo de Ward (región del cuello femoral con menor DMO), cadera total, y lumbares de L1 a L4. Aquí la DMO es medida directamente en cada píxel de la ROI, se compara la atenuación de rayos X en dicho píxel con un estándar de referencia, el cual está dado en gramos por centímetro cuadrado. Este valor se multiplica por el área del píxel obteniendo el CMO de dicho píxel en unidades de gramos. El área de cada píxel contenido por la ROI se suma para obtener el AO. También los valores de DMO de cada píxel son sumados. Por lo tanto se puede definir lo siguiente: $\text{DMO} = \text{CMO} / \text{AO}$. Debido a su configuración, DXA solo es capaz proyectar estructuras tridimensionales para realizar mediciones de área, lo cual supone problemas en la interpretación de la DMO real.

1.18. Limitantes Típicas para la Determinación de la DMO

La indicación de practicar una densitometría ósea para determinar la DMO y valorar el grado de osteoporosis se basa en que el médico conozca los antecedentes del paciente y estime la probabilidad de que efectivamente tenga osteoporosis. Por tal motivo es posible encontrar individuos que sufren fracturas osteoporóticas aún sin presentar factores de riesgo, así como individuos con factores de riesgo además de un diagnóstico de osteoporosis establecida que nunca presentan fracturas. El hecho más notable en la etiología de la osteoporosis es la pérdida de masa ósea, por lo que esta hipótesis ha servido para valorar la enfermedad, y se entiende de forma errónea que una DMO alta funciona como protectora contra la osteoporosis y que hay una correlación con el factor de riesgo de fractura de baja energía [17] [18] [19].

La DMO es un análisis cuantitativo que se obtiene a partir de un método estadístico, que se limita a sumar valores de una escala de grises de una imagen radiográfica y promediarlo entre el área. Por tal motivo es incapaz de proporcionar información adicional respecto a otras condiciones del hueso, como la arquitectura trabecular. Por otro lado, a falta de un patrón de oro no invasivo, DXA se ha convertido en el estándar para determinar la DMO y con ello diagnosticar la osteoporosis.

Resulta de interés encontrar herramientas alternativas que permitan explorar la arquitectura trabecular, conocer su correlación con el grado de osteoporosis y finalmente que tengan la capacidad de discernir entre individuos con osteoporosis e individuos control.

Referencias

- [1] Rho JY, Kuhn-Spearing L, and Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Medical Engineering & Physics*, (20):92–102, 1998.
- [2] Lakes R. Materials with structural hierarchy. *Nature*, 361:511–515, 1993.
- [3] Nolla JM, Blanch Rubió J, and Herrero-Beaumont G. *Enfermedades Óseas*. Masson, Barcelona, 1997.
- [4] Buckwalter JA, Glimcher MJ, and Cooper RR Recker R. Bone biology: Part i. *Bone Joint Surg Am.*, (77):1256–1275, 1995.
- [5] Marieb EN and Mitchell SJ. *Human Anatomy & Physiology*. Benjamin Cummings, London, 2006.
- [6] Lakes R. Sistema oseó: Estructura y función.
- [7] Nordin M and Frankel VH. *Biomecánica Básica Del Sistema Musculoesquelético*. McGraw-Hill, Interamericana, 3ra edición, 2004.
- [8] Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, and Recker R. Bone biology: Part ii. *Bone Joint Surg Am.*, (77):1276–1289, 1995.
- [9] Lane JM, Russell, and Khan SN. Osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (372):139–150, 2000.
- [10] de Mendoza Macua H. Clasificación de la osteoporosis. factores de riesgo. clínica y diagnóstico diferencial. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 26:29–52, 2003.
- [11] de Lago Acosta A, Parada Tapia MG, and Somera Iturbide J. Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex*, 76(5):342–351, 2008.
- [12] Velasco Murillo V, Navarrete Hernández E, Pozos Cavanzo JL, Ojeda Mijares RI, and Camacho Rodríguez MÁ. Fracturas en mujeres postmenopáusicas en el IMSS: frecuencia y costos de su atención hospitalaria. *Gac Méd Méx*, 139(5):453–458, 2003.

-
- [13] Díez García MP, Chávez Arias DD, Ramírez Pérez E, Arteaga Aguilar LB, and Granados Rentería R. Estudio epidemiológico de los factores sociomédicos de la osteoporosis en el Instituto Nacional de Rehabilitación. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación*, 19(1):5–7, 2007.
 - [14] Ibáñez Bosch R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 26:19–27, 2003.
 - [15] Melton LJ and Riggs BL. Epidemiology of fractures. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*, pages 133–153, 1988.
 - [16] Lafita J, Pineda J, Fuentes C, and Martínez JP. Osteoporosis secundarias. *An. Sist. Sanit. Navar.*, (26):53–62, 2003.
 - [17] Müller R. Relationship between microarchitecture and bone strength: structural modelization of bone tissue. *Osteoporos Int*, 18:846–848, 2007.
 - [18] Klompmaker TR. Lifetime high calcium intake increases osteoporotic fracture risk in old age. *Medical Hypotheses*, 65:552–558, 2005.
 - [19] Ibáñez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *An. Sist. Sanit. Navar*, 26:19–27, 2003.

Capítulo 2

Geometría Fractal

La filosofía está escrita en ese grandísimo libro... en lengua matemática y sus caracteres son... figuras geométricas, sin las cuales es imposible entender ni una palabra... como girar vanamente en un oscuro laberinto.
Galileo Galilei

2.1. Geometría Euclidiana

El matemático griego Euclides, conocido como el padre de la geometría clásica, plasmó los resultados de distintos matemáticos en un esquema fácil de interpretar llamado: *Los Elementos*, a partir de la construcción de los *Sólidos Platónicos*.

Los Elementos es uno de los trabajos de ciencia más influyentes en la historia de la humanidad, ha sido utilizado en todas las ramas del conocimiento y, actualmente es la base de las matemáticas. Sin embargo, las ideas de Euclides son una considerable abstracción de la realidad [1].

La geometría de Euclides se consideró durante mucho tiempo como la única geometría posible, debido a eso se conocía simplemente como geometría, pero hoy en día se ha generalizando el término a “geometría euclidiana” para distinguirla de las llamadas geometrías “no euclidianas”, que se han ido incorporando a partir del siglo XIX.

2.2. Dimensión Topológica

En matemáticas, el espacio es un ente complejo asociado a la dimensión para el cual no hay una definición formal que describa adecuadamente sus características. La dimensión de un objeto es una propiedad independiente del espacio que ocupa e, intuitivamente, puede decirse que es el grado de libertad que experimenta el objeto dentro del espacio o la mínima cantidad de coordenadas necesarias para especificar cada punto del objeto.

En particular, los libros I y IX [2] de *Los Elementos* establecen de manera implícita los principios geométricos de la dimensión en un espacio euclidiano a través de un reducido número de axiomas. Específicamente:

Libro I:

Axioma 1 Un punto es lo que no tiene partes.

Axioma 2 Una línea es una longitud sin anchura.

Axioma 3 Los extremos de una línea son puntos.

Axioma 5 Una superficie es aquello que sólo tiene longitud y anchura.

Axioma 6 Los extremos de una superficie son líneas.

Libro IX:

Axioma 1 Un sólido es lo que tiene longitud, anchura y profundidad.

Axioma 2 El extremo de un sólido es una superficie.

La definición de dimensión introducida por Henri Poincare se basa en el concepto de la dimensión de los espacios euclídeos n dimensionales E^n . El conjunto vacío se determina como E^{-1} y es -1 dimensional. El punto E^0 es 0 dimensional, no tiene tamaño. La línea E^1 es 1 dimensional, sólo posee longitud. El plano E^2 es 2 dimensional, posee largo y ancho. El cuerpo sólido E^3 es 3 dimensional, posee largo, ancho y altura. En general, el espacio euclídeo es E^n donde la dimensión n es real entera [3].

2.3. Geometría Fractal

La geometría euclidiana y el cálculo [4] son altamente efectivos en la ciencia siempre que los fenómenos sean tratados desde un enfoque lineal. Pero la Naturaleza no es lineal a nivel local y las figuras que la conforman son tan variadas que pueden ser llamadas “geométricamente caóticas”. En consecuencia, muchos de los fenómenos naturales que incumben a la humanidad desde la antigüedad no han podido ser explicados satisfactoriamente por la física de los fenómenos regulares y otras ciencias conocidas.

La finalidad de la ciencia es poder describir a la naturaleza de manera cuantitativa, pero muchas veces no se sabe cómo empezar, ni siquiera se sabe qué signos buscar o qué medir.

La raíz de *geometría* viene del griego *γεωμετρία*, cuya traducción habitual es “medición de la Tierra”. Antigüamente se refería a una medición “práctica” del terreno y el arte de planear que se asocia a la arquitectura. Las limitaciones de la geometría para poder describir la naturaleza suponen un problema para los investigadores e ingenieros.

Tal problema llevo a Benoit Mandelbrot, hace muchos años, a sugerir una variante de la geometría, acuñando una terminología informal pero útil, así como a introducir herramientas que integran lo que se conoce como *geometría fractal*. Sin embargo, aún dista de ser una rama formal de las matemáticas, pues todavía no existe una definición clara ni herramientas unificadas.

Lo mejor será tratar de entender a la geometría fractal como un nuevo *lenguaje geométrico* que puede orientarse al estudio de diversos objetos, tanto matemáticos como naturales, que son rugosos y fragmentados al mismo grado en diferentes escalas.

Inicialmente, el análisis del orden en el caos geométrico no era un objeto especializado de estudio. Surgió cuando se hayaron patrones en la naturaleza que tenían la propiedad de ser geométricamente escalables y se vió que los primeros fractales matemáticos ayudaban a tratar ese escalamiento. Fue la necesidad de entender esas propiedades lo que estimuló la construcción de modelos fractales más refinados.

Como ejemplo se alude a las montañas, las nubes, los remolinos de agua y los árboles; en ellos, la geometría fractal ha impactado grandemente, pues ha aportado teorías y descripciones que prometen ser efectivos a la investigación.

Actualmente, los científicos han comenzado a investigar el carácter fractal de un amplio rango de fenómenos, pues el comportamiento de las figuras fractales difiere marcadamente de las figuras *euclydianas*. En otras palabras, la geometría fractal es un espacio geométrico intermedio entre el excesivo orden geométrico de Euclides y el caos geométrico de las matemáticas generales.

La geometría fractal describe objetos autosimilares, es decir, que al magnificar tales objetos, sus partes parecen conservar una semejanza exacta al resto del objeto. Además, poseen una calidad irregular a cada escala de observación. Por otro lado, los fractales deben carecer de la simetría traslacional asociada a la geometría euclidiana.

Los fractales no se restringen al reino de las matemáticas, pues se encuentran virtualmente en cualquier parte del mundo natural. La diferencia es que los fractales *naturales* son aleatorios, estadísticos y no tienen simetría escalar. Sin olvidar que el detalle infinito tiene límites en el mundo real, pues existe un límite inferior y uno superior para el rango de escalas en el cual los objetos son efectivamente fractales. Fuera de ese rango, las figuras pueden ser rugosas (pero no autosimilares) o suaves, es decir, euclidianas.

El descubrimiento hecho por Mandelbrot es que los algoritmos generadores de los fractales típicamente deben ser muy sencillos, cuyo producto fractal, contrariamente, involucra estructuras de gran riqueza. Para que esto se cumpla, el algoritmo debe involucrar ciclos; dicho proceso iterativo efectivamente construye una transformación cada vez más complicada, cuyos efectos eventualmente pueden ser acompañados menos por la mente. Con esto, se alcanza algo que es cualitativamente diferente del bloque de construcción original.

A priori, uno esperaría que la construcción de figuras complejas necesitara reglas complejas. Pero, la geometría fractal permite el estudio de figuras geométricas aparentemente caóticas, que de manera intrínseca están ordenadas. Uno puede pensar que esta situación es el cumplimiento de lo que era un sueño: poder describir y explicar la naturaleza “*caótica*” mediante la acumulación de pasos simples.

2.3.1. Dimensión Hausdorff-Besicovitch

Las dimensiones proporcionan un indicio del tamaño y complejidad de un conjunto, por lo general los números enteros positivos son para conjuntos ubicados en espacios euclidianos $\mathbb{R}^n$. En particular, la dimensión de Hausdorff se asocia a *conjuntos excepcionales* que pueden poseer cualquier número real no negativo [5].

Medida de Hausdorff

La estimación de Carathéodory para la medida de un conjunto E de un espacio $\mathbb{R}^n$ se basa en aproximarlos mediante cubiertas medibles formadas de pequeños elementos U ubicados en el espacio $\mathbb{R}^n$. La idea de Hausdorff fue, para una cubierta dada $\mathcal{C}$ del conjunto E , la suma:

Corolario 1

$$\ell^s(\mathcal{C}) := \sum_{U \in \mathcal{C}} (\text{diam} U)^s,$$

Donde $\text{diam} U = \limsup \{ \| \mathbf{x} - \mathbf{y} \|_2 : x, y \in U \}$ es el diámetro de U y s es un número real no negativo que no necesariamente es entero. La función $l(\text{diam} U) = (\text{diam} U)^2$ es asociada a la dimensión de Hausdorff, también llamada de Hausdorff-Besicovitch. El posible número infinito $\ell^s(\mathcal{C})$ indica el número de elementos U de la cubierta $\mathcal{C}$ necesarios para cubrir el conjunto E . Para efectuar la aproximación, el diámetro de los elementos U de la cubierta $\mathcal{C}$ deberán ser a lo sumo $\delta > 0$. Sea pues:

Corolario 2

$$H_\delta^s(E) := \inf_{\mathcal{C}_\delta} \sum_{U \in \mathcal{C}_\delta} (\text{diam} U)^s = \inf \ell^s(\mathcal{C}_\delta),$$

Donde el infinitésimo es tomado sobre todas las cubiertas $\mathcal{C}_\delta$ del conjunto E por elementos U con un diámetro $U \leq \delta$. Para un punto $\mathbf{x}$, $H_\delta^s(\{\mathbf{x}\}) = 1$, cuando $s = 0$ y desaparece cuando $s > 0$. Conforme δ decrementa, H_δ^s incrementa pues hay una cantidad menor de elementos U disponibles. Entonces:

Corolario 3

$$H_{\delta'}^s(E) \leq H_\delta^s(E), \text{ cuando } 0 < \delta < \delta'$$

El conjunto de la función H_δ^s es una medición externa sobre el espacio $\mathbb{R}^n$, pero el límite de la H^s (que puede ser infinito) conforme $\delta \rightarrow 0$, se define como:

Corolario 4

$$H^s(E) = \lim_{\delta \rightarrow 0} H_\delta^s(E) = \sup_{\delta > 0} H_\delta^s(E) \in [0, \infty]$$

Con lo que la definición funciona mejor. Dado que está definido en términos del diámetro de los conjuntos que cubren, la s -medida Hausdorff permanece sin cambio por restricción para conjuntos cerrados, convexos o abiertos. También permanece sin cambios bajo isometrías tales como traslaciones y rotaciones. Sin embargo, es natural que se vea afectado por el escalamiento, como en el caso de los fractales, para cualquier $r \geq 0$.

