

## Documento de Posición de la SEIOMM sobre la UTILIDAD CLÍNICA DEL TBS

### INTRODUCCIÓN

La incorporación de nuevas aplicaciones tecnológicas en el campo médico conlleva un prolongado periodo de valoración de la evidencia científica que se va generando en el proceso de validación clínica.

Una de estas aplicaciones tecnológicas es el TBS (Trabecular Bone Score), un software desarrollado por Medimaps que permite, a partir del análisis de textura de imágenes de densitometría de energía dual (DXA) de columna lumbar, obtener un valor que se relaciona con la microestructura del hueso trabecular. En los últimos años han aparecido múltiples publicaciones y comunicaciones en congresos relacionados con la utilidad clínica del TBS. La ISCD (International Society of Clinical Densitometry) incluso ya ha publicado un documento de posición sobre el tema.

En 2014 la SEIOMM, con el apoyo logístico de Medimaps, lanzó un proyecto competitivo que facilitaba a sus socios el análisis con TBS en diferentes poblaciones. Para este proyecto de distribuyeron 20 licencias de TBS entre los socios, para el estudio de la microarquitectura ósea en diferentes poblaciones o escenarios clínicos. de

De forma simultánea en el mismo proyecto se valoró la utilidad de TBS tanto en la predicción de fracturas en sujetos con densidad mineral ósea disminuida, como en el seguimiento de los pacientes.

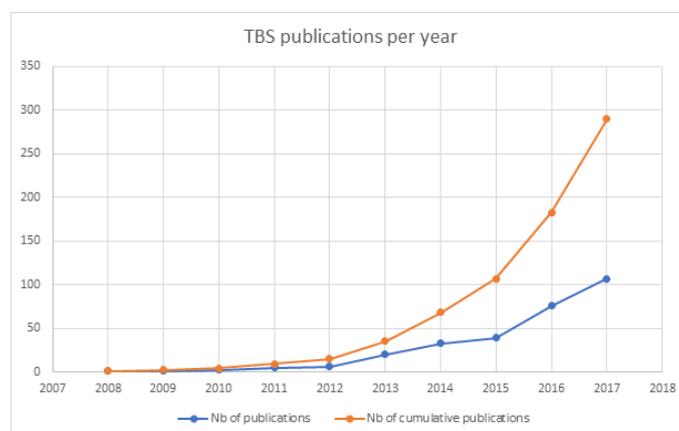
Con el objetivo de elaborar un documento de posición de SEIOMM de utilidad para los socios, varios expertos de la sociedad han efectuado una revisión crítica de la evidencia científica existente sobre la aplicación clínica del TBS.

En función del rigor científico del diseño de los estudios, se valora su calidad usando escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria. Todas ellas tienen rasgos comunes. En este caso se ha utilizado la usada por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, ya que la propuesta por la *Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (AATM)* de la Generalitat de Catalunya que tiene en cuenta, además del diseño de los estudios la valoración específica de su calidad requiere de un volumen de evidencia científica creada a través de un periodo de tiempo más prolongado que permite generar un mayor número de publicaciones.

Aunque las primeras publicaciones que describen la técnica de TBS y su uso clínico datan de 2009-2010, no es hasta 2013 cuando se hace evidente un mayor número de publicaciones sobre la técnica en la literatura médica, con un crecimiento que es exponencial.

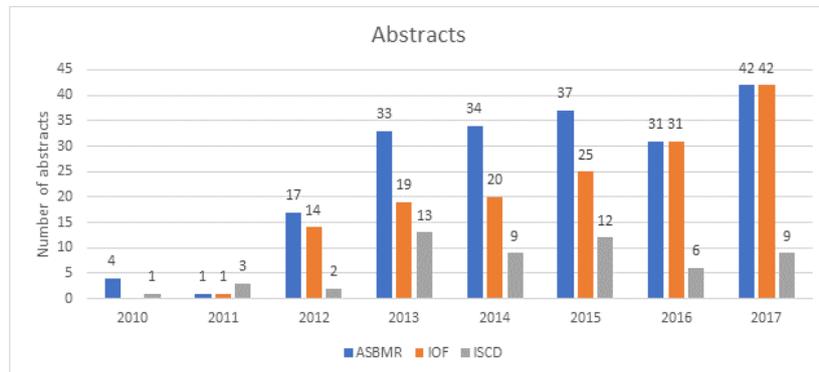
Año	Nº de publicaciones	Nº acumulado de publicaciones
2017	107	290
2016	76	183
2015	39	107
2014	33	68
2013	20	35
2012	6	15
2011	5	9
2010	2	4
2009	1	2
2008	1	1

**Figura 1 (aportada por gentileza de Medimaps): número de presentaciones y publicaciones sobre TBS presentadas en el periodo 2008-2017**



Las principales instituciones científicas internacionales (*American Society for Bone and Mineral Research [ASBMR]*, *International Osteoporosis Foundation [IOF]*, *International Society of Clinical Densitometry [ISCD]*) dedicadas al ámbito de las osteopatías metabólicas y en especial al manejo clínico de la osteoporosis han sido el principal destino de las presentaciones y publicaciones sobre el TBS.

**Figura 2 (aportada por gentileza de Medimaps): Resúmenes sobre TBS presentados a congresos ASBMR, IOF, ISCD**



La evaluación de los expertos propuestos por SEIOMM ha seguido los criterios metodológicos de la escala SING, en los que se indica el nivel de calidad de la evidencia científica y el grado de recomendación que en función de ella se ofrece a los lectores. Se ha efectuado una selección de las principales publicaciones relacionadas con los aspectos clínicos en los que el TBS puede influir.

El documento divide el proceso de revisión para dar debida respuesta a tres grandes cuestiones:

1. **¿Se puede utilizar el TBS para evaluar el riesgo de fractura en la práctica clínica?**
2. **¿Se puede usar TBS para el seguimiento de pacientes con osteoporosis?**
3. **¿En qué patologías el TBS es especialmente útil?**

Los expertos de SEIOMM que han efectuado la revisión de la evidencia científica son la Dra. María José Montoya, el Dr. José Manuel Olmos Martínez y Dr. Manuel Muñoz, coordinados por el Dr. Luis Del Rio.

