

**Presidente de la SEIOMM: Josep Blanch Rubio<sup>1</sup>**

**Coordinador: Luis del Río Barquero<sup>2</sup>**

**Investigadores: José Manuel Olmos Martínez<sup>3</sup>, María José Montoya García<sup>4</sup>, Manuel Muñoz Torres<sup>5</sup>**

1 Servicio de Reumatología - Unidad de Metabolismo Óseo - Hospitales Universitarios de la Esperanza y del Mar - Parque de Salud Mar - Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA) - Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) - Barcelona (España)

2 CETIR - Grupo Médico - Grupo Ascires - Barcelona (España)

3 Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL) - Universidad de Cantabria - Santander (España)

4 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla - Sevilla (España)

5 Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Departamento de Medicina - Universidad de Granada - Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS) - Granada (España)

# Revisión de la evidencia científica sobre uso clínico del *Trabecular Bone Score* (TBS)

## Posiciones oficiales de la SEIOMM (2018)

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000400008>

### 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.

En los últimos 5 años se han generado múltiples publicaciones, comunicaciones en congresos y reuniones de sociedades científicas. La aplicación del *Trabecular Bone Score* (TBS) ha recibido también la atención de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (*The International Society for Clinical Densitometry* -ISCD-) que la ha incorporado a sus posiciones oficiales.

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. El concepto de MBE fue definido por sus creadores como la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales. En esencia, el objetivo de la MBE es contar con la mejor información científica disponible, la evidencia, para aplicarla a la práctica clínica.

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) iniciaba en 2014 un proyecto que facilitaba a sus socios la valoración del software TBS, mediante una convocatoria competitiva. El proyecto finalizó en 2017. Esta aplicación requiere imágenes de densitometría con DXA (Absorciometría Dual por Rayos X) de columna lumbar, y mediante el análisis de la textura de imagen ofrece información relacionada con la calidad microestructural del hueso trabecular. El pro-

yecto contó con el soporte logístico de Medimaps, desarrollador francés, que distribuyó 20 licencias de TBS entre los socios que propusieron su uso en determinados escenarios clínicos y terapéuticos.

De forma simultánea se valoró el rendimiento diagnóstico en el ámbito de la predicción de fracturas en sujetos con densidad ósea disminuida, la identificación de sujetos que han sufrido fracturas óseas y la evaluación de este nuevo parámetro en el seguimiento de los pacientes.

Con el objetivo de que SEIOMM alcance un posicionamiento global que pueda compartir con sus socios, varios expertos de la Sociedad han efectuado una revisión crítica de la evidencia científica existente sobre la aplicación clínica del TBS, que expondremos a continuación.

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 Red de Guías Intercolegiales Escocesas (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* -SIGN-), ya que la propuesta por la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica (*Agència d'Avaluació de Tecnologia Médica* -AATM-) de la *Generalitat* de Cataluña, 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.

Tabla 1. Número de publicaciones que describen la técnica y su uso clínico desde 2008 hasta 2017 (aportada por gentileza de Medimaps)

Año	Número de publicaciones	Número 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

Las primeras publicaciones que describen la técnica y su uso clínico datan de 2009-2010. No es hasta 2013 donde se advierte un incremento notable en la penetración de la nueva técnica y la descripción de sus resultados (Tabla 1).

El interés por esta nueva aplicación para evaluación de la técnica DXA para estimación de calidad microestructural del hueso trabecular ha experimentado un incremento exponencial, como se puede observar en el gráfico de calidad de publicaciones (Figura 1).

Las principales instituciones científicas internacionales (la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral -*The American Society for Bone and Mineral Research* [ASBMR]-, la Fundación Internacional de Osteoporosis -*International Osteoporosis Foundation* [IOF]-, la 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).

La evaluación de los expertos propuestos por la SEIOMM ha seguido los criterios metodológicos de la escala SIGN (Tabla 2), 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 el TBS para el seguimiento de pacientes con osteoporosis?**

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

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

### Cuestiones y revisores designados

Revisor: Dr. José Manuel Olmos Martínez

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

Propuesta del enunciado 1: El TBS puede utilizarse para valorar el riesgo de fractura vertebral, de fémur y fragilidad global en mujeres y hombres a partir de los 50 años.

Propuesta de enunciado 2: El TBS puede usarse junto con la densidad mineral ósea (DMO) para valorar la fragilidad vertebral, de fémur y global en hombres y mujeres a partir de los 50 años de edad.

Revisora: Dra. M<sup>a</sup> José Montoya

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

Propuesta de enunciado 1: El TBS puede utilizarse para evaluar cambios en el tiempo.