Dimensión de Hausdorff

La medida cero dimensional de Hausdorff $H^0(E)$ es simplemente una medida de conteo. Por lo tanto, la s -medida de Hausdorff de un conjunto de k puntos, es igual a k , siempre que $s=0$, y 0 para cualquier $s > 0$. Tal patrón es típico, cuando el conjunto E es infinito, $H^s(E)$ puede ser tanto 0 como ∞ excepto para un solo valor probable de s . Para verlo, la definición de $H_\delta^s(E)$ implica la existencia de una δ -cubierta $\mathcal{C}_\delta$ del conjunto E tal que:

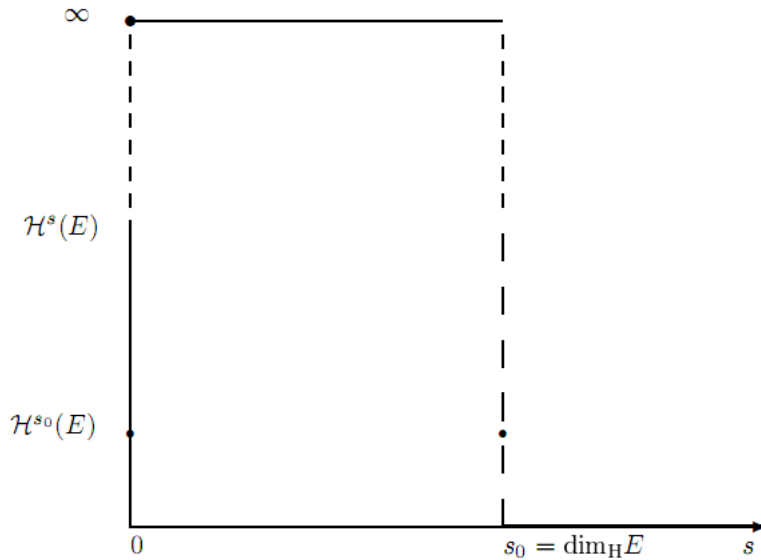


Figura 2.1: Medida Hausdorff H^s vs. exponente s , (Hausdorff F, *Cambridge Tracts in Mathematics* 137, 1999).

Esto deriva en la siguiente definición:

Corolario 5

$$\sum_{C \in \mathcal{C}_\delta} (\text{diam} C)^s \leq H_\delta^s(E) + 1 \leq H^s(E) + 1 \leq \infty$$

Supóngase que $H^{s_0}(E)$ es finita y $s = s_0 + \varepsilon$, siendo que $\varepsilon > 0$, entonces cada miembro C de la cubierta $\mathcal{C}_\delta$, $(\text{diam} C)^{s_0 + \varepsilon} \leq \delta^\varepsilon (\text{diam} C)^{s_0}$, tal que la suma:

Corolario 6

$$\sum_{C \in \mathcal{C}_\delta} (\text{diam} C)^{s_0 + \varepsilon} \leq \delta^\varepsilon \sum_{C \in \mathcal{C}_\delta} (\text{diam} C)^{s_0}$$

Por lo tanto:

Corolario 7

$$H_\delta^{s_0 + \varepsilon}(E) \leq \sum_{C \in \mathcal{C}_\delta} (\text{diam} C)^{s_0 + \varepsilon} \leq \delta^\varepsilon \sum_{C \in \mathcal{C}_\delta} (\text{diam} C)^{s_0} \leq \delta^\varepsilon (H^{s_0}(E) + 1)$$

entonces:

$$0 \leq H^s(E) = H^{s_0 + \varepsilon}(E) = \lim_{\delta \rightarrow 0} H_\delta^{s_0 + \varepsilon}(E) \leq \lim_{\delta \rightarrow 0} \delta^\varepsilon (H^{s_0}(E) + 1) = 0$$

Por otro lado, supóngase que $H^{s_0}(E) > 0$. Si para cada $\varepsilon > 0$, $H^{s_0 - \varepsilon}(E)$ son finitos, entonces por lo anterior $H^{s_0}(E) = 0$, una contradicción cuando $H^{s_0 - \varepsilon}(E) = \infty$.

Por lo tanto, para cada conjunto infinito E en un espacio euclidiano n -dimensional existe un único exponente no negativo s_0 tal que:

Corolario 8

$$H^s(E) = \begin{cases} \infty & 0 \leq s < s_0 \\ 0 & s_0 < s < \infty \end{cases}$$

Como se muestra en figura 2.1. El exponente crítico es:

Corolario 9

$$s_0 = \inf \{s \in [0, \infty) : H^s(E) = 0\}$$

Donde la s -medida de Hausdorff se colapsa se llama *dimensión de Hausdorff* del conjunto E y se denomina $\dim_H E$. Por lo tanto, la dimensión de Hausdorff para un conjunto finito es 0, como por ejemplo un conjunto contable. Es claro que:

Corolario 10

$$\text{si } H^s(E) = 0 \text{ entonces } \dim_H E \leq s; \text{ y si } H^s(E) > 0 \text{ entonces } \dim_H E \geq s.$$

La dimensión de Hausdorff no dice nada sobre la s -medida de Hausdorff en el exponente crítico $s_0 = \dim_H E$. Sólo que es el exponente apropiado para investigar la medida.

Las principales características de la dimensión de Hausdorff para conjuntos $\mathbb{R}^n$ son:

1. Si $E \subseteq F$, entonces $\dim_H E \leq \dim_H F$.
2. $\dim_H E \leq n$.
3. Si $|E| > 0$, entonces $\dim_H E = n$.
4. La dimensión de un punto es 0.

Puede demostrarse que la Dimensión de Hausdorff de cualquier $\mathbb{R}^n$ es n .

2.4. Dimensión Fractal

La dimensión es el mínimo número de coordenadas que definen un punto de un objeto. La curva de von Koch es un fractal que tiene la propiedad de albergar una distancia infinita entre dos puntos cualquiera de la curva. ¿Entonces cuál es la dimensión de la curva de von Koch? La definición de dimensión indica que al ser una curva es unidimensional, pero no se puede llegar de un punto a otro especificando la distancia pues todos los puntos están alejados infinitamente. Es claro que no es un objeto bidimensional pues no encierra un área, por lo que quizá debe tener una dimensión entre 1 y 2.

Como segundo ejemplo se puede considerar la frontera de una membrana biológica, de la cual se quiere conocer su longitud. Al medir la curva con una escala r_1 se toma como longitud el número de escalas necesarias para cubrir la curva. Si se emplea una escala menor, se obtiene un valor distinto al haber considerado detalles más finos, así, al reducir la escala se obtiene una longitud de valor creciente. Esto no concuerda con el concepto normal de dimensión y dificulta la determinación de la longitud real cuando la escala requerida no puede ser obtenida. Por eso, se debe modificar la idea de “dimensión” y, específicamente, hay que conocer la “dimensión fractal”. Para aclarar la idea, se profundizará en las leyes de escalamiento para la generación de fractales.

2.4.1. Dimensión de un Fractal Autosimilar y Leyes de Escalamiento

Considere un cuadrado de lado S . En general, si se sub-escala con un factor fraccional r , se necesitan $(1/r)^2$ cuadrados reducidos para cubrir el cuadrado original. Si r es el factor de escala, $m(r)$ denota el número de piezas sub-escaladas necesarias para cubrir la figura original, por lo que se tiene $m = (1/r)^D$, donde D es la dimensión. La potencia D de $(1/r)$ está directamente relacionada a la dimensión geométrica de la figura original, 2 para el rectángulo y 3 para el cubo. Esto sugiere una definición razonable para la dimensión de un fractal autosimilar y está dada por:

$$m = \left(\frac{1}{r}\right)^D \Rightarrow D = \frac{\ln m(r)}{\ln(1/r)} \quad (2.1)$$

Estrictamente la dimensión fractal $D_{fractal}$ es el límite de dicha expresión cuando $r \Rightarrow 0$, esto es, la unidad actual de longitud de escala tiende a cero, por lo tanto:

$$D_{fractal} = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\ln m(r)}{\ln(1/r)} \quad (2.2)$$

En el caso de la curva von Koch, las iteraciones sucesivas de curvas L_k , para cualquier k dada y longitud s_k dada, está formada de cuatro piezas iguales, la cual es similar a la curva previa L_{k-1} , con longitud s_{k-1} , pero escalado con un factor de 3, como se aprecia en la figura 2.2. Entonces, aquí el número de copias $m = 4$ y el factor de escala $r = (1/3)$. Con la definición de dimensión fractal de (2.2) se obtiene la dimensión fractal de la curva de von Koch, la cual es $D = \ln 4 / \ln 3 = 1.261859$, de hecho un valor entre 1 y 2.

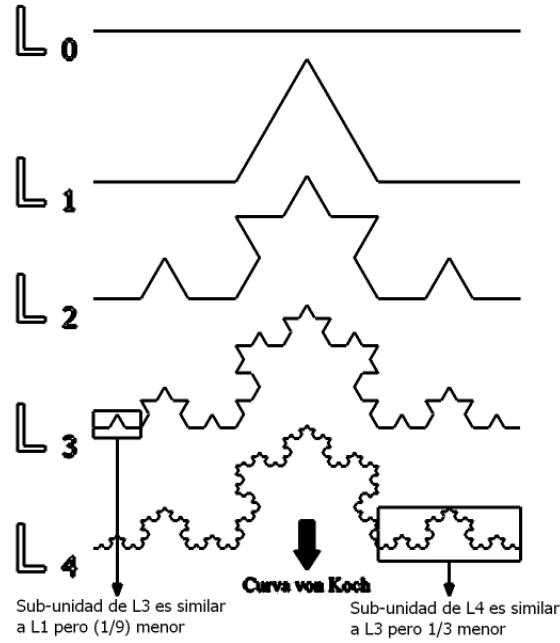


Figura 2.2: Curva de von Koch (von Koch H., *Sur une courbe continue sans tangente, obtenue par une construction geometrique elementaire*, 1904).

Se considera ahora cierta regla de escalamiento y una cantidad Q que dependa de la escala r , con la cual se medirá como en la figura 2.3, se puede ver que entre más fina la escala, más detalle puede ser considerado y en consecuencia, la longitud medida tiende a crecer. Entonces, $Q = N(r)r$, donde $N(r)$ es el número de escalas r necesarias para cubrir la curva.

Si la figura es auto-similar, se puede decir que para $N(r)$ las potencias del factor $(1/r)$ están directamente relacionadas con la dimensión de la cantidad considerada. Entonces, para cualquier ley de escalamiento de un objeto auto-similar se tiene:

$$N(r) = \frac{C}{r^D} \quad (2.3)$$

Donde D es la dimensión que caracteriza Q , y C es una magnitud constante como un área o un volumen que se puede o no conocer *a priori*. Con la expresión (2.3) se tiene:

$$Q(r) = N(r)r = \frac{C}{r^{D-1}} \quad (2.4)$$

Tomando los logaritmos de ambos lados se obtiene:

$$\ln Q(r) = -(D-1) \ln r + \ln C \quad (2.5)$$

Para fines prácticos, si se grafica $\ln Q(r)$ contra $\ln r$ con diferentes valores de r , entonces el gradiente indicará la dimensión fractal D . La definición de la dimensión en (2.4) es consistente para la definición dada en (2.1). Para comprobar esto, se reemplaza $Q(r)$ en (2.5) con la expresión de (2.4) y se obtiene:

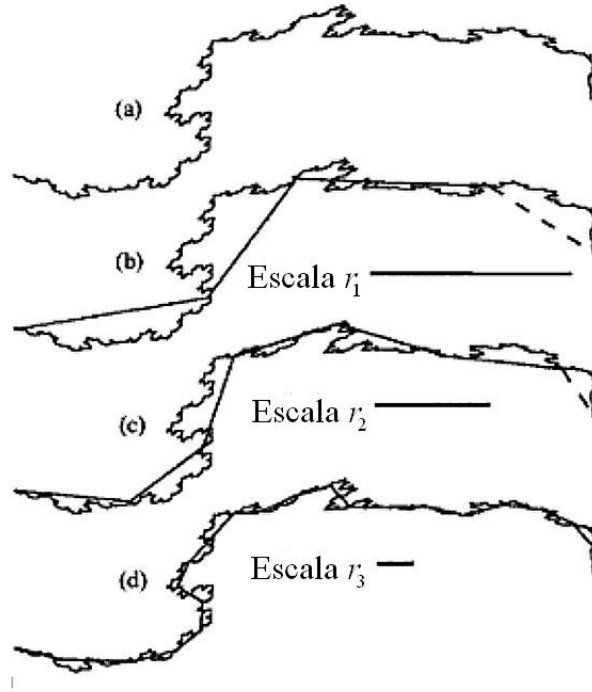


Figura 2.3: Longitud contra escala (Murray JD, *Mathematical Biology*, Springer, New York, 2002).

$$\ln N(r)r = -D \ln r + \ln r + \ln C \Rightarrow$$

$$D = \frac{\ln N(r)}{\ln(1/r)} + \frac{\ln C}{\ln(1/r)} \approx \frac{\ln N(r)}{\ln(1/r)} \text{ para una } r \text{ pequeña.} \quad (2.6)$$

Esta es la misma definición de la dimensión D establecida en (2.1), puesto que $N(r) = m(r)$; además, recuérdese que la magnificación M se emplea en mediciones experimentales y las unidades de escala r se ocupan en conceptos teóricos.

Como ejemplo se cita un experimento de Paumgartner y cols. (1981), donde se tomaron mediciones de longitud y superficie de cierta membrana Q con magnificación $1/M$. Los resultados se muestran en la figura 2.4 y, como se puede ver, para magnificaciones mayores de 130,000 no existen estructuras más finas o complejidades ocultas, por lo que la dimensión fractal es $D = 1$. En situaciones teóricas, como la curva de von Koch, la longitud límite es infinitamente larga; pero en una situación biológica es imposible aumentar la magnificación indefinidamente, pues existe un límite para la escala r y, usualmente, el valor de D tiende a la dimensión topológica en este punto. En la práctica conviene identificar el comportamiento fractal con la intención de elegir una escala adecuada para medir cantidades específicas, ya que las conclusiones obtenidas de observaciones con escalas no adecuadas pueden resultar erróneas.

2.5. Fractal

Para definir mejor lo que es un fractal, se establecerá lo que no es fractal. Se toma una figura geométrica estándar y se examina con detalle en porciones cada vez más pequeñas próximas al punto P , al ser una figura perteneciente a la geometría euclidiana es sabido que las ampliaciones la volverán cada vez más recta y casi

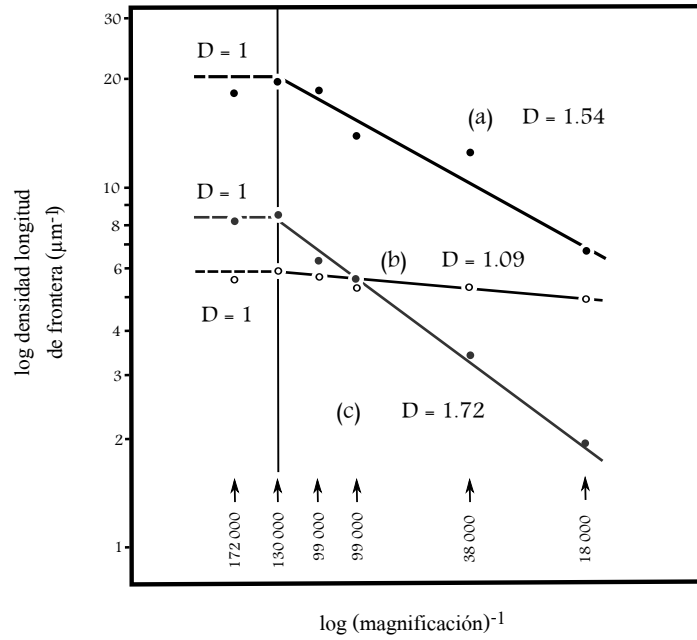


Figura 2.4: Frontera vs. superficie (Paumgartner y cols., 1981).

cualquier forma relacionada es localmente lineal. Por ejemplo, una curva cualquiera a través de magnificaciones es atraída hacia una línea recta. En otras palabras, esta es la definición informal de la línea tangente del punto P y de manera análoga una superficie genérica es atraída por medio de magnificaciones hacia un plano tangente al punto P.