**Revisores designados:**

**Dr. José Manuel Olmos Martínez**

**Dra. M<sup>a</sup> José Montoya**

**Dr. Manuel Muñoz**

**1. CUESTION: ¿Se puede utilizar el TBS para evaluar el riesgo de fractura en la práctica clínica?**

Propuesta de enunciado 1: El TBS puede ser de utilidad en la valoración del riesgo de fractura en mujeres y hombres mayores de 50 años, independiente de la DMO.

Propuesta de enunciado 2: El uso del TBS junto con la DMO mejora la capacidad de predicción del riesgo de fractura de ambos parámetros por separado en mujeres y hombres mayores de 50 años.

Propuesta de enunciado 3: El TBS puede ser de utilidad en la valoración del riesgo de fractura en pacientes con artrosis moderada o severa de la columna lumbar, en los que la medición de la DMO podría estar artefactada.

**2. CUESTION: ¿Se puede usar TBS para el seguimiento de pacientes con osteoporosis?**

Propuesta de enunciado 1: El TBS puede ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes, estén o no en tratamiento para la osteoporosis.

Propuesta de enunciado 2: El TBS puede utilizarse en la monitorización del tratamiento con denosumab o teriparatida, pero la DMO sigue siendo el parámetro de elección en la monitorización de los pacientes en tratamiento para la osteoporosis.

**3. CUESTION: ¿En qué patologías el TBS es especialmente útil?**

Propuesta de enunciado 1: El TBS se puede utilizar para evaluar el riesgo de fractura en sujetos que padecen Diabetes

Propuesta de enunciado 2: El TBS puede ser útil para evaluar el riesgo de fractura en sujetos tratados con glucocorticoides o hipercortisolismo endógeno

Propuesta de enunciado 3: TBS puede ser útil en la evaluación clínica de los pacientes con hiperparatiroidismo primario

## **CUESTION: ¿Se puede utilizar el TBS para evaluar el riesgo de fractura en la práctica clínica?**

**Propuesta del enunciado 1: El TBS puede ser de utilidad en la valoración del riesgo de fractura en mujeres y hombres mayores de 50 años, independiente de la DMO.**

Grado evidencia: Nivel de evidencia 2++. Grado de recomendación B

### **Resumen:**

En el año 2013, Leslie et al [1] realizaron un estudio retrospectivo de una cohorte de 29.407 mujeres de más de 49 años en las que evaluaron las relaciones existentes entre TBS y los principales factores clínicos de riesgo de osteoporosis. Estos autores, utilizando modelos de regresión lineal y regresión múltiple, demostraron que la existencia de un TBS bajo se asoció con el uso reciente de glucocorticoides, antecedentes de fracturas mayores previas, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, consumo elevado de alcohol y un índice de masa corporal alto. Por el contrario, la terapia reciente contra la osteoporosis se asoció con una probabilidad significativamente menor de tener un TBS reducido. Por todo ello, los autores concluyeron que el TBS está fuertemente asociado con muchos de los factores de riesgo predictivos de fracturas osteoporóticas, que a su vez están incorporados en la herramienta FRAX® de la OMS (La herramienta FRAX® incluye los siguientes factores de riesgo clínicos: índice de masa corporal (IMC), fractura previa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (hábito tabáquico), uso de glucocorticoides > 90 días, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria y alto consumo de alcohol). Más recientemente, McCloskey et al. [2], tras el seguimiento de una cohorte de 33.352 mujeres de 40-99 años de la provincia Canadiense de Manitoba, comprobó que el un TBS bajo seguía siendo un factor de predicción estadísticamente significativo de fracturas osteoporóticas principales, excluida la fractura de cadera (HR / DE 1.18, IC 95% 1.12-1.24), muerte (HR / DE 1.20, IC 95% 1.14-1.26) y fractura de cadera (HR / DE 1.23, IC 95% 1.09-1.38) tras el ajuste completo para los factores de riesgo incluidos en FRAX®. Estos autores [3], en un meta-análisis en el que valoraron 17.809 mujeres y hombres de 14 cohortes prospectivas demostraron que, tras ajustar por el riesgo absoluto de fractura a 10 años que proporciona el FRAX, el TBS seguía comportándose como un factor de riesgo independiente de fractura, principal y de cadera.

### **Bibliografía relacionada:**

1. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. J Clin Densitom. 2013 Jul-Sep; 16 (3):374-9.
2. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Kanis JA. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. Calcif Tissue Int. 2015 Jun; 96 (6):500-9.
3. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJM, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kurumatani N, Kwok T, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J,

Kanis JA. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its interaction with FRAX. Study report.

**Propuesta de enunciado 2: El uso del TBS junto con la DMO mejora la capacidad de predicción del riesgo de fractura de ambos parámetros por separado en mujeres y hombres mayores de 50 años**

Grado evidencia: Nivel de Evidencia: 2++. Grado de recomendación B

**Resumen:**

En un estudio retrospectivo de casos y controles que valoraba el rendimiento diagnóstico (sensibilidad y especificidad) del TBS, de la DMO y de ambas técnicas [4], se demostró que la presencia de un TBS y DMO bajos se asocia con la presencia de fracturas de forma más potente que cuando sólo está disminuida la DMO. Así, el área bajo la curva (AUC) obtenida a partir de las curvas ROC fue en el primer caso (TBS y DMO bajos) de 0,732 frente a 0,614 ( $p = 0,005$ ) cuando sólo estaba baja la DMO, siendo las odds ratio (OR) de 2,49. (1.86-3.47) frente a 1,54 (1,17-2,03), respectivamente. Por otra parte, Del Rio et al. [5] encontraron que la combinación TBS y DMO en columna lumbar mejora la predicción del riesgo de fractura del tercio superior de fémur. Estos autores comprobaron también que tras ajustar por la edad, la DMO lumbar y el TBS mantienen su capacidad para discriminar significativamente, las fracturas transcervicales de fémur (OR = 1,94 [1,35-2,79] y 1,71 [1,15-2,55], respectivamente. Por otra parte, Leib et al. [6] han obtenido resultados consistentes en una cohorte más grande de mujeres estadounidenses caucásicas no hispanas ( $n=2165$ ). De hecho, después de ajustar por la edad, el peso, la DMO, el tabaquismo y los antecedentes familiares y maternos de fractura, el TBS siguió siendo un factor predictivo significativo de fractura de acuerdo a lo expresado por un OR de 1,28 (1,13-1,46). El modelo que combina TBS y DMO aumentó la asociación con la fractura en un 10%, como lo expresa un aumento en las probabilidades del 38% (OR = 1,38 [1,23-1,55]). La combinación TBS y DMO de columna lumbar (OR = 2,39 [1,70-3,37]) mejoró la predicción del riesgo de fractura en un 25% [4]. Hans et al. [7], demostraron que la combinación de la medición de DMO en cualquier región de interés (columna lumbar, cuello femoral o cadera total) con el TBS mejoró significativamente la predicción de fracturas en comparación con DMO o TBS en solitario ( $p < 0,0001$ ). Briot et al. [8], finalmente, mostraron que para la predicción de fracturas vertebrales, la combinación de TBS y DMO de columna lumbar aumentó el rendimiento en relación con el uso aislado de la DMO en columna lumbar (*Net Reclassification Improvement* o NRI = 8,6%,  $p = 0,046$ ). Por ello, la determinación del TBS se ha incorporado recientemente a los factores que utiliza la herramienta FRAX para calcular el riesgo de fractura osteoporótica, lo que parece mejorar la capacidad predictiva de este instrumento de valoración del riesgo absoluto de fractura [9].