Propuesta de enunciado 2: El TBS puede ser usada para valorar los efectos del tratamiento a lo largo del tiempo.

Revisor: Dr. Manuel Muñoz

#### 3. Cuestión: ¿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 se puede utilizar para evaluar el riesgo de fractura en sujetos tratados con glucocorticoides.

Propuesta de enunciado 3: El TBS se puede usar para la orientación clínica de sujetos que padecen hipo e hiperparatiroidismo.

Propuesta de enunciado 4: El TBS se puede usar para la orientación diagnóstica de pacientes en presencia de osteoartritis.

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

Propuesta del enunciado 1: El TBS puede utilizarse para valorar el riesgo de fractura vertebral, de fémur y fragilidad global en mujeres y hombres a partir de los 50 años.

- Nivel de evidencia, 2++.

- Grado de recomendación, B.

**Resumen:** En el año 2013, Leslie *et al.*<sup>1</sup> realizaron un estudio retrospectivo de una cohorte de 29.407 mujeres de más de 49 años en las que evaluaron las relaciones existentes entre el TBS y los principales factores clínicos de riesgo de osteopo-

rosis. 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 estaba 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.*<sup>2</sup>, tras el seguimiento de una cohorte de 33.352 mujeres de 40-99 años de la provincia canadiense de Manitoba, comprobó que el TBS seguía siendo un factor de predicción estadísticamente significativo de fracturas osteoporóticas principales, excluida la fractura de cadera (*hazard ratio*/desviación estándar -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<sup>3</sup>, en un metaanálisis en el que valoraron a 17.809 mujeres y hombres de 14 cohortes prospectivas, demostraron que, tras ajustar por el riesgo absoluto de fractura a 10 años que proporciona la herramienta FRAX®, el TBS seguía comportándose como un factor de riesgo independiente de fractura, principal y de cadera.

**Propuesta de enunciado 2:** El TBS puede usarse junto con la DMO por área (DMOa) para valorar la fragilidad vertebral, de fémur y global en hombres y mujeres a partir de los 50 años de edad.

- 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<sup>4</sup>, se demostró que la presencia de un TBS y una DMOa bajos se asociaba con la presencia de fracturas de forma más potente que cuando solo está disminuida la DMOa. Así, el área bajo la curva (AUC) obtenida a partir de las curvas ROC fue en el primer caso (TBS y DMOa bajos) de 0,732 frente a 0,614 ( $p=0,005$ ) cuando solo estaba baja la DMOa, siendo las *odds ratio* (OR) de 2,49 (IC 95%: 1,86-3,47) frente a 1,54 (IC 95%: 1,17-2,03), respectivamente. Por otra parte, del Río *et al.*<sup>5</sup> encontraron que la combinación de TBS y DMO en columna lumbar mejoraba 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 mantenían su capacidad para dis-

criminar significativamente las fracturas transcervicales (OR=1,94 [IC 95%: 1,35-2,79]; y 1,71 [IC 95%: 1,15-2,55]), respectivamente. Por otra parte, Leib *et al.*<sup>6</sup> han obtenido resultados consistentes en una cohorte más grande de mujeres estadounidenses caucásicas no hispanas ( $n=2.165$ ). De hecho, después de ajustar según 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, siendo la OR de 1,28 (IC 95%: 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 [IC 95%: 1,23-1,55]). En otro estudio llevado a cabo en un reducido número de mujeres la combinación de TBS y DMO columna lumbar (OR=2,39 [IC 95%: 1,70-3,37]) mejoró la predicción del riesgo de fractura en un 25%. Hans *et al.*<sup>7</sup>, 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 la DMO o el TBS en solitario ( $p<0,0001$ ). Briot *et al.*<sup>8</sup>, 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* -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<sup>9</sup>.

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

**Propuesta de enunciado 1:** El TBS puede utilizarse para evaluar cambios en el tiempo.

- Nivel de evidencia, 2+.
- Grado de recomendación, C.

**Propuesta de enunciado 2:** El TBS puede ser usada para valorar los efectos del tratamiento a lo largo del tiempo.

Tras la revisión de la evidencia la propuesta del enunciado 2: el TBS no mejora el seguimiento de la DMO en la valoración de efectos del tratamiento a lo largo del tiempo.