Resumiendo, para que un objeto sea fractal debe:

- Ser demasiado irregular como para ser descrito por la geometría euclidiana.
- Poseer detalle a distintas escalas de observación.
- Ser autosimilar.
- Tener dimensión Hausdorff-Besicovitch estrictamente mayor que su dimensión topológica.
- Ser definido por un algoritmo simple y recurrente.

En términos generales, los fractales, tanto matemáticos como naturales, son figuras cuya rugosidad o fragmentación no se desvanece ni fluctúa [6] y permanece esencialmente sin cambios a medida que el grado de examinación se refina. Sin embargo, los avances han obligado a extender este concepto a figuras auto afines, en las cuales las reducciones son lineales, pero cuyos factores de reducción son distintos para cada dirección. Además, muchos fractales pueden extrapolarse hasta el infinito y pueden permanecer sin cambios cuando dicho proceso es revertido o la figura formada es examinada a escalas cada vez más pequeñas.

2.5.1. Método de Cálculo: *Box Counting Method*

Se debe ampliar el concepto de dimensión fractal [7] para *fractales no autosimilares* e, incluso, se debe contar con un método que permita calcular la dimensión en cualquier situación experimental.

Un ejemplo sencillo de un fractal no autosimilar se muestra en la figura 2.5. El algoritmo de generación consiste en comenzar con un cuadrado dividido en nueve partes iguales. Luego, se elige una parte aleatoriamente, se remueve de la figura para obtener el conjunto S_1 , se repite la operación para obtener S_2 y así sucesivamente. Este es un fractal que contiene estructuras cualitativamente semejantes a cada escala de reducción y, a pesar de su carácter aleatorio, seguramente obedece a una ley de serie de potencias.

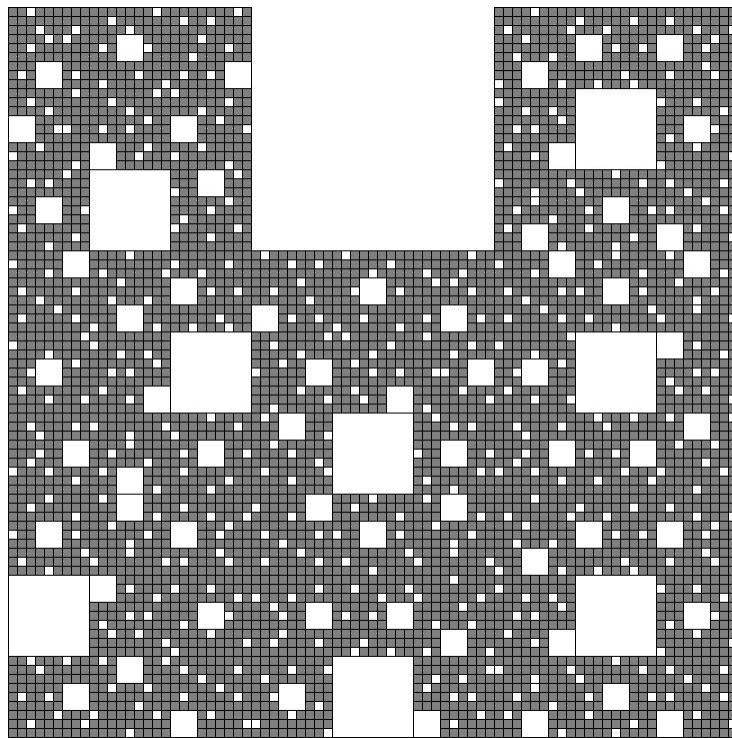


Figura 2.5: Fractal no autosimilar.

Existen distintos procedimientos para calcular la dimensión fractal, pero el más empleado es el *método de conteo de cajas*, el cual permite determinar la dimensión fractal de forma empírica y experimental. Básicamente este método se basa en mediciones de un objeto a diferentes escalas r , o magnificaciones M , pues efectivamente, las mediciones a cierta escala ignoran detalles de una menor escala.

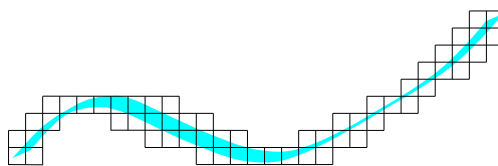


Figura 2.6: Método de conteo de cajas para una curva genérica.

En el *método de conteo de cajas*, si la medición se practica en el plano, el objeto es cubierto con cuadrados llamados cajas de tamaño r , mientras que se emplean cubos si el cuerpo es tridimensional. En la figura 2.6 se puede suponer que la curva tiene una longitud L . El número de cajas $N(r)$ está relacionado con el tamaño de caja empleado y depende de la unidad de escala r ; aquí $N(r) \propto (L/r)$. Si es una región con área A , como en la figura 2.8, entonces el número de cajas es $N(r) \propto (A / r^2)$. Para el caso de una ley de potencia es $N(r) \propto (L / r^D)$ y la dimensión fractal de caja está dada por:

$$D = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\ln N(r)}{\ln(1/r)} \quad (2.7)$$

siempre que exista un límite.

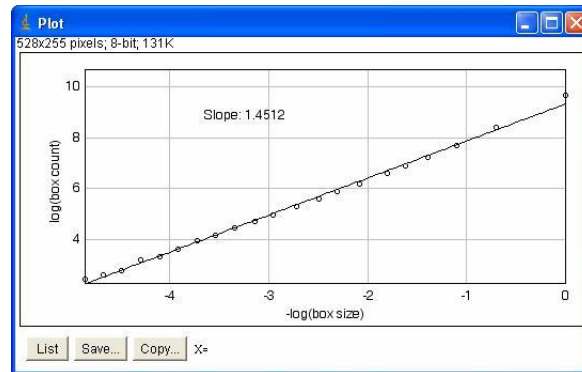


Figura 2.7: Log $N(r)$ vs. Log $(1/r)$: Dimensión Fractal.

Para cualquier objeto bidimensional, véase figura 2.8, se calcula la *dimensión de cajas* cubriéndolo con una red de cajas de una escala determinada r y contando las cajas que cubren el objeto $N(r)$. Luego, se disminuye progresivamente el tamaño de cajas y se traza la gráfica de $\ln N(r)$ contra $\ln 1/r$ para un rango de r que dé por resultado una línea recta, la cual servirá para determinar la pendiente y, por lo tanto, D (véase figura 2.7).

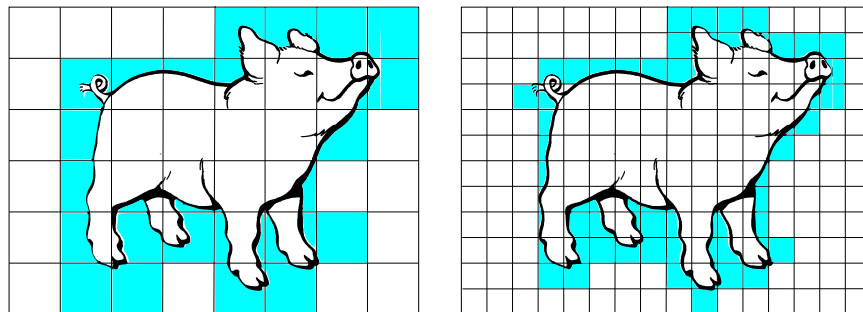


Figura 2.8: Método de Conteo de Cajas.

Aunque matemáticamente se obtienen resultados cuantitativos más exactos para la dimensión fractal, resulta difícil calcular experimentalmente la dimensión de cajas, pues es un problema encontrar el rango r donde el objeto es efectivamente fractal.

Referencias

- [1] Hansen Vagn Lundsgaard. Geometría eterna. *Kluwer Academic Publishers*, 2001.
- [2] Sir Thomas Little Heath. *The thirteen books of Euclid's Elements translated from the text of Heiberg with introduction and commentary*. University Press, Cambridge, New York, digital: <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=perseus:text:1999.01.0086> edition, 1908.
- [3] Felix E. Browder. *The mathematical heritage of Henri Poincaré*, volume 39. American Mathematical Society, Bloomington, Indiana, 1983.

- [4] Benoit Mandelbrot. Fractal geometry: what is it, and what does it do? *Proceedings of the Royal Society A*, 423:3–16, 1989.
- [5] Kristensen Simon Dodson M. Maurice. Hausdorff dimension and diophantine approximation. 2003.
- [6] Benoit Mandelbrot. *La Geometría Fractal de la Naturaleza*. TUSQUETS EDITORES, Barcelona, 1ra edition, 1997.
- [7] James D. Murray. Mathematical biology: An introduction. *Proceedings of the Royal Society A*, 423:3–16, 2002.

Capítulo 3

Fase Experimental

El presente capítulo es una descripción de la técnica empleada para la realización del experimento. La idea central consiste en realizar un estudio tomográfico con la capacidad de generar imágenes aptas para la aplicación del análisis de conteo de cajas. Para ello es necesario tener imágenes binarizadas, motivo por el cual se establecerá un valor de umbral (o *threshold* en inglés) que permita segmentar el tejido óseo del tejido circundante. Por tal motivo se realizará un estudio en una muestra de tejido óseo para determinar dicho valor. Dado que la tomografía es capaz de realizar mediciones de propiedades geométricas de gran precisión en las estructuras y órganos, la determinación del *threshold* se hará comparando el espesor de las paredes corticales de la imagen tomográfica con las de una imagen fotográfica recíproca de una sola muestra ósea.

Posteriormente se realizarán los estudios en pacientes, para obtener tomografías y valores de DMO, practicados al fémur izquierdo en todos los casos. La información obtenida de las tomografías será útil para determinar la dimensión fractal en los cortes que mejor describan cada caso, después promediarlos para obtener un valor de referencia y compararlos con la DMO correspondiente.

3.1. Obtención y Preparación de Muestra

Para la determinación del *threshold* se obtuvo un tercio proximal de fémur derecho de un varón de 17 años, que era portador de un tumor de rodilla muy agresivo, razón por la cual fue desarticulado a nivel de la cadera. La muestra biológica fue adquirida por medio del Laboratorio de Patología Clínica del Instituto Nacional de Rehabilitación e inmediatamente se congeló para su preservación a -70° C. En días posteriores, para su estudio, se colocó bajo agua corriente para que alcanzara la temperatura ambiente, se le practicó un corte y rectificado con cortador vertical de $(1/2)$ in para metal, obteniendo un plano oblicuo al eje diafisario. También se le realizó un corte y rectificado en un plano perpendicular al eje diafisario en el lado del tercio proximal.

3.2. Obtención de Imágenes Fotográficas

Las imágenes DSC03182 y DSC03177 se tomaron de la muestra biológica para la determinación del *threshold*. Se obtuvieron con una cámara fotográfica digital que fue colocada normal al plano rectificado de la muestra, con los siguientes parámetros: resolución de 72 [ppp], sistema de colores sRGB, velocidad ISO 200 y distancia focal de 15 [mm]. La posición de la cámara respecto a la muestra busca que las imágenes permitan apreciar el espesor de las paredes corticales, ya que una orientación oblicua llevaría a una mala percepción de las dimensiones reales de la pared cortical. Además la resolución y la velocidad de la imagen se consideraron

Cuadro 3.1: Valores de *threshold* para DSC03182.

Imagen	Threshold
IM40 (cuadrante I)	183
IM40 (cuadrante II)	164
IM40 (cuadrante III)	150
IM43 (cuadrante IV)	150
Promedio	161.75

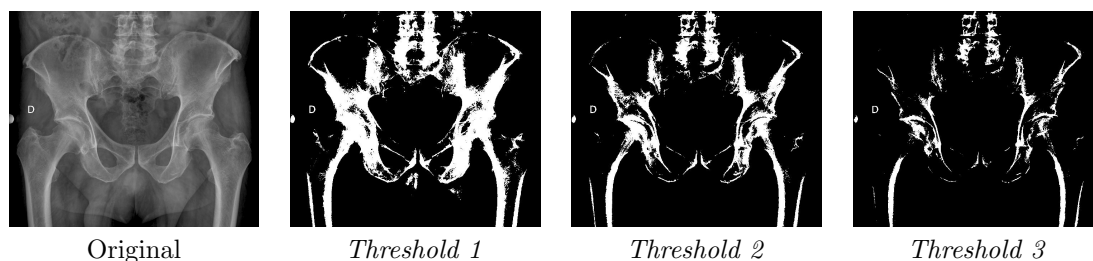
para lograr la mayor información posible de la muestra.

3.3. Estudio Tomográfico para la Determinación del *Threshold*

A la muestra biológica anteriormente descrita se le practicó un estudio tomográfico en el Servicio de Tomografía Computarizada. Se obtuvieron cortes tomográficos donde es posible observar las paredes corticales. Esto permitió comparar los espesores de las paredes corticales con las imágenes fotográficas obtenidas de la misma muestra biológica. Los parámetros con los que fue obtenido el estudio fueron especificados para lograr imágenes con la mayor cantidad de información y son los siguientes: Espesor de Corte 2.5 [mm], Diámetro de Reconstrucción 99 [mm], Tiempo de Exposición: 800 [mS], Corriente del Tubo de rayos X: 250, Exposición 12, Núcleo de Circunvolución: Hueso, Resolución: 5.172 [pixels per mm], Sin Threshold.

3.4. Determinación del Nivel de *Threshold*

Las imágenes digitales de la muestra rectificada fueron comparadas con los cortes del estudio tomográfico practicado a la misma muestra, con el fin de encontrar el nivel de *threshold*, respetando el siguiente criterio: el espesor de la cortical debe ser el mismo tanto para la imagen fotográfica como para el corte tomográfico, para lo cual se elegirá un valor de umbral o *threshold* óptimo. En la figura 3.1 es posible apreciar el impacto que provoca en una imagen la aplicación diferentes niveles de *threshold*.

**Figura 3.1:** Efectos de la Aplicación de distintos niveles de *threshold*.

La determinación del *threshold* se realizó con las imágenes fotográficas DSC0318, DSC03177 (véase figura 3.2) y cada uno de los cortes tomográficos, los resultados se pueden apreciar en los cuadros 3.1 y 3.2.

El valor obtenido para el *threshold* es de **148.21** y fue el resultado de efectuar el promedio de los valores en los cuadros 3.1 y 3.2

Cuadro 3.2: Valores de *threshold* para DSC03177.