Bibliografía relacionada:

4. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int.* 2010 Feb; 86 (2):104-9.
5. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013 Mar24; (3):991-8.
6. Leib E, Winzenrieth R, Lamy O, Hans D. Comparing bone microarchitecture by trabecular bone score (TBS) in Caucasian American women with and without osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int.* 2014 Sep; 95(3):201-8.
7. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov; 26(11):2762-9. doi: 10.1002/jbmr.499.
8. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Glüer CC, Roux C. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone.* 2013 Nov; 57(1):232-6.
9. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D, et al. Clinical utility of using lumbar spine Trabecular Bone Score to adjust fracture probability: The Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1568-74.

**Propuesta de enunciado 3: El TBS puede ser de utilidad en la valoración del riesgo de fractura en pacientes con artrosis moderada o severa de la columna lumbar, en los que la medición de la DMO podría estar artefactada**

Grado evidencia: 2+

**Resumen:**

La artrosis lumbar sobreestima la densidad ósea medida mediante DXA.

El impacto de la artrosis de columna lumbar sobre el resultado del TBS ha sido analizado en una cohorte francesa de 390 mujeres mayores de 50 años [10] y en una parte de la cohorte OPUS que incluía 727 mujeres posmenopáusicas mayores de 55 años [11]. En el primer estudio se evaluó la presencia de artrosis usando la definición ISCD (una diferencia de más de 1 DE en el T-score entre dos vértebras adyacentes) y en el segundo estudio utilizaron la clasificación de Kellgren y Lawrence (KL) basada en radiografías de la columna lumbar lateral. En ambos estudios, se observaron diferencias significativas en la densidad mineral ósea medida por DXA entre aquellos con y sin artrosis. En el estudio de Kolta et al, el aumento de DMO se correlacionó con la severidad de la artrosis (escala KL). Los valores de TBS, en cambio, no se modificaron por la presencia de artrosis en ninguno de los dos estudios.

**Bibliografía relacionada:**

10. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehse N. 2013. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int.* Nov; 24(11):2837-46.

11. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrecht G, Felsenberg D, Glüer CC, Eastell R, Roux C. 2014. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int.* Jun; 25(6):1759-64.

## **CUESTION: ¿Se puede usar TBS para el seguimiento de pacientes con osteoporosis?**

**Propuesta de enunciado 1: El TBS puede ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes, estén o no en tratamiento para la osteoporosis.**

Grado evidencia: 2+ Nivel de Recomendación C

**Propuesta de enunciado 2: El TBS puede utilizarse en la monitorización del tratamiento con denosumab o teriparatida, pero la DMO sigue siendo el parámetro de elección en la monitorización de los pacientes en tratamiento para la osteoporosis.**

Grado evidencia: 2++ Nivel de Recomendación B

### **Resumen:**

Para que un método de medición sea útil en el seguimiento de los pacientes debe disponer de una buena precisión y que los cambios derivados de una situación patológica o de un tratamiento sea igual o superior al cambio mínimo significativo (CMS). Varios estudios han evaluado la precisión de las mediciones del TBS y han sido comparados con las mediciones de DMO en los mismos sistemas de medición DXA. El primer estudio sobre la precisión de TBS fue realizado por Hans et al. [12] que evaluó 92 pacientes de la base de datos del estudio Manitoba, incluyendo a mujeres de más de 50 años. En 51 mujeres el TBS se repitió el mismo día y las 41 restantes se repitió a los 28 días). La precisión de la medición fue buena con un coeficiente de variación de 2,1%. Otros cinco estudios también realizados en mujeres encontraron resultados similares [13-17]. En general, la precisión de TBS (1,1%-2,1%) fue comparable a la precisión de las mediciones de DMO (0,9% - 1,7%), y no hubo diferencias significativas entre los distintos dispositivos DXA. Con un intervalo de confianza del 95%, el CMS del TBS es del 3,0% - 5,8%. En un estudio más reciente de Krueger et al. [18] incluyó también a varones y encontró resultados similares. En 90 mujeres y 90 varones evaluados en un iDXA GE-Lunar por 3 operadores diferentes en el mismo día, se encontró una precisión del 1,4% para TBS y del 1,9% para la DMO de columna lumbar, sin diferencias significativas entre sexos.

Adicionalmente a una buena precisión, una medida útil en el seguimiento de los pacientes con el tratamiento o derivado de la situación patológica requiere que el cambio sea de suficiente magnitud para ser detectado. En este sentido varios estudios transversales han demostrado una disminución significativa en TBS con la edad.

En un estudio de 5942 mujeres caucásicas francesas [15] se encontró una disminución lineal del 14,5% en el TBS entre los 45 y los 85 años de edad. El 8,5% de esta pérdida ocurría a partir de los 65 años. De manera similar, se observó una disminución del 16% en el TBS en 619 mujeres caucásicas de entre 45 y 90 años [19]. En un estudio realizado con 3069 mujeres japonesas de 45-80 años de edad se detectó una disminución del 19% en el TBS [20]. Sin embargo en un estudio con 518 mujeres afroamericanas de 50-80 años de edad se encontró una disminución mucho menos pronunciada del TBS (4,6%) [21]. El estudio longitudinal más importante por el tamaño de la muestra basado en la base de datos de Manitoba encontró en pacientes no tratados una disminución del  $0,31\% \pm 0,06\%$  por año en el TBS durante un seguimiento promedio de 3,7 años, disminución significativa y similar a la disminución del  $0,36\% \pm 0,05\%$  por año observada en la DMO de columna lumbar [22].