- Nivel de evidencia, 2++.
- Grado 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 influidos por una situación patológica o derivada por 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 comparadas con las mediciones de DMO en los mismos sistemas de medición por DXA. El primer estudio sobre la precisión del TBS fue realizado por Hans *et al.*<sup>7</sup> que evaluaron a 92 pacientes de la base

de datos del estudio Manitoba, incluyendo a mujeres de  $\geq 50$  años de edad (51 realizadas el mismo día y 41 restantes realizadas a los 28 días). La precisión de la medición fue buena con un coeficiente de variación de 2,1%. Otros cinco estudios encontraron resultados similares<sup>8,10-13</sup>. En general, la precisión del 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%. Todos estos estudios incluían solo a mujeres. En un estudio más reciente de Krueger *et al.*<sup>14</sup> se incluyó a un gran número de hombres y se encontraron resultados similares. De 90 mujeres y 90 hombres evaluados en un iDXA GE-Lunar por 3 operadores diferentes, la precisión del mismo día fue del 1,4% para el 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. Varios estudios transversales han demostrado una disminución significativa en el TBS con la edad.

En un estudio de 5.942 mujeres caucásicas francesas<sup>11</sup> 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<sup>15</sup>. En un estudio sobre 3.069 mujeres japonesas de 45-80 años de edad se detectó una disminución del 19% en el TBS<sup>16</sup>. En 518 mujeres afroamericanas de 50-80 años de edad se apreciaba una disminución menos pronunciada en el TBS del 4,6%<sup>17</sup>. El estudio longitudinal más importante por el tamaño de la muestra basado en la base de datos de Manitoba encontró una disminución significativa de  $0,31 \pm 0,06\%$  por año en el TBS durante un seguimiento promedio de 3,7 años, similar a la disminución de  $0,36 \pm 0,05\%$  por año observada en la DMO de columna lumbar en pacientes no tratados<sup>18</sup>.

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 se evaluaron uno o varios de estos tratamientos. Se ha analizado el TBS en 12 estudios en pacientes tratados con bisfosfonatos, en 5 de ellos con denosumab, en 7 con terapia anabólica (teriparatida), en 2 con vitamina D, y en 1 con testosterona. La terapia con bisfosfonatos se asoció, en 8 de los estudios, con un cambio del TBS significativamente mayor comparado con los controles no tratados<sup>19-26</sup>. Sin embargo, en 2 estudios este hecho no pudo ser comprobado, pero hay que señalar que en uno de ellos se trataba de pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides<sup>31</sup>, y el otro fue realizado en pacientes sometidos a trasplante hepático reciente<sup>24</sup>. En un estudio de cohorte retrospectivo, amplio en cuanto al número de sujetos, llevado a cabo por Krieg *et al.*, se compararon los cambios de TBS en 534 mujeres postme-

nopáusicas tratadas (con un cumplimiento superior al 75%) o bien con bisfosfonatos (86%), raloxifeno (10%) o calcitonina (4%); frente a 1.150 mujeres no tratadas. Durante el seguimiento, con un promedio de 3,7 años, se comprobó que el TBS aumentó en las mujeres tratadas en un 0,2%/año, mientras que disminuyó en las mujeres no tratadas en un 0,3%/año (cambios que fueron estadísticamente significativos frente al valor inicial)<sup>28</sup>. 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 (5.083 mujeres tratadas, mayoritariamente con bisfosfonatos -80%, y 3.961 mujeres sin tratamiento antiosteoporótico) y por el largo periodo de seguimiento (media de 4,1 años). Estos autores encontraron mayores ganancias en TBS en las mujeres con mayor adherencia a la medicación para la osteoporosis (-1,2% cambio en TBS para pacientes no tratadas, frente a +0,8% cambio para pacientes tratadas, con alto índice de adherencia al tratamiento ( $>0,8$ ;  $p$  para la tendencia  $<0,001$ ). 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 no es un indicador útil del riesgo de fractura<sup>23</sup>.

Los cambios del TBS con bisfosfonatos son en general de escasa magnitud. Un ensayo clínico que evaluó el efecto del ácido zoledrónico (a dosis superiores a las utilizadas en la enfermedad osteoporótica) *vs.* placebo en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, ha señalado mayores incrementos de TBS a los 2 años (de 2,41%, frente a -2,16% del grupo placebo)<sup>22</sup>.