Corte	Cuadrantes		
IM12	II, III	160	175
IM13	II, III	141	85
IM14	II, III	160	95
IM15	II, III	165	81
IM16	II, III	178	89
IM17	II, III	145	80
IM18	II, III	145	118
IM19	II, III	137	104
IM20	I, IV	161	111
IM21	I, IV	184	180
IM22	I, IV	130	159
IM23	I, IV	123	163
IM24	I, IV	142	161
IM25	I, IV	160	175
IM26	I, IV	168	168
	Promedio	153.27	129.6

3.5. Criterio de Inclusión de los Sujetos de Estudio

Los pacientes que participaron en el estudio fueron captados por el servicio de Densitometría Ósea, donde se encargan de realizar evaluaciones por DXA para determinar la DMO.

La determinación de la DMO constituye la principal herramienta para valorar la salud ósea considerando su contenido de calcio. Dependiendo de las características del paciente puede ser usada para establecer o confirmar el diagnóstico de osteoporosis, además, de servir para establecer el riesgo de fractura. En el caso que haya sido indicado un tratamiento antirresortivo, se practica para poder llevar un control de la pérdida ósea y la respuesta al tratamiento.

Los criterios que el servicio de Densitometría Ósea ocupa para indicar la densitometría a los pacientes son los siguientes:

- Ser mujer post menopáusica que no ingiere estrógeno.
- Tener antecedentes maternos o personales de tabaquismo así como de fractura de cadera.
- Ser mujer post menopáusica de más de 1.70 m de altura o pesar menos de 57 kg.
- Ser hombre con enfermedades asociadas a la pérdida ósea.
- Usar medicamentos que generen pérdida ósea, como corticoides, barbitúricos, medicamentos anticonvulsivos y drogas de reemplazo de la tiroides.
- Tener diabetes tipo 1, enfermedad hepática, renal o antecedentes familiares de osteoporosis.
- muestras de orina con colágeno excesivo, síntoma de un alto recambio óseo.
- Sufrir de alguna enfermedad en la tiroides o en la paratiroides.
- Haber experimentado una fractura después de un traumatismo leve.
- Radiografías que evidencian fractura vertebral u otros signos de osteoporosis.

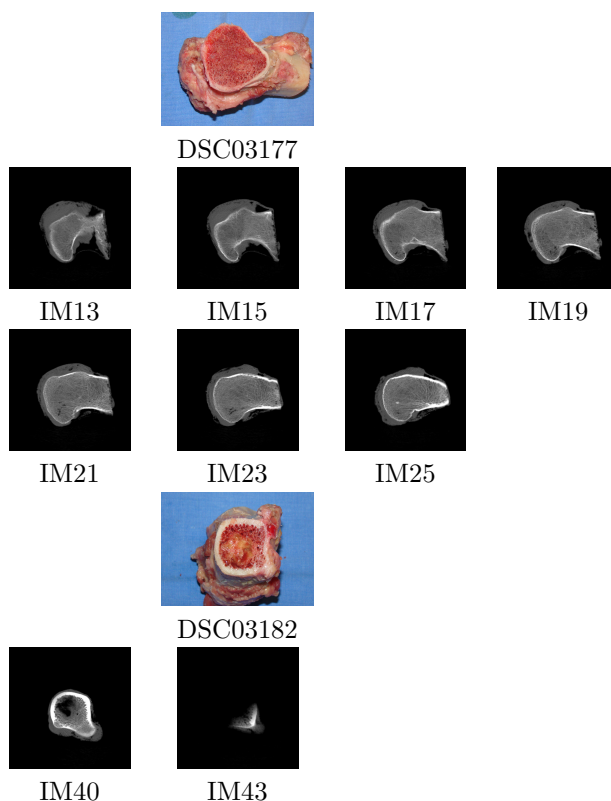


Figura 3.2: Imágenes empleadas para el análisis del *threshold*.

- Haber perdido más de 3 cm de altura.
- Tener dolor de espalda sin motivo.
- Resultados de DXA con valores límites.

Todos los participantes del estudio, cumplieron con los criterios mencionados y se evaluaron para determinar la DMO respectiva.

3.6. Estudio Densitométrico de los Sujetos de Estudio

Para la ejecución del estudio, el paciente necesita observar ciertas normas. El día anterior al estudio deberá alimentarse normalmente, suspendiendo la ingesta de calcio 24 horas antes del examen. El día del examen se le solicitará que se retire toda la ropa a excepción de la trusa o ropa interior equivalente, incluyendo cualquier pieza de joyería u objeto que pueda interferir con la imagen radiográfica. Antes de realizar el examen, el medico interrogará al paciente para saber si ha recibido medicina nuclear o se le ha inyectado algún medio de contraste en el último mes. Cualquier respuesta afirmativa será objeto de reprogramación de cita. El paciente se coloca en la mesa para realizar una proyección AP (antero posterior) de cadera: en decúbito supino, ambas piernas extendidas, sin rotación de la pelvis. La línea del eje longitudinal del muslo se alinea con el eje longitudinal de la mesa. Se abduce parcialmente la pierna opuesta. Toda la pierna en cuestión se rota internamente de 15 a 20 grados, para desplegar los trocánteres en la imagen radiológica. El rayo se centra a 6 o 5 cm. de la espina iliaca antero superior. La proyección radiográfica se muestra en la figura 3.3,

y se puede apreciar los dos tercios proximales del fémur, el trocánter mayor, incluida la articulación de la cadera.



Figura 3.3: Proyección AP Cadera Izquierda.

Se determina la DMO de los pacientes con un densitómetro central QDR-2000 (Hologic, Inc.), que analiza las regiones del cuello femoral, trocánter y la línea intertrocanterica para definir Área y CMO. Los resultados se expresan en DMO y se califican bajo dos puntajes: el *T-Score* y el *Z-Score*, valores que se expresan en desviaciones estándar, véase figura 3.4. El valor de *T-Score* es la línea horizontal de referencia determinada por la DMO de jóvenes del mismo sexo, de 20 a 39 años. Los valores de *Z-Score* es el área delimitada por curvas equidistantes y hace referencia a la DMO media de personas normales de la misma edad y sexo. Luego estos resultados son analizados por el médico adscrito para establecer el diagnóstico. Las regiones analizadas son evaluadas en la práctica clínica habitual debido a la cantidad de tejido trabecular presente, lo cual las hace altamente susceptibles al deterioro de la integridad ósea.

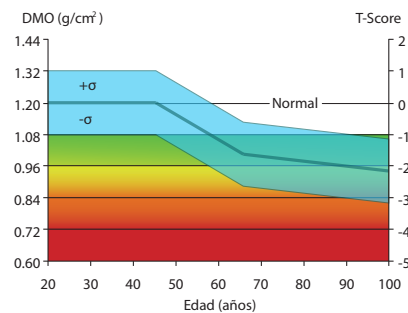


Figura 3.4: Gráfica de DMO vs. Edad, para *T-Score* y *Z-Score*.

3.7. Estudio Tomográfico de Sujetos

La obtención de cortes tomográficos se realizó en pacientes con ayuda del Servicio de Tomografía Computarizada, con un Tomógrafo Light Speed VCT (GE Medical Systems). El estudio tomográfico consiste de imágenes tomográficas de la zona anatómica que se desea estudiar y son tratadas para formar una imagen del interior del cuerpo que puede ser impresa en una placa radiográfica o manejada en archivos digitales. Es posible analizar cualquier región del cuerpo con la misma calidad. La preparación del paciente para la realización del estudio es sencilla, puesto que no se necesita ningún medio de contraste. Por lo que bastará con que se retiré todo objeto metálico para eliminar cualquier destello en la imagen. El paciente se debe colocar sobre la mesa del densitómetro de la siguiente manera: en decúbito supino, con ingreso caudal craneal, con el eje vertical y el transversal alineados a los ejes de la mesa, la respiración debe suspenderse durante la

exposición para evitar la distorsión de la imagen. La zona anatómica a explorar es la pelvis, realizando un barrido espiral con proyección bilateral de articulación coxofemoral. El estudio se realizó con los siguientes parámetros: tipo Original, Primaria, Axial, modalidad CT, escaneo Modo Helicoidal, Espesor de Corte 0.625 [mm], 100 [kVp], Diámetro de Recolección de Datos 500 [mm], Diámetro de Reconstrucción 125.000 [mm], Dirección de Rotación CW, Punto Focal 0.7, Núcleo de Circunvolución Hueso, Interpretación Fotométrica Monocromática de 16 [bits], Tamaño (filas por columnas) 512x512 [píxeles], Sin *Threshold*.

Las imágenes obtenidas son cortes paralelos al plano transversal, para obtener cortes perpendiculares al eje cérvico diafisario, es necesario realizar primero una reconstrucción coronal del fémur y posteriormente una reconstrucción perpendicular al eje cérvico diafisario, véase figura 3.5. Las imágenes se obtuvieron con los siguientes parámetros: Derivada, Secundaria, Reformateada, Promedio, Modalidad CT, Espesor de Corte 0.499 [mm], Núcleo de Circunvolución STANDARD, Interpretación Fotométrica Monocromática de 16 [bits], Tamaño (filas por columnas) 512x512 [píxeles], Sin *Threshold*, en formato DICOM. Se obtuvieron en promedio 70 cortes tomográficos que abarcan desde la región de la cabeza femoral hasta la región intertrocanterea.

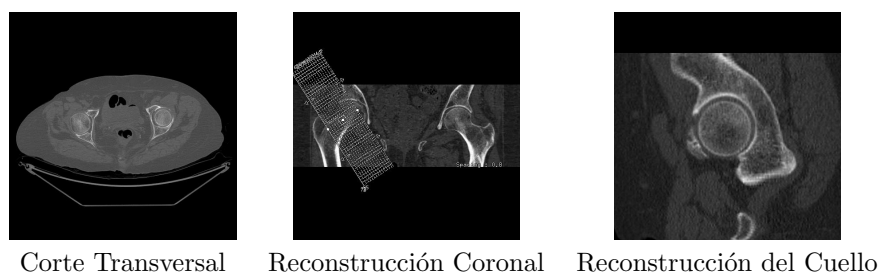


Figura 3.5: Secuencia de reconstrucción del estudio tomográfico.

Las imágenes resultantes serán empleadas en la determinación de la dimensión fractal por conteo de cajas.

3.8. Procesamiento Digital de Imágenes

Las imágenes en formato DICOM obtenidas con el tomógrafo fueron procesadas con ImageJ 1.40g (National Institutes of Health, Maryland USA), un programa de dominio público basado en JAVA para el manejo digital de imágenes. Cada corte tomográfico se convirtió de 16 [bits] a 8 [bits], para obtener imágenes en escala de grises con una profundidad de 256 tonos. El núcleo del análisis por conteo de cajas, emplea una compuerta lógica SI o *buffer*, operación que se limita a decidir si el objeto en la imagen ocupa una caja de la malla o no. Dado que la imagen está formada por una distribución de tonos es necesario indicar a partir de que tono se debe considerar o segmentar como parte del objeto, proceso al cual se le llama *threshold*. Se les aplicó el *threshold* de 148, previamente obtenido y se recortó una ROI de 200 píxeles aproximando el centro del canal medular del cuello del fémur, véase figura 3.6.

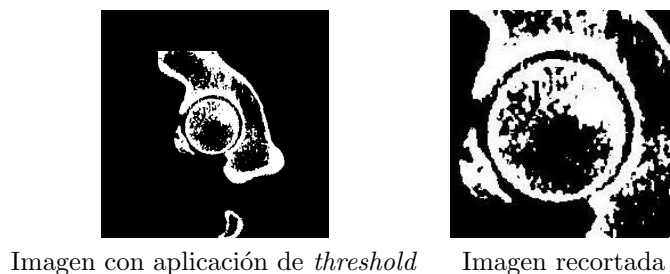


Figura 3.6: Procesamiento digital.

3.9. Análisis de Conteo de Cajas

La dimensión fractal fue determinada para los 40, 15 y 5 cortes tomográficos más cercanos al plano medio del cuello femoral de cada sujeto, mediante el método de conteo de cajas empleando un *Plug-In* para ImageJ 1.40g llamado Fractal Count 1.42 (by Wiig JB & Henden PC), utilizando los siguientes parámetros: Tamaño Inicial de Caja: automático, Tamaño Mínimo de Caja: 6, Factor de División: 1.2 y Número de Traslaciones: 5. Estos valores indican que la maya estará formada por cajas de tamaño inicial de caja igual a la mitad de la longitud menor de la imagen, la sucesión de tamaños de caja serán iguales al tamaño de caja anterior dividido por un factor de 1.2. Las traslaciones es la cantidad de veces que la caja será desplazada en los ejes X-Y al inicio del conteo para lograr un mejor ajuste del objeto a la caja. Equivale a la longitud de la caja entre el número de traslaciones. La información arrojada fue contenida en una matriz, para los casos de 40, 15 y 5 cortes se obtuvo promedio, y desviación estándar, para proceder a su posterior análisis.

Capítulo 4

Análisis de Resultados

En el presente capítulo se muestran los datos obtenidos en la fase experimental. El estudio realizado es un análisis de corte transversal practicado a 14 sujetos, tanto hombres como mujeres, de distintas edades, de raza hispanoamericana, de diversas complexiones, todos mayores a 45 años, que fueron referidos bajo la sospecha de presentar osteoporosis o con algún grado de la enfermedad, cumpliendo de esta forma con los criterios del servicio de Densitometría Ósea. Los datos más relevantes de los pacientes se pueden observar en el cuadro 4.1, así como su DMO y diagnóstico.

4.1. Presentación de Datos

El orden en el cual aparecen las evaluaciones en el cuadro 4.1 es el mismo en el que los sujetos ingresaron al servicio de Densitometría Ósea. Tanto el estudio densitométrico como el tomográfico fueron practicados en el fémur izquierdo de cada uno de los sujetos con la finalidad de reducir la probabilidad de variación en los datos finales y corroborar la correlación existente entre ambos estudios. Además, el sitio elegido se debe a que la fractura en fémur es más común que en columna, sitios cuyo análisis se realiza en la práctica clínica cotidiana y su complicación resulta en riesgos que comprometen la función y la vida.

Los resultados mostrados en el cuadro 4.1 son los valores determinados en cadera y se puede observar que de los 14 casos hay tres sujetos con diagnóstico de osteoporosis, existen 11 sujetos que se les diagnosticó osteopenia y no se presenta alguno en condición normal, debido a que todos fueron referidos bajo la sospecha de presentar osteoporosis. Existen dos casos de menopausia precoz, lo que sugiere la existencia de una menopausia quirúrgica. Se puede también observar un caso en el que aun no se le ha presentado la menopausia. Un caso más es el de un sujeto de sexo masculino, el cual fue referido al servicio debido a presentar osteoporosis derivada por una enfermedad de la tiroides, por este motivo no se indica edad de menopausia.

Tras la aplicación del examen densitométrico, se realizó consecutivamente el estudio tomográfico a cada sujeto. Dado que se trata de un mal degenerativo, se hizo énfasis en evitar que existiera cualquier diferencia de tiempo entre ambos estudios que pudiera afectar el resultado final. Los datos obtenidos en la determinación de la DMO y las tomografías se analizarán comparando las diferentes variables con la dimensión fractal y por otro lado se hará un análisis estadístico de los mismos datos con el fin de comparar ambas vertientes.

Cuadro 4.1: Datos de los pacientes relevantes para la determinación de la DMO.