Actualmente, existen varios tipos de fármacos eficaces y seguros para el tratamiento de la osteoporosis y en los estudios revisados para la redacción de este documento evaluaron uno o varios de estos tratamientos. Se ha analizado el TBS en 12 estudios en pacientes tratados con bisfosfonatos, 5 con denosumab, 7 con terapia anabólica (teriparatida), 2 con vitamina D y 1 con testosterona.

El tratamiento con bisfosfonatos se asoció en 8 estudios con un cambio de TBS significativamente mayor comparativamente con los controles no tratados [23, 26-28, 30, 33, 35, 38]. Aunque en 2 estudios este hecho no pudo ser comprobado, hay que señalar que uno de ellos se trataba de pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides [36] y otro fue realizado en pacientes sometidos a trasplante hepático reciente [29]. En un estudio de cohortes retrospectivo, amplio en cuanto al número de sujetos, llevado a cabo por Krieg et al., se compararon los cambios de TBS en 534 mujeres posmenopáusicas tratadas, con un cumplimiento superior al 75%, con bisfosfonatos (86%), raloxifeno (10%) o calcitonina (4%); frente a 1150 mujeres no tratadas. Durante el seguimiento, con un promedio de 3,7 años, se comprobó que el TBS aumentó en mujeres tratadas en un 0,2%/año, mientras que disminuyó en mujeres no tratadas en un 0,3%/año, cambios que fueron estadísticamente significativos [22]. Uno de los estudios más relevantes que analiza el efecto de bisfosfonatos sobre el TBS es el realizado por Leslie et al., en una cohorte retrospectiva. Este trabajo es importante por el elevado número de sujetos incluidos (5083 mujeres tratadas, mayoritariamente con bisfosfonatos (80%), y 3961 sin tratamiento antiosteoporótico) y por el largo periodo de seguimiento (media de 4,1 años). Estos autores encontraron mayores ganancias de TBS en mujeres con mayor adherencia a la medicación para la osteoporosis (+ 0,8%) frente a una disminución en mujeres no tratadas (-1,2%) ( $p < 0,001$ ). A pesar de ello, y teniendo en cuenta que el objetivo principal de este estudio era investigar si el cambio en TBS afectaba de forma independiente al riesgo de fractura, no se pudo comprobar este hecho, concluyéndose que el cambio en el TBS por sí mismo no es un indicador útil del riesgo de fractura [28].

Los cambios de TBS con bisfosfonatos son en general de escasa magnitud. Un ensayo clínico que evalúa el efecto de ácido zoledrónico, a dosis superiores a las utilizadas en la osteoporosis en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, demostró mayores incrementos de TBS a los 2 años que el grupo placebo (+2,41% frente a -2,16% del grupo placebo) [26].

El tratamiento con teriparatida también se asoció a aumentos significativos del TBS de manera consistente en 4 estudios [23, 32, 36, 39] y en algunos casos este efecto se observa ya a los 3 meses de iniciado el tratamiento [32]. Estos cambios son de mayor magnitud a los observados con bisfosfonatos. El incremento de TBS se ha comprobado tanto en un estudio longitudinal abierto de pacientes con osteoporosis primaria [23], como en un sub-análisis de un ensayo clínico de pacientes con osteoporosis por glucocorticoides en el que se comparó el efecto de teriparatida frente a alendronato [36]. En este último estudio se demuestra además un mayor ascenso en TBS en el grupo con terapia anabólica, llegando a ser de 3.6% a los 36 meses frente al valor basal. En esta misma línea, si bien se trataba de un estudio abierto de dos años de duración, Senn et al., compararon cambios de TBS en 65 pacientes tratados con teriparatida vs. 122 con ibandronato, llegando a demostrar que los pacientes tratados con teriparatida tuvieron un aumento del 4,3% en el TBS ( $p < 0,001$ ) y significativamente superior al observado en el grupo en tratamiento con ibandronato (0,3%) [37]. Por el contrario, sólo un estudio, con escasa potencia estadística (solo 14 sujetos), que valoró TBS en pacientes con fracturas atípicas y tratamiento con teriparatida, no observó cambios significativos en este índice [40].

Otros trabajos de investigación que analizaron el efecto de denosumab sobre el TBS también informaron de una mejoría significativa [23, 31, 34]. Recientemente, McClung et al. compararon TBS y DMO en 157 mujeres posmenopáusicas en tratamiento con denosumab frente a 128 mujeres con placebo, en un subanálisis de pacientes del ensayo clínico FREEDOM. En el grupo de denosumab, se observaron aumentos progresivos a los 12, 24 y 36 meses para TBS (1,4, 1,9 y 2,4%). Los cambios porcentuales de TBS fueron estadísticamente significativos en comparación con el valor inicial y el placebo, además de ser, en gran parte, independientes de la DMO y los cambios producidos tanto por el tiempo como por el efecto del tratamiento [31]. Mayores incrementos de TBS se han descrito en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis corticoidea

tras un año de tratamiento con denosumab, alcanzando una media de incremento de TBS de hasta el 5% [34].

Los cambios de TBS también se han analizado en los cambios de un tratamiento a otro. En este sentido, Ebina et al. [24], en un estudio observacional no aleatorizado, encontraron en mujeres con artritis reumatoide y tto. corticoideo, que el cambio de tratamiento de bisfosfonatos a teriparatida producía un aumento de TBS mayor que el cambio a denosumab (+2,1 vs -0,7%). Además, el cambio a teriparatida consiguió una elevación en TBS significativamente superior al obtenido en el grupo que continuó con bisfosfonatos (+2,1 vs -1.8%) [24]. Del mismo modo, Tsai et al. , encontraron, tras 48 meses de seguimiento en un subanálisis de un ensayo clínico, que el cambio de teriparatida a denosumab aumentó TBS con una magnitud mayor a como lo hizo el cambio de denosumab a teriparatida (5.8% vs 3.6%, respectivamente [39]. En el ensayo clínico DATA-Switch, Tsai et al., observaron que 24 meses de tratamiento con teriparatida seguidos de 24 meses de tratamiento con denosumab se observan incrementos del TBS de un 5,1%, mientras que el tratamiento inverso de denosumab seguido de teriparatida consigue incrementos de solo el 3,6%. En este mismo estudio se observó que la terapia combinada de teriparatida más denosumab durante 24 meses seguida de 24 meses de denosumab conseguía aumentos del TBS de hasta el 6,1% [39].