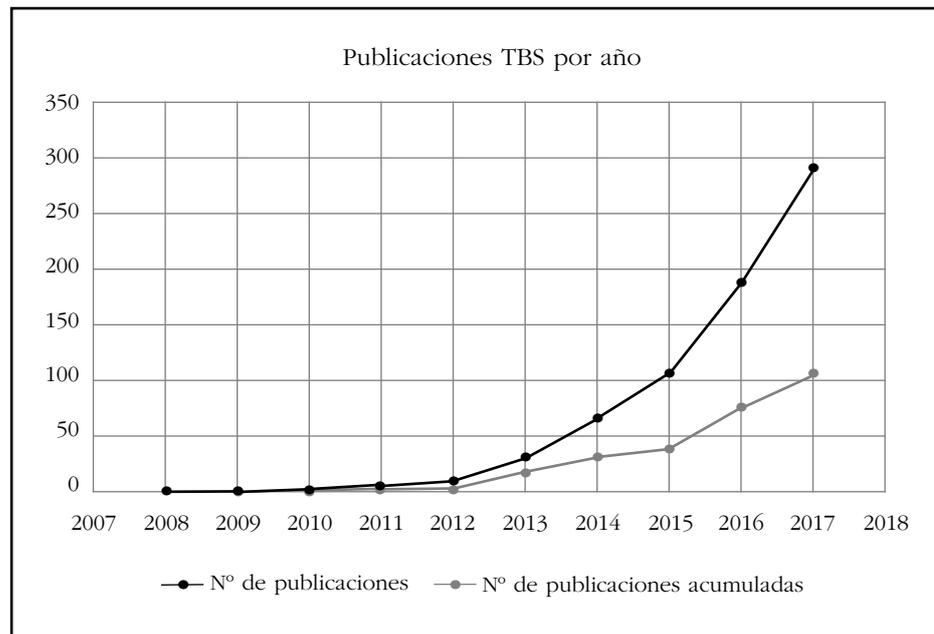
La medicación anabólica también se asoció a aumentos significativos en TBS de manera consistente en 4 estudios<sup>19,20,31,34</sup> y en algunos casos este efecto se describe tan precozmente como a los 3 meses de iniciado el tratamiento con teriparatida<sup>27</sup>. Estos cambios son de mayor magnitud a los señalados para los bisfosfonatos. El incremento del TBS se ha comprobado, tanto en un estudio longitudinal abierto de pacientes con osteoporosis primaria<sup>13</sup>, como en un subanálisis de un ensayo clínico de pacientes con osteoporosis por corticoides, en el que se comparó el efecto de teriparatida *vs.* alendronato<sup>20</sup>. En este último, se demuestra, además, un mayor ascenso en el TBS en el grupo con terapia anabólica, llegando a ser de 3,6% a los 36 meses frente al valor basal, en la rama de teriparatida. En el ensayo clínico DATA-Switch, Tsai *et al.*, señalaron que al final de los 48 meses de tratamiento se incrementa el TBS en un valor medio de 5,1, 3,6 y 6,1% con la terapia secuencial teriparatida-denosumab, denosumab-teriparatida o combinada de ambos, respectivamente<sup>33</sup>. En esta misma línea, si bien se trataba de un estudio abierto de dos años de duración, Senn *et al.*, compararon cambios del TBS en 65 pacientes tratados con teriparatida *vs.* 122 tratados con ibandronato, llegando a demostrar que los pacientes tratados con teriparatida tuvieron un

aumento del 4,3% en el TBS ( $p < 0,001$  frente al valor inicial) y significativamente superior al observado en el grupo en tratamiento con ibandronato (0,3%)<sup>13</sup>. Por el contrario, solo un estudio, con escasa potencia estadística (solo 14 sujetos), que valoró el TBS en pacientes con fracturas atípicas y tratamiento con teriparatida, no observó cambios significativos en este índice<sup>34</sup>.

Otros trabajos de investigación que utilizaron como terapia antirresortiva denosumab, también informaron de mejoría significativa en el TBS<sup>19,29,32,33</sup>. Recientemente, McClung *et al.*, compararon el TBS y la DMO en 157 mujeres postmenopáusicas 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 desde el inicio a los 12, 24 y 36 meses para el TBS (1,4, 1,9 y 2,4%, respectivamente). Los cambios porcentuales en TBS fueron estadísticamente significativos en comparación con el valor inicial y el placebo, además de ser, en gran parte, independientes de la DMO y de los cambios de ésta, inducidos tanto por el tiempo como por el efecto del tratamiento<sup>32</sup>. Incrementos del TBS de mayor magnitud también han sido señalados en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis corticoidea tras un año de tratamiento con denosumab, alcanzando una media de incremento en el TBS del 5%<sup>26</sup>.

Curiosamente, los cambios del TBS también se han utilizado para evaluar el efecto del cambio de uno a otro tratamiento. En este sentido, Ebina *et al.*<sup>20</sup>, en un estudio observacional no aleatorizado, encontraron en mujeres con artritis reumatoide y tratamiento corticoideo que el cambio de tratamiento de bisfosfonatos a teriparatida producía un aumento del TBS mayor que el cambio a denosumab (2,1 *vs.* -0,7%). Además, el cambio a teriparatida consiguió una elevación en el TBS significativamente superior al obtenido en el grupo que continuó con bisfosfonatos (2,1 *vs.* -1,8%)<sup>20</sup>. 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 el TBS con una magnitud mayor a como lo hizo el cambio de denosumab a teriparatida (5,8 *vs.* 3,6%, respectivamente)<sup>33</sup>.