Sujeto	Edad	Género	Peso	Estatura	Menopausia	DMO	Diagnóstico
1	66	Mujer	57 kg.	143 cm.	44	0.515	Osteoporosis
2	75	Hombre	96 kg.	162 cm.	n/a	0.758	Osteopenia
3	73	Mujer	57 kg.	153 cm.	48	0.606	Osteopenia
4	55	Mujer	51 kg.	151 cm.	30	0.582	Osteoporosis
5	74	Mujer	85 kg.	154 cm.	32	0.657	Osteopenia
6	76	Mujer	58 kg.	140 cm.	45	0.544	Osteoporosis
7	69	Mujer	51 kg.	148 cm.	47	0.588	Osteopenia
8	62	Mujer	63 kg.	152 cm.	47	0.639	Osteopenia
9	51	Mujer	88 kg.	154 cm.	49	0.749	Osteopenia
10	45	Mujer	46 kg.	149 cm.	-	0.666	Osteopenia
11	74	Mujer	68 kg.	150 cm.	45	0.672	Osteopenia
12	62	Mujer	60 kg.	142 cm.	45	0.705	Osteopenia
13	56	Mujer	53 kg.	142 cm.	45	0.621	Osteopenia
14	49	Mujer	45 kg.	150 cm.	49	0.647	Osteopenia

Cuadro 4.2: *Dimensión fractal* y desviación estándar determinadas para 40 cortes.

Sujeto	Dimensión	Desviación Estándar
1	1.4224	0.0661
2	1.5507	0.0517
3	1.4964	0.0819
4	1.4479	0.1061
5	1.3914	0.0740
6	1.4297	0.0626
7	1.3203	0.1064
8	1.5744	0.0351
9	1.5113	0.0591
10	1.4139	0.1013
11	1.4402	0.1134
12	1.4809	0.1012
13	1.5454	0.0915
14	1.3338	0.0775

4.2. Análisis por Dimensión Fractal

Se eligieron los 40 cortes más próximos a la región central del cuello cérico diafisario de cada estudio tomográfico para incluir en la medición la mayor cantidad de información posible. Cada corte tiene un espesor de 0.7 mm, esto significa que el análisis se está realizando en un espacio con una longitud de 28 mm, el necesario para incluir toda la región del cuello cérico diafisario, véase la figura 4.1. Se determinó la dimensión fractal de cada corte mediante el conteo de cajas y se promedió el valor de los cortes considerados. De esta forma es posible tener un valor numérico que permita comparar con la DMO.

Los resultados del conteo de cajas realizado con 40 cortes tomográficos se pueden ver en el cuadro 4.2.

Tras realizar el primer análisis, es posible advertir que los cortes ocupados para determinar la dimensión fractal se encuentran invadiendo una zona donde se hayan estructuras pertenecientes al acetábulo y los trocánteres. La presencia de esta información en los cortes tiene un alto impacto en el resultado al momento de determinar la dimensión fractal, pues el conteo de cajas está considerando tales estructuras como si

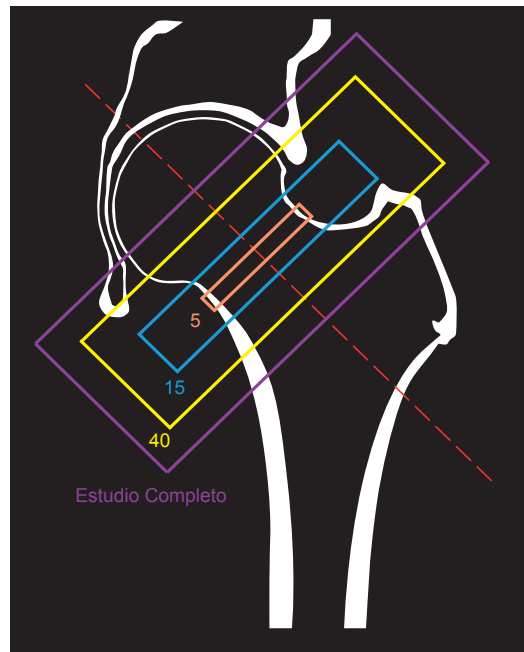


Figura 4.1: Ubicación de los cortes tomográficos.

fueran parte del objeto analizado. Para corregir este inconveniente se procederá a eliminar los cortes que se encuentran en la parte más lejana al centro del cuello cérico diafisario, véase la figura 4.1. Observando los estudios de todos los sujetos, se tomó la decisión de ocupar los 15 cortes más próximos a la región del cuello cérico diafisario. Los cortes ocupan un espacio con una longitud de 10.5 mm, suficiente para abarcar la mayor parte de cuello sin invadir estructuras adyacentes.

En el cuadro 4.3 se muestran los resultados obtenidos al determinar la dimensión fractal de cada sujeto considerando 15 cortes tomográficos próximos a la región del cuello cérico diafisario. Al comparar los valores de la dimensión fractal entre estudios con 40 y 15 cortes se hace evidente una variación entre ambos estudios debido a la exclusión de las estructuras adyacentes.

Se determinó la desviación estándar que presentan los valores de las dimensiones fractales de cada estudio, los valores se pueden apreciar en los cuadros 4.2 y 4.3. Para tener una referencia de cómo afecta la cantidad de cortes se repitió el conteo de cajas con 5 cortes, además de obtener su desviación estándar. Las estructuras observadas serán pertenecientes únicamente a la región del cuello cérico diafisario, véase la figura 4.1. Los resultados obtenidos de determinar la dimensión fractal con 5 cortes, así como sus respectivas desviaciones estándar se pueden observar en el cuadro 4.4.

En la figura 4.2 se pueden observar las gráficas de los análisis de dimensión fractal *vs.* DMO obtenida con 5, 15 y 45 cortes.

También se realizaron distintas comparaciones con distintos datos relativos a la determinación de la DMO, para buscar si existe alguna relación con cualquiera de estos factores. Además se realizó un ajuste lineal para conocer la tendencia de las variables y un ajuste polinomial de segundo grado para ver si hay un mejor ajuste de los datos con la curva.

En la figura 4.3 se muestra la gráfica de la dimensión fractal contra los años de haber ocurrido la menopausia. En la tabla 4.5 se pueden apreciar los valores correspondientes a las ecuaciones del ajuste lineal y polinomial.

La figura 4.4 muestra la gráfica de la dimensión fractal contra las edades de cada sujeto. En la tabla 4.6

Cuadro 4.3: *Dimensión fractal* y desviación estándar determinadas para 15 cortes.

Sujeto	Dimensión	Desviación Estándar
1	1.4071	0.0677
2	1.5304	0.0440
3	1.5294	0.0707
4	1.3524	0.0759
5	1.4348	0.0241
6	1.4309	0.0773
7	1.2266	0.0328
8	1.5939	0.0272
9	1.5533	0.0527
10	1.3274	0.0941
11	1.3540	0.0926
12	1.4215	0.0654
13	1.5182	0.0947
14	1.2973	0.0897

Cuadro 4.4: *Dimensión fractal* y desviación estándar determinadas para 5 cortes.

Sujeto	Dimensión	Desviación Estándar
1	1.4462	0.0586
2	1.5111	0.0359
3	1.4980	0.0160
4	1.2849	0.0508
5	1.4350	0.0065
6	1.4379	0.0109
7	1.2049	0.0077
8	1.6030	0.0354
9	1.5845	0.0362
10	1.3679	0.0980
11	1.3353	0.0818
12	1.4523	0.0429
13	1.5656	0.0629
14	1.3229	0.1354

Cuadro 4.5: Valores de las ecuaciones de ajuste para curvas en gráfica de dimensión fractal *vs.* edad de menopausia.

Ajuste lineal		
Variable	Valor	Error Estándar
Abcisa	1.50934	0.06527
Pendiente	-0.00263	0.00244
Ajuste polinomial		
Variable	Valor	Error Estándar
Constante	1.5556	0.08974
Coef. 1	-0.00907	0.00874
Coef. 2	1.39588E-4	1.81776E-4

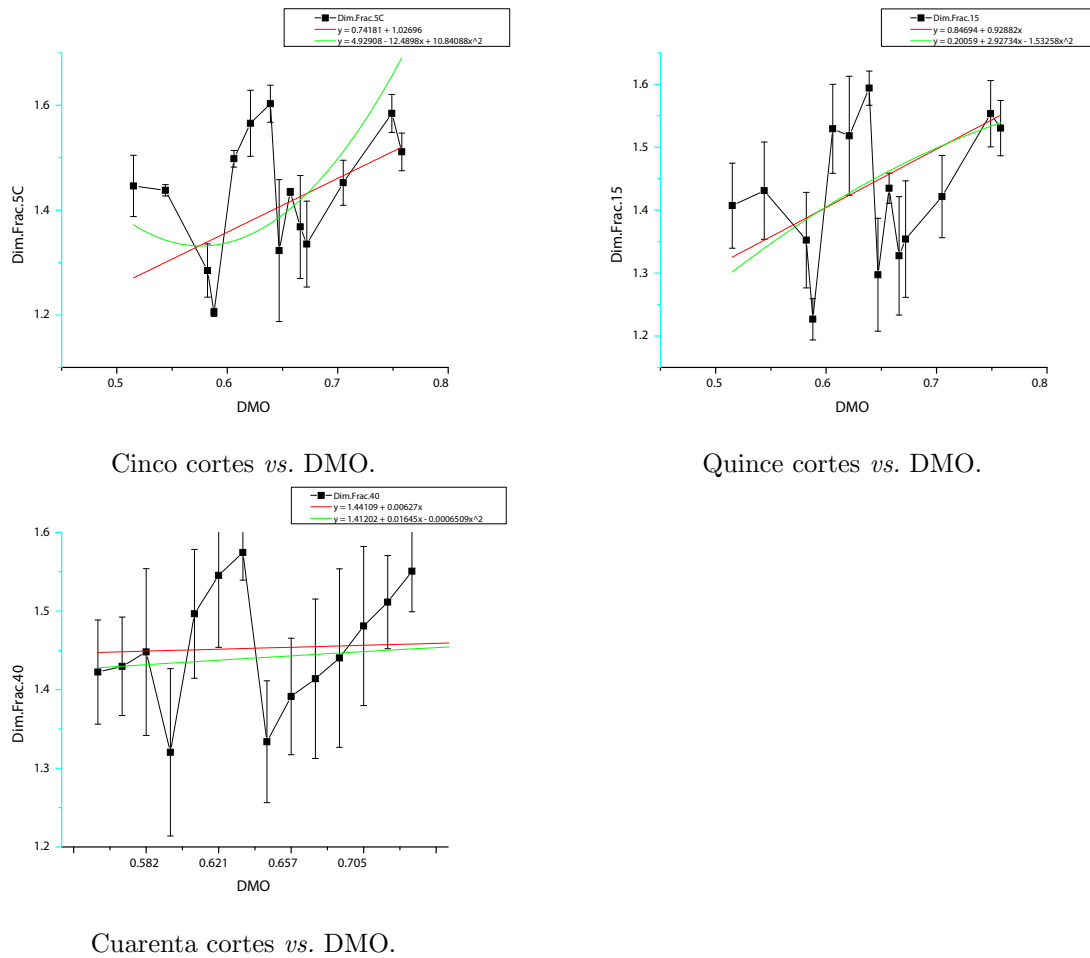


Figura 4.2: Comparación de análisis de dimensión fractal con 5, 15 y 40 cortes *vs.* DMO.

se muestran los valores de las ecuaciones de ajuste lineal y polinomial.

Se muestra la gráfica de la dimensión fractal y la estatura de cada sujeto en la figura 4.5. En la tabla 4.7 están mostrados los valores de las curvas de ajuste.

En la figura 4.6 se pueden observar los valores de dimensión fractal y peso de cada sujeto.

4.3. Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se consideraron los valores de la dimensión fractal con 15 cortes, ya que excluían la mayor cantidad de información errónea, además mostraron tener desviaciones estándar visiblemente menores a los análisis realizados con 40 cortes, pero contienen una mayor cantidad de información que los análisis realizados con 5 cortes.

El análisis se realizó empleando el programa Origin Pro 8 SRO (OriginLab Corporation, Northampton MA, EEUU). Las colecciones de valores obtenidos para la dimensión fractal con 15 cortes (véase cuadro 4.3) y los de DMO (véase cuadro 4.1) fueron analizados mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov para determinar la bondad de ajuste y saber si se deben emplear pruebas paramétricas o no paramétricas.

Cuadro 4.6: Valores de las ecuaciones de ajuste para la gráfica de dimensión fractal *vs.* edad.

Ajuste lineal		
Variable	Valor	Error Estándar
Abcisa	1.61553	0.28581
Pendiente	-0.00251	0.00424
Ajuste polinomial		
Variable	Valor	Error Estándar
Constante	0.78176	2.08534
Coef. 1	0.0243	0.06652
Coef. 2	-2.11372E-4	5.23295E-4

Cuadro 4.7: Valores de las ecuaciones de ajuste para la gráfica de dimensión fractal *vs.* estatura.

Ajuste lineal		
Variable	Valor	Error Estándar
Abcisa	-0.05307	0.98232
Pendiente	0.0099	0.00648
Ajuste polinomial		
Variable	Valor	Error Estándar
Constante	5.89512	19.35819
Coef. 1	-0.0689	0.25616
Coef. 2	2.60662E-4	8.417132E-4

Cuadro 4.8: Valores de las ecuaciones de ajuste de la gráfica de dimensión fractal *vs.* peso.

Ajuste lineal		
Variable	Valor	Error Estándar
Abcisa	1.23215	0.14191
Pendiente	0.00309	0.00199
Ajuste polinomial		
Variable	Valor	Error Estándar
Constante	-0.28377	0.78049
Coef. 1	0.0479	0.02283
Coef. 2	-3.14367E-4	1.59683E-4

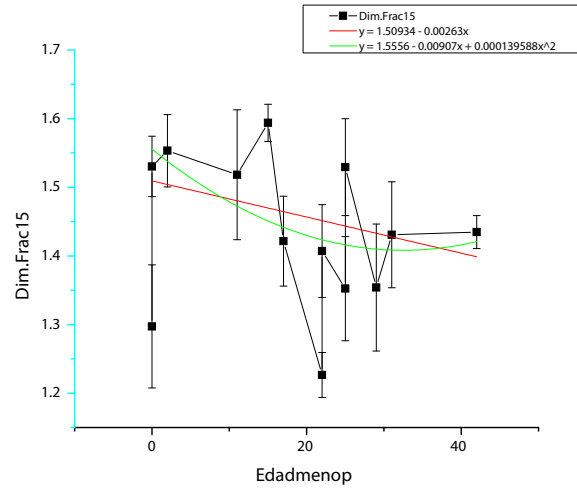


Figura 4.3: Dimensión fractal *vs.* edad de menopausia.

Se obtuvieron los siguientes resultados: para la dimensión fractal el valor fue de Prob = 0.9009, y para la DMO el valor obtenido fue de y Prob = 1. Esta prueba verifica el ajuste de nuestros datos a una distribución normal, dado que en ambos casos el valor $P \simeq 1$. Podemos afirmar que ambas colecciones de valores presentan una distribución normal. Para ambos casos el nivel de significancia fue de $p > 0.05$, por lo que pueden considerarse estadísticamente significativos y los resultados se aproximan con una buena probabilidad a la curva teórica.