Menos consistentes han sido los cambios en el TBS producidos por el tratamiento con calcio y vitamina D. En un estudio realizado en 87 pacientes seguidos durante 24 meses los resultados de TBS mostraron valores más altos en comparación con los pacientes que no habían recibido tratamiento [23]. Sin embargo, estos resultados no se replicaron en un ensayo clínico que comparó los efectos sobre TBS de diferentes dosis de colecalciferol frente a placebo, tras 12 meses, en 230 mujeres posmenopáusicas [25].

El efecto del tratamiento con testosterona sobre el TBS sólo ha sido evaluado en un estudio llevado a cabo en un grupo pequeño de pacientes varones con déficit de testosterona y con tratamiento sustitutivo, comprobándose un incremento significativo del 5% a los 24 meses [23].

En la mayoría de los estudios revisados se ha comprobado que la relación de los valores de TBS y de DMO era escasa y tras el tratamiento con los distintos fármacos antiosteoporóticos los cambios inducidos en la DMO eran netamente superiores a los obtenidos con TBS, llegando a perderse la relación entre ambos parámetros.

Gran parte de la evidencia científica revisada pone de manifiesto que el TBS aporta un valor complementario y en gran parte independiente a las mediciones de DMO, por lo que no cabe esperar que la respuesta a los cambios óseos por un tratamiento antiosteoporótico sean similares. Los cambios óseos con TBS son especialmente modestos en el tratamiento con bisfosfonatos, manteniéndose en muchos casos por debajo del CMS. Ello ha llevado a la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) a no recomendar el TBS en la monitorización de la respuesta al tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos [41].

Bibliografía relacionada:

12. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. 2011 Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 26(11):2762e2769.
13. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Glüer CC, Roux C. 2013 Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: The OPUS study. *Bone* 57(1):232e236.
14. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. 2014 Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res* 29(2):399e407.
15. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehse N. 2013 Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int* 24(11):2837e2846.
16. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, Pepe J, Diacinti D, Piemonte S, Carnevale V, Minisola S. 2013 "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 53(1):154e159.
17. Senn C, Günther B, Popp AW, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. 2014 Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a 2-year open-label study. *Osteoporos Int* 25(7):1945e1951.
18. Krueger D, Libber J, Binkley N. 2015 Spine trabecular bone score precision, a comparison between GE Lunar standard and high-resolution densitometers. *J Clin Densitom* 18(2): 226e232.
19. Simonelli C, Leib E, Mossman N, Winzenrieth R, Hans D, McClung M. 2014 Creation of an age-adjusted, dual-energy X-ray absorptiometry-derived trabecular bone score curve for the lumbar spine in non-Hispanic US white women. *J Clin Densitom* 17(2):314e319.
20. Iki M, Tamaki J, Sato Y, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. 2015 Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int* 26(1):245e252.
21. Aloia JF, Mikhail M, Usera G, Dhaliwal R, Islam S. 2015 Trabecular bone score (TBS) in postmenopausal African American women. *Osteoporos Int* 26(3):1155e1161.
22. Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, Leslie WD. 2013 Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporos Int* 24(3):1073e1078.

23. Di Gregorio S, Del Rio L, Rodriguez-Tolra J, Bonel E, Garcia M, Winzenrieth R. 2015. Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone*, 75, 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.062>
24. Ebina K, Hirao M, Hashimoto J, Hagihara K, Kashii M, Kitaguchi K, Yoshikawa H. 2017. Assessment of the effects of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily teriparatide in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0861-4>
25. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, Marvdashti S. 2015. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 175(10), 1612–1621. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3874>
26. Kalder M, Kyvernitakis I, Albert U S, Baier-Ebert M, Hadji P. 2015. Effects of zoledronic acid versus placebo on bone mineral density and bone texture analysis assessed by the trabecular bone score in premenopausal women with breast cancer treatment-induced bone loss: results of the ProBONE II substudy. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 26(1), 353–360. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2955-3>
27. Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Hans D, Lix LM. 2017. Change in Trabecular Bone Score (TBS) With Antiresorptive Therapy Does Not Predict Fracture in Women: The Manitoba BMD Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 32(3), 618–623. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3054>
28. Librizzi MS, Guadalix S, Martinez-Diaz Guerra G, Allo G, Lora D, Jimenez C, Hawkins F. 2016. Trabecular bone score in patients with liver transplants after 1 year of risedronate treatment. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 29(3), 331–337. <https://doi.org/10.1111/tri.12725>
29. Rodríguez M, Pineda M, Servitja S, Garcia N, Martos T, Tusquets I, Martínez M, Rodriguez J, Diez A, Albanell J, Nogués X. 2016. TBS and BMD at the end of AI-therapy: A prospective study of the B-ABLE cohort. *Bone*, 92, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.08.008>
30. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Zanchetta JR, Bone HG, Chapurlat R, Libanati C, 2017. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4140-y>
31. Miyaoka D, Imanishi Y, Ohara M, Hayashi N, Nagata Y, Yamada S, Inaba M, 2017. Effects of Teriparatide and Sequential Minodronate on Lumbar Spine Bone Mineral Density and Microarchitecture in Osteoporosis. *Calcified Tissue International*. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0295-y>
32. Muschitz C, Kocijan R, Pahr D, Patsch JM, Amrein K, Misof BM, Pietschmann P. 2015. Ibandronate increases sclerostin levels and bone strength in male patients with idiopathic osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 96(6), 477–489. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0003-8>

33. Petranova T, Sheytanov I, Monov S, Nestorova R, Rashkov R. 2014. Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnology, Biotechnological Equipment*, 28(6), 1127–1137. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.967827>
34. Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, Lippuner K. 2013. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 28(3), 449–454. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1775>
35. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, Kohlmeier LA, Krohn KD, Leib ES, Marcus R. 2016. Trabecular Bone Score in Patients with Chronic Glucocorticoid Therapy-Induced Osteoporosis Treated With Alendronate or Teriparatide. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 68(9), 2122–2128. <https://doi.org/10.1002/art.39726>
36. Senn C, Gunther B, Popp AW, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. 2014. Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(7), 1945–1951. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2703-8>
37. Shin MS, Cho EH, Kim HY. 2017. Longitudinal Change in Trabecular Bone Score during and after Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Korean Women. *Journal of Bone Metabolism*, 24(2), 117–124. <https://doi.org/10.11005/jbm.2017.24.2.117>
38. Tsai JN, Jiang LA, Lee H, Hans D, Leder BZ. 2017. Effects of Teriparatide, Denosumab, or Both on Spine Trabecular Microarchitecture in DATA-Switch: a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.05.007>
39. Watts NB, Aggers D, McCarthy EF, Savage T, Martinez S, Patterson R, Miller PD. 2017. Responses to Treatment With Teriparatide in Patients With Atypical Femur Fractures Previously Treated With Bisphosphonates. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 32(5), 1027–1033. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3081>
40. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. 2015. Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measures from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD. *J Clin Densitom*; 18: 274–286.
41. Martineau P, Leslie WD. 2017. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone*; 104: 66-72.