Por tal motivo se le dará un tratamiento a los datos con pruebas paramétricas. Se realizaron pruebas *t de Student* y se encontró que los valores para la dimensión fractal con 15 cortes tenían valores estadísticamente diferentes ($p = 3.47 \text{ E-}16$). De igual forma ocurrió para DMO ($p = 4.42 \text{ E-}14$). Con lo anterior se determina que la probabilidad que tienen los análisis de diferenciar a los sujetos es parecida en ambos grupos y los resultados no son consecuencia de una pre-selección inducida.

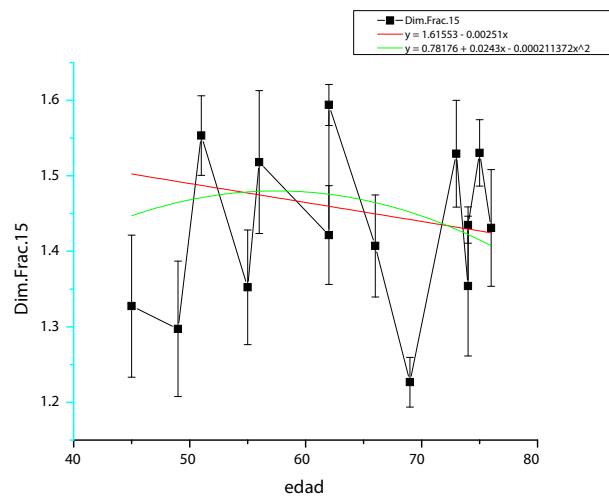


Figura 4.4: Dimensión fractal *vs.* edad.

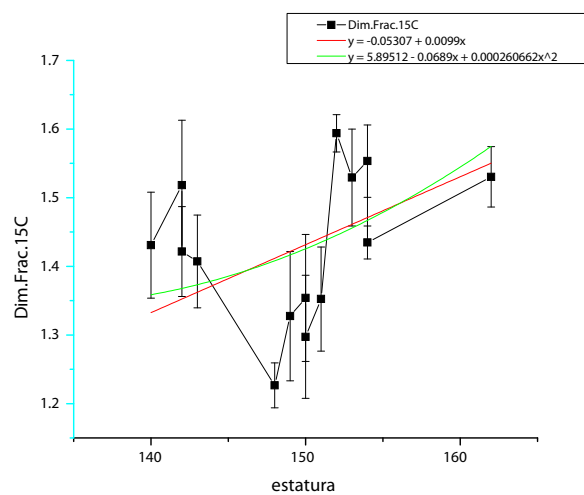


Figura 4.5: Dimensión fractal *vs.* estatura.

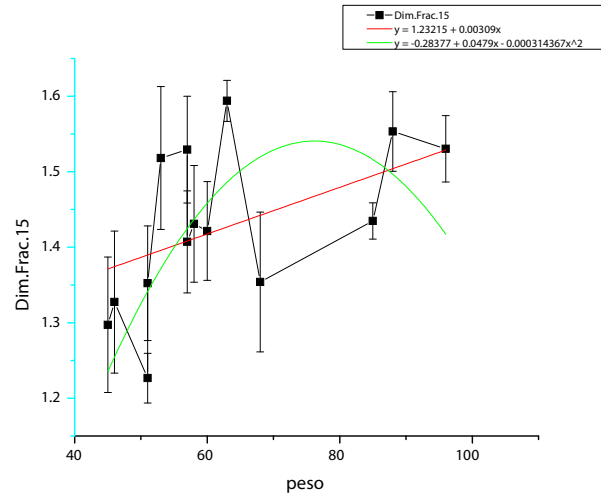


Figura 4.6: Dimensión fractal *vs.* peso.

Capítulo 5

Conclusiones

La valoración para el diagnóstico de la osteoporosis, su evolución, así como la estimación del riesgo de fractura han quedado subordinados a la determinación del valor de la DMO, a pesar de la poca información que se obtiene de ella. En consecuencia, y al no haber una referencia práctica distinta a la DMO, hasta el momento no es posible realizar una correcta separación de los individuos osteoporóticos de los individuos sanos. La DMO, es simplemente un promedio matemático que mide ciertas variables y a la vez ignora diversos factores.

Más aún, la cantidad ósea se ha sobrevaluado al punto de ser considerada como el factor más determinante tanto de la enfermedad como de las características mecánicas del hueso, sin considerar otros cambios presentes en el tejido óseo. Se debe cambiar la perspectiva y no sólo caracterizar el tejido óseo de una manera cuantitativa, si no de forma cualitativa abriendo el paso a la búsqueda de nuevos métodos de evaluación para conocer mejor la evolución del tejido óseo.

La tecnología y los avances técnicos han permitido el desarrollo de nuevas aplicaciones y que permiten la valoración *in vivo* con resoluciones cada vez mayores con menores riesgos y costos para los pacientes.

Para esta tesis, se debe recalcar que no se busca poner énfasis en la cantidad de hueso, si no la calidad del mismo. Entonces, la DMO debe ocupar un lugar secundario y claro, al buscar determinar un factor cualitativo es importante buscar otros medios de valoración.

En base a los resultados obtenidos con el presente estudio se puede llegar a la conclusión de que el tejido óseo trabecular realmente tiene un comportamiento fractal no autosemejante, además de que es factible obtener mayor información sobre la integridad del tejido óseo de personas que están experimentando un deterioro debido a la osteoporosis, a través de la aplicación del análisis fractal. Este primer acercamiento indica que los alcances técnicos actuales permiten determinar la dimensión fractal del tejido óseo dentro de los límites en que se comporta de manera efectivamente fractal.

La determinación de la dimensión fractal indicó la existencia de diferencias entre todos los sujetos como lo muestran los análisis estadísticos. La dimensión fractal muestra tener un comportamiento muy consistente para todos los casos de estudio. Cuando existe una menor integridad del tejido trabecular, se puede notar que el valor del análisis de conteo de cajas es menor, pero de forma inversa, al existir mayor tejido trabecular, este valor tiende a crecer.

De modo semejante, cuando se compara con la DMO, la dimensión fractal tiende a ocupar valores con una tendencia semejante, sin embargo existen sujetos discrepantes, lo cual revelan la existencia de datos ignorados por la DMO.

En particular se sabe que hay una relación de la osteoporosis con el peso y la edad.

Al existir sobrepeso hay una mayor aplicación de cargas dinámicas en el cuerpo, capaces de alterar el ordenamiento de la estructura trabecular, y en consecuencia protege de la osteoporosis. Se puede notar que a mayor peso la dimensión fractal se ve aumentada.

Por otro lado, se observa que también hay un impacto debido a la edad, pues al aumentar la edad, la dimensión fractal se ve reducida. Al aumentar la edad, la integridad del tejido trabecular tiende a reducirse. Lo anterior pone de manifiesto que la integridad del tejido óseo, sensible a factores como la edad y el peso, puede ser evaluado a través de la dimensión fractal.

Capítulo 6

Trabajo Futuro

El trabajo desarrollado para la elaboración de la presente tesis pretende sentar las bases para la creación de una nueva técnica que permita a los médicos evaluar y un diagnosticar de forma más precisa la osteoporosis. Por ello, aún es necesario conocer más a fondo la forma en la cual se comportan los modelos naturales y, aprovechando el potencial de las computadoras, sea posible emplear técnicas cada vez más creativas y sofisticadas.

En el transcurso de la investigación realizada se revelaron distintas dudas que sugieren ampliar técnicas o incluso indican que es posible apoyar otras disciplinas con el uso de la geometría fractal. Una de ellas es desarrollar un algoritmo matemático fractal que simule el patrón geométrico del tejido trabecular y cortical que, además, tenga la capacidad de reaccionar y reorganizar la estructura en respuesta a las cargas mecánicas aplicadas al modelo. Así mismo, que permita simular la respuesta del tejido trabecular a los tratamientos con hormonas. El algoritmo de generación podrá ser útil en la creación de modelos de elemento finito más precisos y poder realizar simulaciones más realistas bajo distintas condiciones del tejido óseo, para diversos fines.

El conocimiento más profundo de la dimensión fractal del tejido trabecular osteoporótico y sano, será de utilidad para estandarizar la prueba y desarrollar un programa informático con la capacidad de analizar correctamente las imágenes obtenidas mediante la absorciometría dual de rayos X.

A su vez, profundizar en éste tema será de utilidad para poder conocer la dimensión fractal de reconstrucciones del volumen óseo mediante la aplicación del método de conteo de cubos.

La microindentación de tejido trabecular de cadáver permitirá conocer más a fondo la correlación que existe entre la dimensión fractal y la densidad mineral ósea.

Con la implementación del análisis de imágenes mediante la dimensión fractal y su proliferación como método de evaluación a nivel clínico permitirá recopilar datos para la creación de curvas de normalidad de densidad mineral ósea de la población mexicana.

Apéndice A

Técnicas

A.1. Ejemplo de Fractal y su Generación

La curva von Koch no es diferenciable en ninguno de sus puntos y es generada por medio de iteraciones como se puede apreciar en la figura A.1, comenzando con una línea L_0 , a la que será reemplazado el tercio central con dos segmentos de la misma longitud para obtener L_1 como en la figura A.1. Luego se repite la misma operación para cada segmento de L_1 para obtener L_2 , L_3 , y así sucesivamente. La curva límite L_n si $n \Rightarrow \infty$ es el fractal conocido como la curva de von Koch y posee ciertas propiedades interesantes. Siendo $s_0, s_1, \dots$ las longitudes de $L_0, L_1, \dots$ podemos ver que $s_1 = (4/3)s_0$, $s_2 = (4/3)^2 s_0$, $\dots$, $s_n = (4/3)^n s_0$, $\dots$. Es decir, la longitud de cada L aumenta a cada iteración y cada longitud $s_n \Rightarrow \infty$ siempre que $n \Rightarrow \infty$, por lo que la curva límite tiene longitud infinita y existe una distancia infinita entre dos puntos cualquiera de la curva. Pero, desde un punto de vista práctico, tal límite no se puede obtener, sin embargo, lo relevante del asunto es que la longitud de las curvas depende en la escala a la que somos capaces de medirlas.

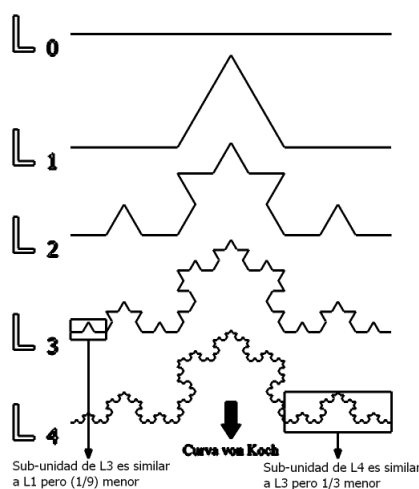


Figura A.1: Construcción de la curva de von Koch

A.2. Análisis Benoit Vs. Fractal Count

Se comenzó el análisis fractal de las imágenes con el software *Benoit 1.3* de SCION Corp. con los siguientes parámetros:

Threshold level 127

Largest box Size: 128 pixels

Min. Box Size: 1 pixel

Decrease coefficient: 1.2

Se muestran las capturas de la pantallas

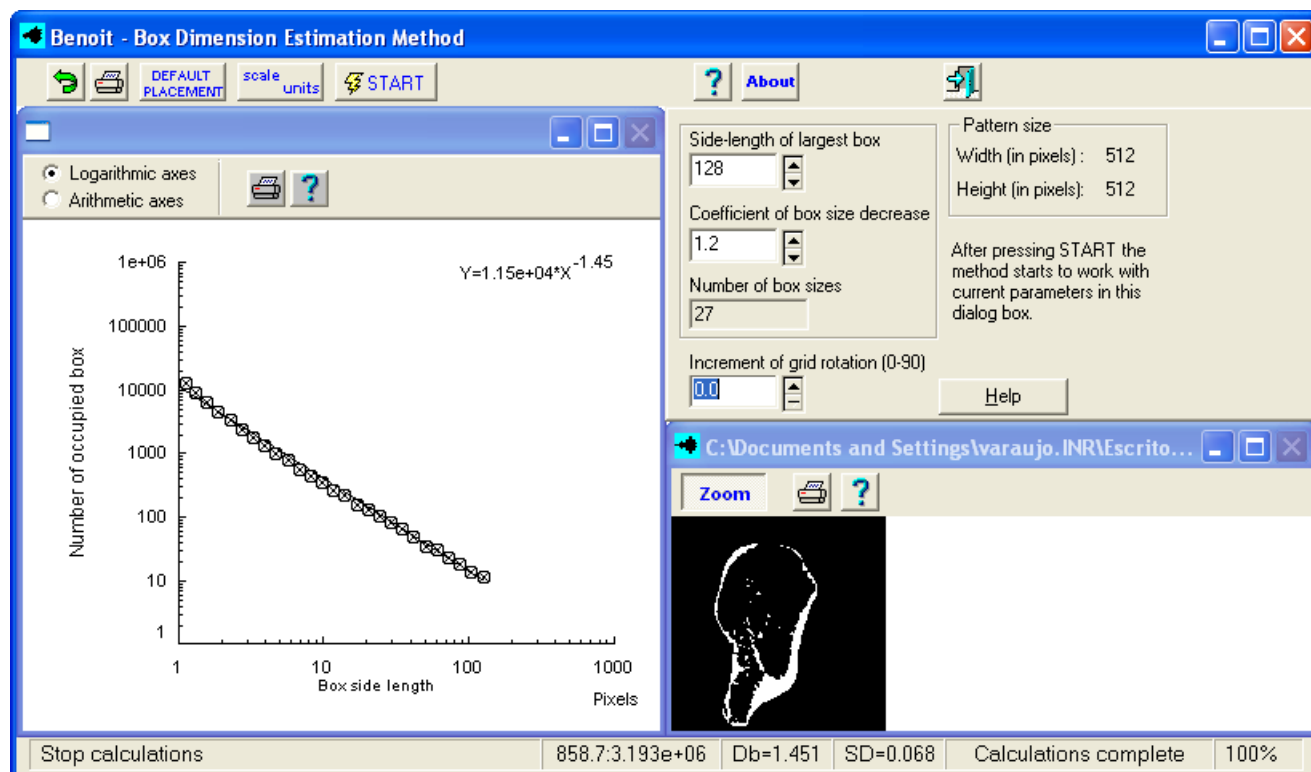


Figura A.2: Captura de pantalla de Benoit

El análisis fue también realizado en ImageJ 1.43u del National Institute of Health, un software para el tratamiento digital de imágenes basado en Java, el cual arrojó los siguientes datos:

Tamaños de Cajas: 128, 106, 88, 73, 60, 50, 41, 34, 28, 23, 19, 15, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1.

El Conteo de Cajas (respectivamente): 12, 14, 17, 25, 29, 39, 54, 65, 88, 116, 147, 203, 278, 363, 485, 749, 1002, 1402, 2253, 4549, 16116.

Time used: 1.375seconds

Used 21 different box sizes, from 128 to 1

with a reduction rate of 1.2 and 1 translations of each box.