## **CUESTION: ¿En qué patologías el TBS es especialmente útil?**

### **Propuesta de enunciado 1: TBS se puede utilizar para evaluar el riesgo de fractura en sujetos que padecen diabetes**

Grado evidencia 2+

#### **Resumen:**

Los pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) presentan paradójicamente una mayor DMO y un mayor riesgo de fracturas por fragilidad. En 8 estudios se ha demostrado que, aunque la DMO tiende a ser mayor en los pacientes diabéticos tipo 2 que en los no diabéticos, el TBS tiende a ser más bajo en los pacientes con diabetes tipo 2.

Un estudio de casos y controles transversales realizado por Dhaliwal et al. [42], comparó a 57 mujeres con diabetes tipo 2 con 43 mujeres sin diabetes, observándose que el TBS fue menor y la DMO mayor en los pacientes diabéticos ( $p = 0,001$  y  $0,01$ , respectivamente). Por otra parte, TBS fue menor ( $p = 0,01$ ) y la DMO no mostró diferencias significativas en los diabéticos con un control glucémico deficiente en comparación con aquellos con un buen control glucémico (Hb A1c anterior  $<7,5\%$ ). Estos datos se confirmaron en un estudio más amplio [43] que incluyó 1229 hombres y 1529 mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años de la cohorte Ansong coreana. El TBS en columna lumbar fue significativamente más bajo en mujeres y hombres con diabetes que en mujeres y hombres no diabéticos, mientras que la DMO de la columna lumbar fue significativamente mayor en sujetos con diabetes. Otros estudios recientes de casos y controles confirmaron estos hallazgos [44] en 131 pacientes diabéticos y 265 controles y [45] en 88 pacientes diabéticos y 88 controles. Holloway et al. [46], observaron la misma tendencia en sujetos con normoglicemia, pacientes con glucemia basal alterada y pacientes diabéticos. Los pacientes diabéticos o con GBA tenían una DMO más alta en columna lumbar y menor TBS que los pacientes con normoglicemia [46].

Iki et al. [47] observaron una DMO significativamente más alta en hombres con diabetes en comparación con los controles pero, en cambio, no observaron diferencias significativas en el TBS. Los niveles de glucemia en ayunas, HbA1c y HOMA-IR se correlacionaron significativamente de forma inversa con el TBS después de ajustar por edad, IMC y DMO. El análisis de regresión lineal multivariante reveló que los índices de glucemia (GA HbA1c) se asociaron significativamente con un aumento de DMO y TBS disminuida, y que la evaluación de la resistencia a la insulina mediante el modelo HOMA solo se asoció con el TBS. Estas asociaciones no se modificaron después del ajuste adicional para los marcadores de recambio óseo y los niveles de pentosidina. Estos datos se confirmaron en un estudio de población coreana (894 controles y 325 pacientes diabéticos) donde el TBS también se correlacionó negativamente con GA, HbA1c y OMA-IR.

Leslie et al. [48] analizaron retrospectivamente los datos de 29407 mujeres canadienses de edad igual o superior a 50 años, que se habían sometido a una exploración de DXA basal. Compararon 2356 pacientes diabéticos con el resto de la cohorte. Después del ajuste para los factores de riesgo clínicos, se encontró que las mujeres diabéticas tenían más probabilidades de situarse en el tercil inferior de TBS lumbar, pero eran menos propensas a estar en los terciles más bajos de la DMO de columna lumbar, cuello de fémur o de área total de fémur. Los valores de TBS fueron un predictor de fracturas incidentes independientes de la DMO. Además, Zhukouskaya et al. [49], evaluaron cómo las variables TBS y DMO podrían ser útiles para identificar fracturas vertebrales (Vfx) en una cohorte de 99 pacientes (mujeres

posmenopáusicas) con diabetes tipo 2 bien compensada (DM2). Compararon estas pacientes con 107 sujetos control sin DM2. Encontraron que las pacientes con DM2 tenían una mayor prevalencia de Vfx en comparación con los controles (34,3% vs. 18,7%,  $p = 0,01$ ). El TBS no fue diferente entre los pacientes diabéticos tipo 2 bien compensados y los controles, pero curiosamente, TBS estaba disminuida en pacientes con DM2 y fracturas.

Por otro lado, Bonaccorci et al. [45] compararon posibles predictores de fracturas en un grupo de 80 mujeres con DM2 y 88 controles y mostraron que el TBS (AUC = 0,71) y el FRAX ajustado para TBS (AUC = 0,74) fueron los únicos parámetros estadísticamente significativos en el grupo diabético a diferencia de la DMO y el análisis estructural del fémur. Finalmente, Choi et al. [50] en un estudio con 169 mujeres postmenopáusicas coreanas con DM2 encontraron un valor de TBS significativamente menor ( $p = 0,008$ ) y una puntuación de FRAX ajustados por TBS más alta ( $p = 0,019$ ) en el grupo con Vfx en comparación con el grupo sin Vfx, con un OR de 1,8 (1,1-2,7;  $p=0,011$ ) y de 2,0 (1,1-3,5;  $p=0,011$ ) respectivamente para Vfx. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en la DMO y las puntuaciones de FRAX sin ajustar por TBS entre los 2 grupos. El TBS y el riesgo absoluto de fractura según FRAX ajustado por TBS podrían ser herramientas suplementarias para discriminar fracturas osteoporóticas en pacientes con DM2.