IM12.tif: Dimension estimate: 1.4512: Settings: 128:1:1.2:1 Thres: [12.0, 14.0, 17.0, 25.0, 29.0, 39.0, 54.0, 65.0, 88.0, 116.0, 147.0, 203.0, 278.0, 363.0, 485.0, 749.0, 1002.0, 1402.0, 2253.0, 4549.0, 16116.0]

Origin

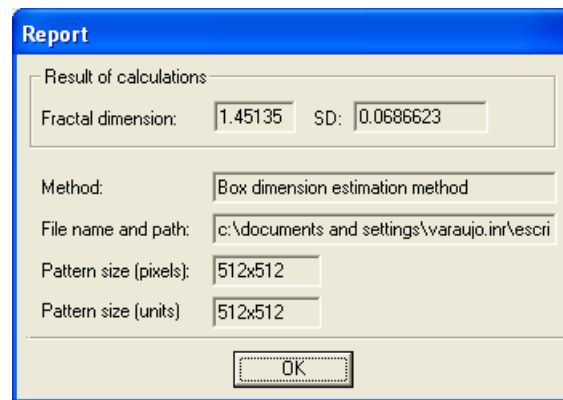


Figura A.3: Captura de pantalla de Reporte

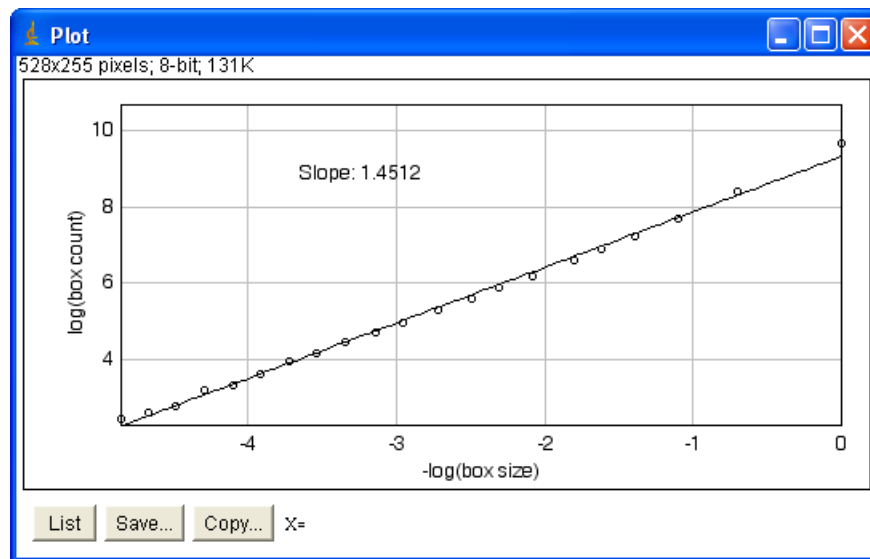


Figura A.4: Captura de pantalla Plot de Fractal Count en ImageJ

[20/3/2009 12:02 /Graph1 (2454910)]

Linear Regression for Data1_C:

$$Y = A + B * X$$

Parameter	Value	Error
A	9.33203	0.06061
B	1.45115	0.01944

A	9.33203	0.06061
B	1.45115	0.01944

R	SD	N	P
0.9983	0.11963	21	<0.0001

Presentación de resultados Al analizar la imagen IM12.bmp con Benoit 1.2 se obtiene una Desviación Estándar de 0.0686623 equivalente al 4.7309 % de la Dimensión Fractal (1.45135). Al analizar la imagen IM12.tif con Fractal Count 1.42 de ImageJ se obtiene una Dimensión Fractal de 1.4512, los datos obtenidos (conteo de cajas y tamaño de cajas) se emplean para obtener la gráfica del log natural en Origin vers. 7.0 de Originlab, un software para el análisis estadístico de datos, y la Dimensión Fractal calculada es de 1.45115, la Desviación Estándar obtenida es 0.11963 lo que equivale al 8.2438 % de la Dimensión Fractal.

Conclusiones En ambos casos la Dimensión Fractal obtenida es muy semejante, sólo hay una diferencia de 0.0001 lo que, en mi opinión, es simplemente un error de decimales. Y ocurre lo mismo en la Desviación Estandar, la diferencia dada es entre 4 % (para Benoit 1.2) y 8 % (para Fractal Count).

A.3. Evaluación de Análisis de Imágenes con ImageJ

IMAGEJ: programa para procesamiento de imágenes y análisis en Java Percolación: transición de un estado a otro estado, en este caso, la transición de un color a otro.

Imagen binaria: imagen digital con dos posibles valores para cada píxel.

Plugin para calculo de Dimensión Fractal en ImageJ: Fractal Count versión 1.42, estima la dimensión fractal para imágenes binarias en 2D y 3D usando el método de conteo de cajas.

Verbose: despliega el estado del análisis en curso.

Cálculo de dimensión Fractal: se calcula la dimensión fractal (DF) de un objeto representado en una imagen o superficie a partir del tamaño máximo de caja. Para una curva 2D dada, la dimensión esta dada por la dimensión Hausdorff-Besicovitch $1 \leq D \leq 2$. El cálculo de la DF necesita una imagen en escala de grises de 8bits o binarizada.

Conteo de Cajas: Para estimar la DF de los puntos de un conjunto F se construye una tabla de de dos columnas: longitud del lado de la caja y número de cajas que contienen los puntos de F. Se cuentan las cajas ocupadas y para el refinamiento de las cajas se logra mediante la relación de *Ladomax / factor de división*. Resultados: se grafica el logaritmo del tamaño de caja vs. el logaritmo de número de cajas, donde la pendiente de la tendencia es la dimensión fractal que se obtiene mediante una regresión lineal. Para fractales del mundo físico, el concepto de tendencia al límite carece de sentido.

Para usar estimar la DF con ImageJ:

1. **File / Open**, se elige la imagen.
2. **Image / Type / 8-bit**, se reduce la profundidad de la imagen a 8 bits.
3. **Process / Binary / Make Binary**, para simplificar el análisis de la imagen se puede binarizar.
4. **Plugins / FractalCount**.

Automatic start box size: El tamaño máximo de caja se elige automáticamente: el valor predeterminado establece que deben haber 4 divisiones por lado menor de la ventana. El tamaño máximo de caja para este caso es de 128 píxeles.

Box division factor: El algoritmo realiza iteraciones comenzando con la caja de mayor tamaño reduciendo el tamaño hasta alcanzar el tamaño menor, la reducción se hace tomando un factor de división de 1.2 truncando los decimales, los tamaños de caja empleados fueron 128, 106, 88, 73, 60, 50, 41, 34, 28, 23, 19, 15, 12, 10, 8 y 6. El origen del conteo esta en (X, Y)= 0, 0. Por lo general los valores predeterminados de cajas resultan efectivos para poder estimar la DF, pero en ocasiones no lo son, por lo que se debe analizar la gráfica y la conducta de esta al obtener la DF.

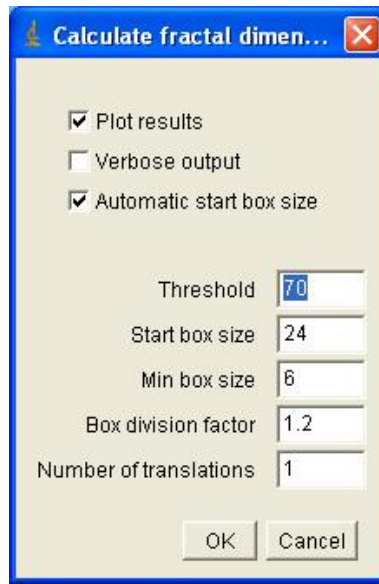


Figura A.5: Captura de pantalla inicial de Fractal Count en ImageJ

Cuando el tamaño de la caja es más grande que el objeto medido, se formará una meseta en la parte baja de la gráfica, pues una sola caja tenderá a cubrir todo el objeto y al contrario, cuando las cajas son demasiado pequeñas, cubrirán todos los píxeles dando como resultado el valor de la DF del área, $D = 2$. La región óptima para estimar la DF es en el tercio central del gráfico. Threshold: El “umbral” o Threshold mide la sensibilidad para la elección del nivel en la percolación de los píxeles. En este proceso, cada píxel en una imagen es definido como “objeto” si su valor es mayor al de un umbral (suponiendo que el objeto sea más brillante que el fondo) y definido como “fondo” si es menor (denominado como “umbral superior”). Otras variantes pueden ser “umbral inferior”, “umbral interno” si el valor se encuentra entre dos umbrales y “umbral externo” si el valor se encuentra fuera de estos. Un píxel objeto recibe un valor de 1 mientras que un píxel fondo tiene un valor de 0. Finalmente una imagen binaria es creada coloreando cada píxel con blanco o negro, según la etiqueta del mismo. En este caso usamos Umbral Superior.

Resultados para la imagen IM21.tif binarizada usando el parámetro “Threshold” a intervalos de 1, 10, 20, ..., 90, 100, 110, 150, 200, 300, 250, 260, 255 y 256 respectivamente.

```
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: NaN: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
```

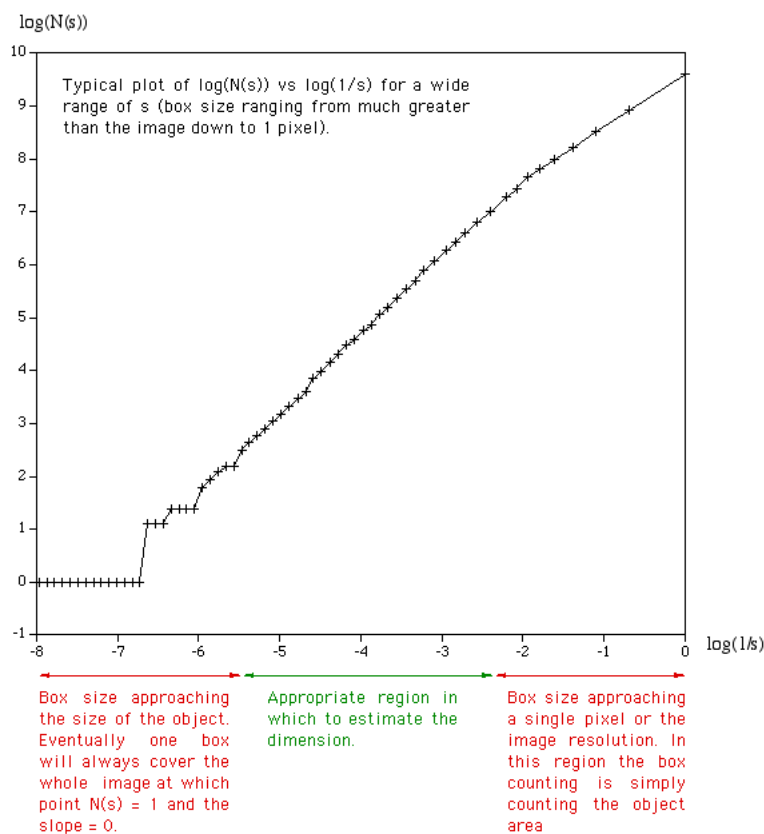


Figura A.6: Región apropiada para cálculo de la Dimensión Fractal

```
IM21.tif: Dimension estimate: NaN: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
IM21.tif: Dimension estimate: NaN: Settings: 128:6:1.2:1
```

Para una imagen de 8-Bits binarizada el impacto de “Threshold” es nulo dentro del valor de $T \leq 255$, al pasar dicho valor el programa no es capaz de calcular la DF, mostrando la leyenda NaN (Not a Number). El nivel máximo para este caso es de 255, dado que la profundidad la imagen es de 8 bits y el proceso solo puede tomar 256 valores considerando el 0. Para una imagen sin binarizar de 8-Bits el valor máximo de “Threshold” es de 97, se realizaron pruebas a niveles de 70, 80, 90, 100, 95, 96 y 97.

```
IM21: Dimension estimate: 1.6933: Settings: 128:6:1.2:1
IM21: Dimension estimate: 1.6679: Settings: 128:6:1.2:1
IM21: Dimension estimate: 1.6353: Settings: 128:6:1.2:1
IM21: Dimension estimate: 1.5923: Settings: 128:6:1.2:1
IM21: Dimension estimate: 1.6123: Settings: 128:6:1.2:1
IM21: Dimension estimate: 1.6081: Settings: 128:6:1.2:1
IM21: Dimension estimate: 1.6033: Settings: 128:6:1.2:1
```

Number of translations: Aparentemente el programa no realiza giros de las cajas, simplemente realiza traslaciones geométricas, lo que implica un desplazamiento rígido de cada uno de los puntos de la caja a una distancia constante. A mayor número de iteraciones se mejora la precisión, es decir, disminuye la dispersión

Typical structure of a graph of $\log(N(s))$ against $\log(1/s)$

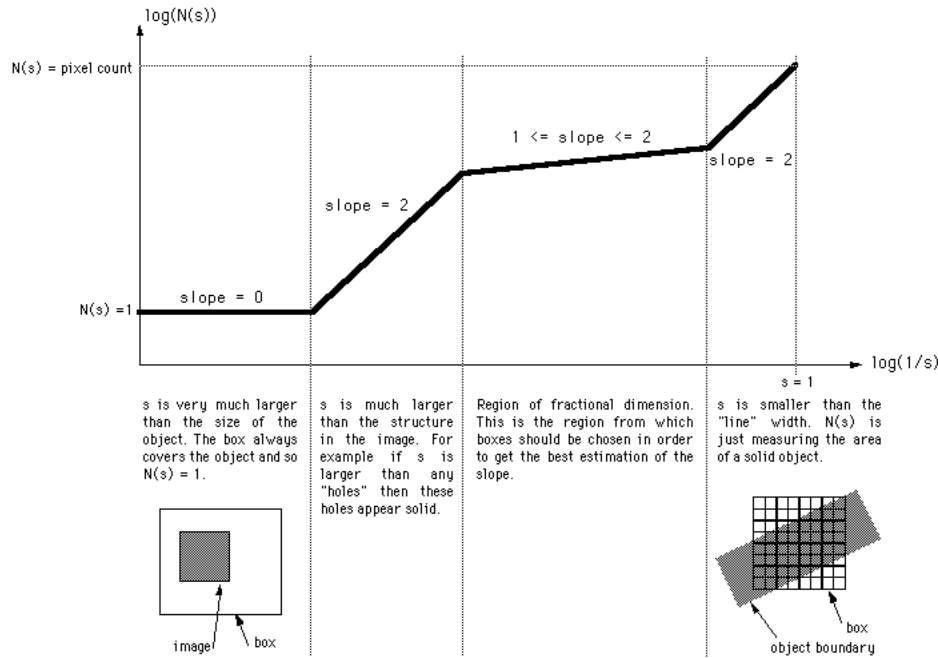


Figura A.7: Estructura típica de $\log N(s)$ vs. $\log(1/s)$

del conjunto de valores obtenidos, para un número mayor a 5 desplazamientos, la medición de la DF logra adquirir precisión pero no podemos establecer si existe una exactitud real, para ello será necesario compararlo con otros programas que determinen la DF.

DF, Resultados: Se obtuvieron imágenes de una tomografía computarizada de un fémur derecho de cadáver tratado para su fijación, masculino de 80 kg, estatura 1.72 m edad entre 60 y 70 años, tratado el 14 de noviembre de 2008, atributos de imagen: FOV: 10, Tamaño Píxel: 0.1953 mm., Resolución 512 Píxeles, Tomógrafo: GE M. S. Lightspeed VCT, distancia entre cortes coronales 0.6 mm y distancia entre cortes de la reconstrucción 0.5 mm. Los cortes se emplearon para obtener 96 imágenes reconstruidas, perpendiculares al eje del cuello femoral, véase figura A.11.

Las imágenes empleadas para determinar el impacto del número de traslaciones fueron: IM2, IM21, IM21-binariada, IM40, IM59, IM78, IM96, véase figura A.12.

Se calculó la DF de cada una de las imágenes anteriores con 1 a 15 traslaciones, y se pudo observar que a mayor número de traslaciones la DF tiende a crecer y después de aproximadamente 6 traslaciones el valor se vuelve estable para cada una de las imágenes.

En referencia al artículo “Methodological principles for fractal analysis of trabecular Bone” se encuentra consistencia en los siguientes resultados: los tamaños de caja max. y min. son los adecuados puesto que no se observa una formación de meseta en la parte baja de la gráfica de la DF ni un cambio abrupto de pendiente en la parte superior de ésta (como se puede observar en Gráfica DF); los fractales son auto semejantes hasta un nivel determinado de escala, por lo que un acercamiento o alejamiento resultan irrelevantes para nuestro estudio, según el artículo el tamaño mínimo en el cual el hueso comienza a comportarse de manera fractal debe ser igual o mayor a $25 \mu\text{m}$ por píxel, nuestras imágenes tienen píxeles de $195.3 \mu\text{m}$; la DF para las diferentes densidades óseas óptimas estimadas en el artículo son: densidad baja 1.29 ± 0.032 , densidad media 1.43 ± 0.036 , densidad alta 1.48 ± 0.029 .

Las DF que obtuvimos fueron entre 1.52 y 1.8 para distintos números de traslaciones; para la cantidad



Figura A.8: Imagen
8 bits

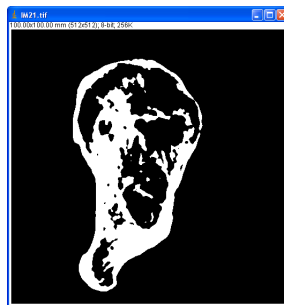


Figura A.9: Imagen
8 bits binaria

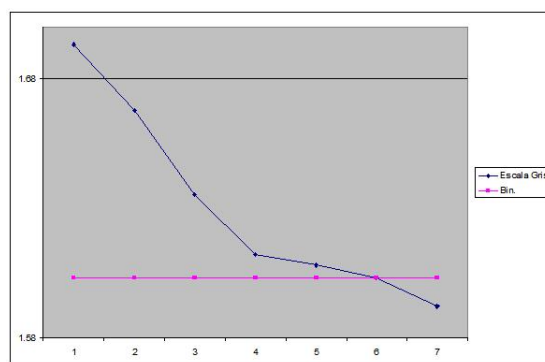


Figura A.10: Efecto del threshold

de giros no podemos hacer una comparación concreta, puesto que no se pudo establecer bien si el Plug-In realiza un giro o una traslación de la de la caja, pero se observó que después de un número determinado de giros el valor que se obtiene tiende a ser estable. En un recurso didáctico del UW Department of Radiology determinan que la DF en la diáfisis de un hueso largo sano se encuentra entre 1.7 y 1.8, estableciendo como la DF=1 en un hueso hueco y DF=2 un hueso sólido.

Fuentes: ImageJ Plug-In T. G. Smith, Jr., G. D. Lange and W. B. Marks, Fractal Methods and Results in Cellular Morphology, which appeared in J. Neurosci. Methods, 69:1123-126, 1996

<http://www.nist.gov/lispix/doc/fractal/image-java-box-count.htm>

<http://local.wasp.uwa.edu.au/~pbourke/fractals/fracdim/>

UW Department of Radiology:

<http://www.rad.washington.edu/academics/academic-sections/msk/teaching-materials/radiologic-exhibits/fractal-analysis-of-trabecular-bone>

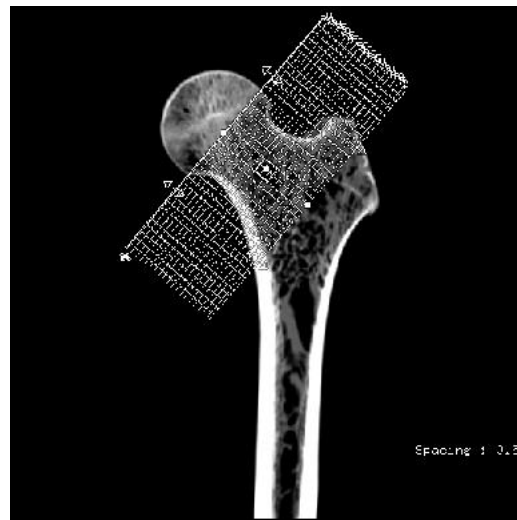


Figura A.11: Diagrama de la reconstrucción

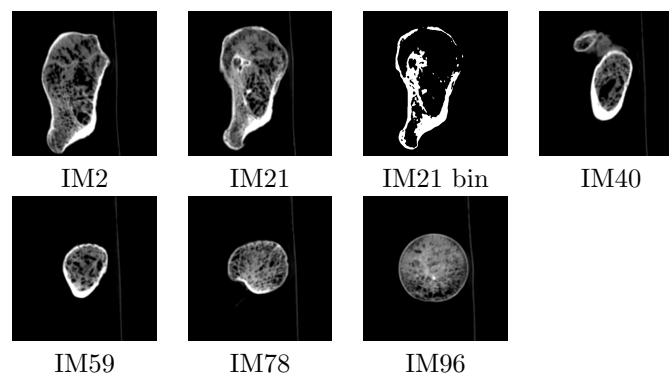


Figura A.12: Imágenes empleadas para el análisis

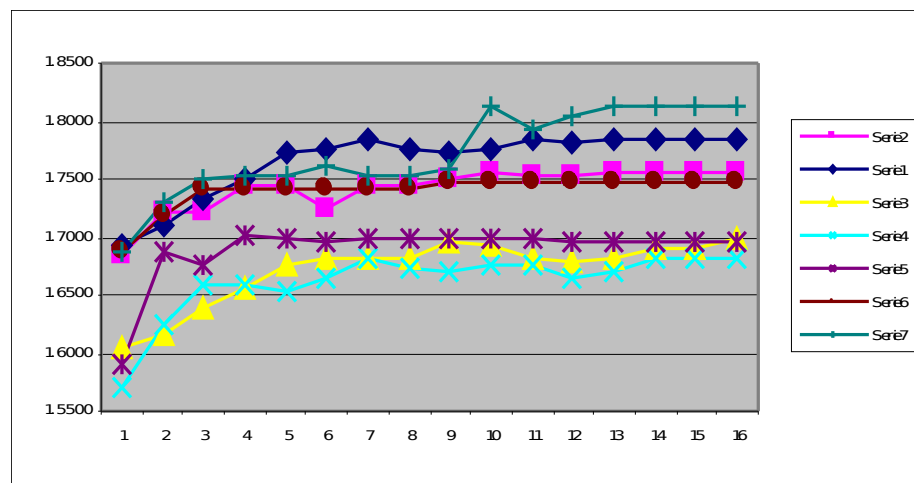


Figura A.13: Efecto del diferente número de traslaciones

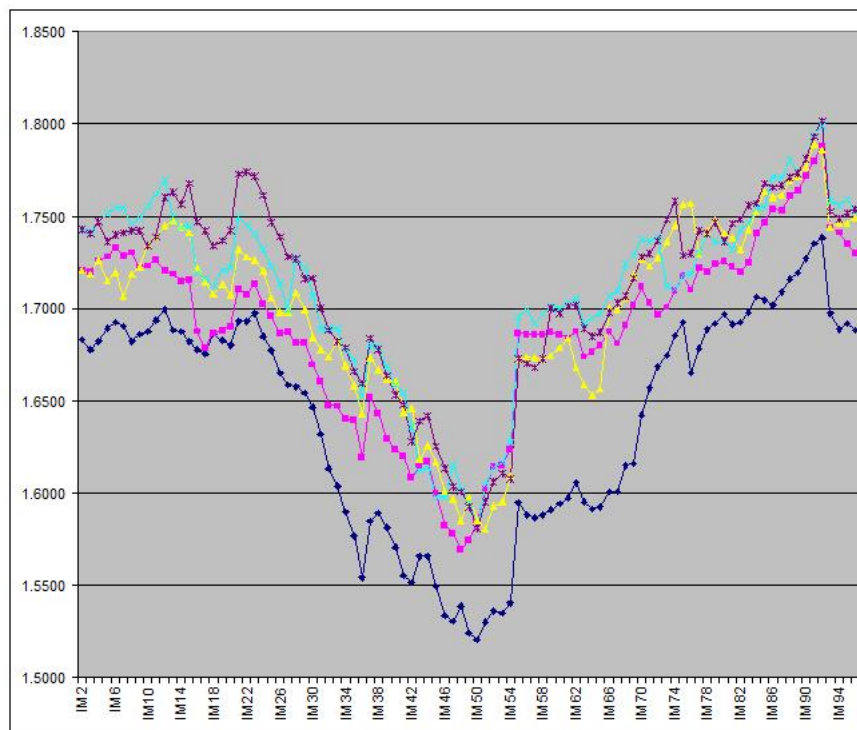


Figura A.14: Efecto de la traslacion de todos los cortes

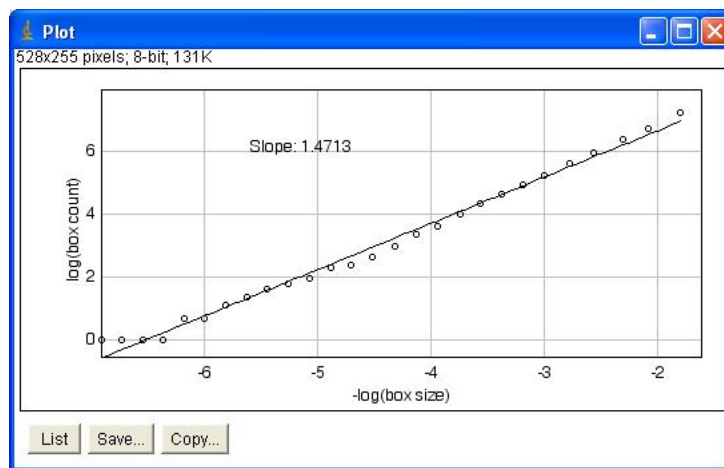


Figura A.15: Dimensión Fractal

Glosario

Anastomosis comunicación entre dos vasos o nervios, mediante ramificaciones.

Anisotropía característica de algunas sustancias de variar alguna de sus propiedades según la dirección en que se midan.

Articulación unión entre dos o más huesos próximos.

Arquitectura referente a la proyección de la distribución constructiva.

Axioma proposición clara y evidente que no necesita demostración.

Caos se refiere a lo impredecible, y es uno de los principales conceptos del Cosmos.

Colágeno proteína fibrosa, presente en casi todos los tejidos y la más abundante del organismo.

Cóndilo eminencia redondeada en el extremo articular de un hueso.

Cortical relacionado o concerniente a la corteza.

Densidad relación entre el peso de una sustancia y el volumen que ocupa a una temperatura determinada.

Dimensión es el número de grados de libertad para realizar un movimiento en el espacio.

Dimensión Topológica es el mínimo valor de n para el que toda cubierta abierta admite una cubierta abierta más fina de orden no superior a $n+1$.

Endostio membrana que recubre la superficie de la cavidad medular de los huesos largos.

Escalamiento es una transformación geométrica que cambia el tamaño de los objetos.

Etiología parte de la medicina que tiene por objeto el estudio de las causas de las enfermedades.

Físis cartílago de crecimiento.

Fractal objeto semigeométrico cuya estructura básica, fragmentada o irregular, se repite a diferentes escalas.

Hematopoyesis proceso de formación de las células de la sangre.

Hormona producto de la secreción de ciertas glándulas del cuerpo que, transportado por la sangre regula la actividad de otros órganos.

Infinito denota que el ente en cuestión no es finito en algún aspecto.

Intrínseco que es propio o característico de una cosa por sí misma y no por causas exteriores.

Isotrópico característica de algunos materiales que presentan las mismas propiedades, independientemente de la dirección en que se midan.

Iteración es la repetición de una serie de instrucciones para la resolución de problemas numéricos.

Lámina superficie plana y delgada.

Matriz zona de almacenamiento continuo, que contiene una serie de elementos del mismo tipo, ordenados en filas o filas y columnas si tuviera dos dimensiones.

Matriz ósea parte no celular del tejido óseo, constituida por sales minerales y fibras de colágeno, en donde se encuentran, de forma dispersa, las células óseas de diferentes tipos.

Medial orientado hacia la línea media del cuerpo.

Mesénquima tejido conjuntivo embrionario que forma la mayor parte del mesodermo y del que derivan todos los tejidos conjuntivos, vasos sanguíneos y linfáticos.

Metabolismo suma de todos los procesos físicos y químicos que se verifican en un ser vivo con objeto de producir una sustancia o producir energía mediante la transformación de los nutrientes.

Módulo de Young o de elasticidad longitudinal, parámetro que caracteriza el comportamiento de un material elástico.

Morbilidad frecuencia de las enfermedades en una población.

Mortalidad calidad o condición de ser mortal.

Mortandad gran número de muertes causadas por epidemia, cataclismo, peste o guerra.

Ortotrópico caso partícula de los materiales anisótropos que presentan módulos de elasticidad longitudinales y transversales diferentes.

Osteoblasto célula que forma el tejido óseo al segregar colágeno y otros materiales.

Osteocito células óseas maduras derivadas de los osteoblastos que constituyen la mayor parte del tejido óseo.

Osteoclasto células derivadas de monocitos circulantes que se asientan sobre la superficie del hueso y proceden a la destrucción de la matriz ósea.

Osteoide mezcla de proteínas, principalmente colágeno que es segregada por los osteoblastos para formar la matriz orgánica del hueso.

Osteón o canal de Havers, orificio que se extiende longitudinalmente en la diáfisis de los huesos largos.

Osteopenia término general que designa los trastornos de remodelación ósea en los que existe una pérdida de masa esquelética, incluyendo la osteomalacia y la osteoporosis.

Osteoporosis pérdida del tejido óseo hasta el punto que el lugar específico del esqueleto en donde se produce es incapaz de soportar tensiones normales.

Periostio membrana que rodea las partes de los huesos no cubiertas por los cartílagos.

Prevalencia la proporción de personas con una enfermedad particular dentro de una población dada en un momento dado.

Proximal más cerca del centro o de la línea media.

Píxel es la menor unidad homogénea en color que forma parte de una imagen digital.

Punto de cedencia punto donde la deformación del material se produce sin incremento sensible en el esfuerzo.

Retícula red pequeña.

Rigidez capacidad de un sólido para soportar esfuerzos sin adquirir grandes deformaciones.

Síntoma trastornos subjetivos experimentados por el enfermo, que no puede percibir el medico y que le llegan mediante el interrogatorio adecuado.

Tenacidad es la energía total que absorbe un material antes de alcanzar la rotura.

Tejido conjunto de células similares que actúan conjuntamente en la realización de una determinada función.

Threshold es el método más simple de segmentación de imágenes.

Trabécula cada uno de los tabiques que se extienden desde la envoltura de un órgano parenquimatoso al interior de éste.

Vóxel unidad mínima procesable de una matriz tridimensional. Es el equivalente del píxel en un objeto 2D.