### Bibliografía relacionada:

42. Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, Weinstock RS, Moses AM. 2014. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(7), 1969-1973. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2704-7>
43. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, Shin CS. 2015. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(2), 475-482. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2047>
44. Caffarelli C, Giambelluca A, Ghini V, Francolini V, Pitinca MDT, Nuti R, Gonnelli S. 2017. In Type-2 Diabetes Subjects Trabecular Bone Score is Better Associated with Carotid Intima-Media Thickness than BMD. *Calcified Tissue International*. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0297-9>
45. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, Maietti E, Ulivieri FM, Caudarella R, Guglielmi G. 2016. Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX(R) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0634-2>
46. Hollowa KL, De Abreu LL F, Hans D, Kotowicz MA, Sajjad MA, Hyde NK, Pasco JA. 2017. Trabecular Bone Score in Men and Women with Impaired Fasting Glucose and Diabetes. *Calcified Tissue International*. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0330-z>
47. Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J, Kurumatani N. 2017. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone*, 105, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.007>
48. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. 2013. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2), 602-609. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3118>
49. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Gaudio A, Privitera F, Cairolì E, Ulivieri FM, Chiodini I. 2016. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bone mineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(1), 49-56. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3212-0>
50. Choi YJ, Ock SY, Chung YS. 2016. Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-Adjusted Fracture Risk Assessment Tool are Potential Supplementary Tools for the Discrimination of Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 19(4), 507-514. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.04.001>

## **Propuesta de enunciado 2: El TBS puede ser útil para evaluar el riesgo de fractura en sujetos tratados con glucocorticoides o hipercortisolismo endógeno**

Grado evidencia: 2+

### **Resumen:**

Los glucocorticoides producen una pérdida ósea rápida y un aumento en el riesgo de fractura que no puede ser explicado completamente por cambios en la DMO. Leslie et al. [51], investigaron los factores de riesgo clínicos asociados con TBS. Entre 29407 mujeres de la cohorte de Manitoba con exploraciones DXA de columna lumbar, 1213 tenían antecedentes de uso reciente de GC. Encontraron que la probabilidad de un valor de TBS reducido esta aumentada en los sujetos con uso reciente de GC tras ajustar por DMO (OR: 1,67; IC95% 1,40-1,99). Por otra parte, Leib et al. y Paggiosi et al. [52, 53], mostraron que el TBS disminuye en sujetos tratados con glucocorticoides (GC) y que el TBS es más sensible que la DMO en estos sujetos. En su estudio, Paggiosi y cols. [53], que evaluaron 484 mujeres (edad media  $67 \pm 7,5$  años) de las cuales 64 habían tomado prednisolona (dosis media de  $7,2 \pm 3,2$  mg / día, duración media de  $9,2 \pm 10,8$  años) encontraron que estas mujeres presentaban una disminución significativa del TBS en comparación con las mujeres sin tratamiento previo con GC, sin observar diferencias en la DMO de columna lumbar. Estos resultados fueron corroborados en un estudio a mayor escala por Leib et al, [52]. En este estudio, se compararon 416 pacientes mayores de 40 años (hombres y mujeres) que recibieron GC ( $\geq 5$  mg / día, durante  $\geq 3$  meses) con 1104 sujetos control ajustados por similar sexo, edad e IMC. Los autores demostraron una disminución significativa de TBS ( $p < 0,001$ ) en comparación con los controles, mientras que observaron cambios en la DMO de la columna lumbar ( $p = 0,88$ ). Además, observaron disminuciones en el TBS más pronunciadas en varones que en mujeres. Finalmente, observaron que esta alteración del TBS es aún más pronunciada cuando se tuvo en cuenta los sujetos con fractura cuando se compararon con sujetos con GC sin fractura ( $p < 0,01$ ) o cuando se compararon con los controles ( $p < 0,001$ ). Este estudio mostró que el TBS se asoció con la presencia de fractura con una OR de 1,51 [1,23-1,86] por DE de disminución en TBS y un AUC de 0,648 [0,599-0,693]. Un pequeño estudio reciente de Chuang et al. [54], confirmó estas tendencias en 30 pacientes que recibieron terapia con GC durante 24 meses y en 16 sin ella. Los resultados mostraron una disminución significativa en el cambio porcentual del TBS de columna lumbar y una probabilidad mayor de fractura estimada por FRAX ajustado por TBS.

Una de las formas endógenas de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (acrónimo en inglés GIO) es la presencia de adenoma suprarrenal que puede inducir hipercortisolismo subclínico y aumentar el riesgo de fractura. En una cohorte de 102 pacientes [55], los autores establecieron que los sujetos con adenoma suprarrenal tenían valores de TBS significativamente más bajos que los controles. Es destacable que los pacientes con hipercortisolismo subclínico ( $n = 34$ ) exhibieron un TBS significativamente menor que aquellos sin hipercortisolismo subclínico expresado por un Z-score TBS de  $-3,18 \pm 1,21$  vs.  $-1,70 \pm 1,54$  ( $p < 0,0001$ ) a pesar de contar con Z-score de DMO normal en columna vertebral y fémur. Finalmente, el TBS lumbar Fue un predictor de fracturas incidentes en un promedio de 40 meses de seguimiento, independientemente de la edad del paciente, el IMC y la DMO de columna lumbar. Sin embargo, Belaya et al. [56], encontraron en una población de 182 pacientes con hipercortisolismo subclínico que el nivel de cortisol libre en orina de 24h fue el único predictor de fractura. Estos autores observaron valores bajos de TBS en su población (puntuación promedio de Z de TBS = -

1,86), si bien la disminución de la DMO fue menor que la comparación valores de referencia ajustados para la edad puntuación promedio de Z DMO = -1,60).

Bibliografía relacionada:

51. Leslie WD, Krieg MA, Hans D. 2013. Clinical factors associated with trabecular bone score. *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 16(3), 374-379. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.01.006>
52. Leib ES, Winzenrieth R. 2016. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(1), 39-48. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3211-1>
53. Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. 2015. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 26(6), 1773-1780. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3078-1>
54. Chuang MH, Chuang TL, Koo M, Wang YF. 2017. Trabecular Bone Score Reflects Trabecular Microarchitecture Deterioration and Fragility Fracture in Female Adult Patients Receiving Glucocorticoid Therapy: A Pre-Post Controlled Study. *BioMed Research International*, 2017, 4210217. <https://doi.org/10.1155/2017/4210217>
55. Eller-Vainicher C, Morelli V, Olivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, Chiodini I. 2012. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 27(10), 2223-2230. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1648>
56. Belaya ZE, Hans D, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Sasonova NI, Solodovnikov AG, Tsoiriev TT, Dzeranova LK, Melnichenko GA, Dedov II. 2015. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Arch Osteoporos*; 10:44. doi: 10.1007/s11657-015-0244-1.

### **Propuesta de enunciado 3: TBS puede ser útil en la evaluación clínica de los pacientes con hiperparatiroidismo primario**

Grado evidencia: 2+

**Resumen:** En el hiperparatiroidismo primario (HPTP), las fracturas vertebrales (FV) ocurren independientemente de la densidad mineral ósea (DMO) y pueden depender de la disminución de la calidad ósea.

En su estudio transversal, Romagnoli y cols. [57] observaron un TBS significativamente más bajo en 73 mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo primario (29 de ellas con una fractura vertebral documentada) que en 74 controles de similar edad. Además, la presencia de fracturas vertebrales se asoció de forma independiente con la reducción de TBS (OR = 0,003, 95% CI = 0-0,534,  $p = 0,028$ ). En un estudio que incluyó tanto componentes transversales como longitudinales, Eller-Vainicher et al. [58] compararon 92 pacientes con hiperparatiroidismo primario (74 de ellos eran mujeres posmenopáusicas y 18 eran hombres mayores de 50 años) con los resultados de 98 controles reclutados simultáneamente en la clínica. En concordancia con el estudio previo, el TBS fue menor en pacientes con hiperparatiroidismo primario que en los controles, y se asoció significativamente con fractura vertebral, incluso después del ajuste por edad, sexo, IMC y DMO de la columna lumbar (OR ajustada = 1,4; IC del 95%: 1,1-1,9). En la fase longitudinal del estudio, 20 pacientes con hiperparatiroidismo primario que se sometieron a una paratiroidectomía efectiva se compararon a los 24 meses de seguimiento con 10 pacientes tratados de forma conservadora. En el grupo de cirugía, la puntuación promedio de TBS aumentó un 47% ( $p < 0,01$ ). En las pacientes seguidas de forma conservadora el TBS disminuyó significativamente frente a las no fracturadas ( $p < 0,048$ ).

Finalmente, Silva et al. [59] evaluaron la relación entre TBS, HRpQCT y resistencia ósea (mediante análisis de elementos finitos) en radio distal y tibia en 22 mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo primario leve. Encontraron que el TBS se correlacionó con la resistencia ósea completa y todos los índices de HRpQCT excepto el grosor trabecular y la rigidez trabecular en el radio, mientras que el TBS se correlacionó con las densidades volumétricas, el grosor cortical, el volumen óseo trabecular y la resistencia ósea completa de la tibia. La conclusión fue que el TBS es un instrumento diagnóstico prometedor en la evaluación clínica de la microestructura trabecular en aquellos pacientes que padecen una forma más leve de hiperparatiroidismo primario.

En pacientes con HPTP asintomático, Diaz-Soto et al. [60] no encontraron diferencias significativas en TBS al comparar pacientes normocalcémicos vs. hipercalcémicos. Cipriani et al. [61] investigaron los cambios esqueléticos después de la restauración del estado euparatiroideo. A diferencia de Rolighed et al [62], no encontraron cambios significativos en el TBS después de la paratiroidectomía en pacientes con HPTP. Sin embargo, encontraron un aumento significativo de TBS después de los 18 meses de tratamiento con parathormona recombinante (rhPTH) en pacientes hipoparatiroideos.

Bibliografía relacionada:

57. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, Minisola S. 2013. « Trabecular Bone Score » (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone*, 53(1), 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.11.041>

58. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV, Chiodini, I. 2013. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 169(2), 155-162. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0305>

59. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahan DJ, Zhou B, Wang J, Bilezikian JP. 2013. Trabecular bone score (TBS)-a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(5), 1963-1970. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4255>

60. Diaz-Soto G, de Luis Roman D, Jauregui OI, Briongo L, Romero E, Perez-Castrillon JL. 2016. Trabecular bone score in patients with normocalcemic hyperparathyroidism. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 22(6), 703-707. <https://doi.org/10.4158/EP151055.OR>

61. Cipriani C, Abraham A, Silva BC, Cusano NE, Rubin MR, McMahan DJ, Bilezikian JP. 2017. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine*, 55(2), 591-598. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1101-8>

62. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, Christiansen P. 2014. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(3), 1072-1080. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3978>

## RESUMEN REVISIÓN EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE USO CLINICO DE TBS

Posiciones oficiales SEIOMM

### **CUESTION: ¿Se puede utilizar el TBS para evaluar el riesgo de fractura en la práctica clínica?**

- El TBS puede ser de utilidad en la valoración del riesgo de fractura en mujeres y hombres mayores de 50 años, independiente de la DMO.

*[Nivel de evidencia 2++. Grado de recomendación B]*

- El uso del TBS junto con la DMO mejora la capacidad de predicción del riesgo de fractura de ambos parámetros por separado en mujeres y hombres mayores de 50 años.

*[Nivel de Evidencia: 2++. Grado de recomendación B]*

- El TBS puede ser de utilidad en la valoración del riesgo de fractura en pacientes con artrosis moderada o severa de la columna lumbar, en los que la medición de la DMO podría estar artefactada.

*[Nivel de Evidencia: 2++. Grado de recomendación B]*

### **CUESTION: ¿Se puede usar TBS para el seguimiento de pacientes con osteoporosis?**

- El TBS puede ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes, estén o no en tratamiento para la osteoporosis.

*[Nivel de Evidencia: 2+. Grado de Recomendación C]*

- El TBS puede utilizarse en la monitorización del tratamiento con denosumab o teriparatida, pero la DMO sigue siendo el parámetro de elección en la monitorización de los pacientes en tratamiento para la osteoporosis.

*[Nivel evidencia: 2++. Grado de Recomendación B]*

### **CUESTION: ¿En qué patologías el TBS es especialmente útil?**

- El TBS se puede utilizar para evaluar el riesgo de fractura en sujetos que padecen diabetes

*[Grado evidencia 2+]*

- El TBS puede ser útil para evaluar el riesgo de fractura en sujetos tratados con glucocorticoides o hipercortisolismo endógeno

*[Grado evidencia 2+]*

- TBS puede ser útil en la evaluación clínica de los pacientes con hiperparatiroidismo primario

*[Grado evidencia 2+]*

## Apéndice: Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

### Pauta de buena práctica

√ 1	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
-----	---

1. En ocasiones el grupo elaborador se percató de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.