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



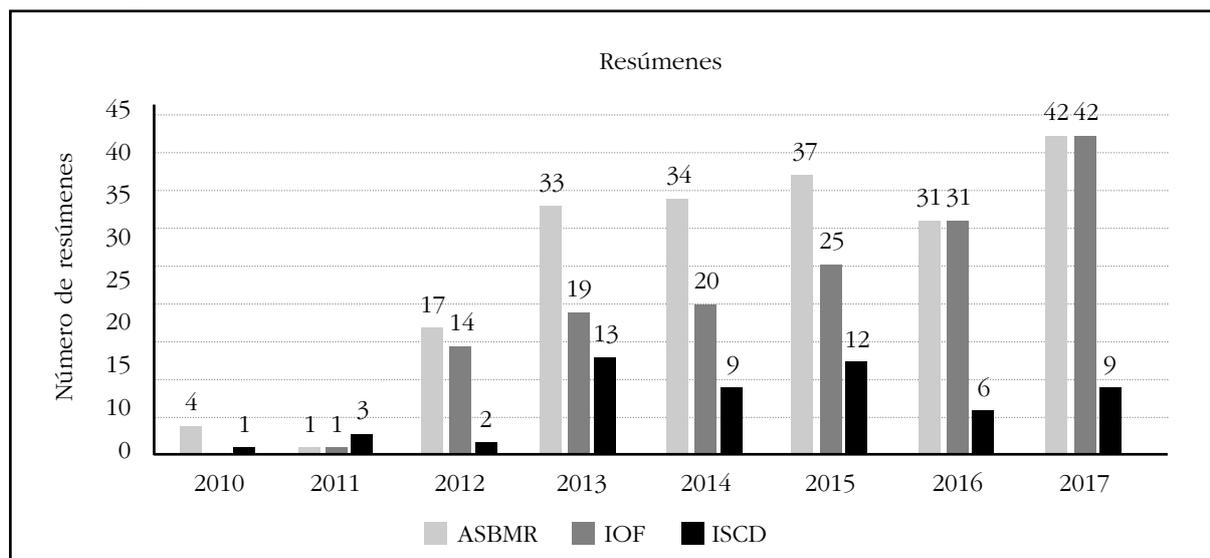
Menos consistentes han sido los cambios en el TBS inducidos en pacientes por el tratamiento con calcio y vitamina D. En un estudio realizado en 87 pacientes seguidos durante 24 meses los resultados de TBS mostraron valores más altos en comparación con los pacientes que no habían recibido tratamiento<sup>19</sup>. Sin embargo, estos resultados no se replicaron en un ensayo clínico que comparó los efectos sobre el TBS de dosis baja y dosis alta de colecalciferol frente a placebo, tras 12 meses, en 230 mujeres postmenopáusicas<sup>21</sup>.

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<sup>19</sup>.

En la mayoría de los estudios revisados se ha comprobado que la relación de los valores del TBS y de la 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 el TBS, llegando a perderse la relación entre ambos parámetros. Esta situación es especialmente llamativa en el tratamiento con bisfosfonatos.

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 el 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<sup>35,36</sup>.

Figura 2. Resúmenes sobre el TBS presentados a congresos de las ASBMR, IOF, ISCD (aportada por gentileza de Medimaps)



### 3. Cuestión: ¿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.

- Grado evidencia, 2+.

**Resumen:** Los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) 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 más alta en los diabéticos de tipo 2 que en los no diabéticos, el TBS tiende a ser más bajo en los diabéticos de tipo 2 que en los no diabéticos.

Un estudio de casos y controles transversales realizado por Dhaliwal *et al.*<sup>37</sup>, comparó a 57 mujeres con diabetes tipo 2 con 43 mujeres sin ella. El TBS fue menor y la DMO mayor entre los diabéticos ( $p=0,001$  y  $0,01$ , respectivamente). Por otra parte, el 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 (A1c anterior  $<7,5\%$ ). Estos datos se confirmaron en un estudio más grande<sup>38</sup> que incluyó 1.229 hombres y 1.529 mujeres postmenopáusicas 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, en 131 pacientes diabéticos y 265 controles<sup>39</sup> y en 88 pacientes diabéticos y 88 controles<sup>40</sup>. Holloway *et al.*<sup>41</sup> observaron la misma tendencia en sujetos con normoglicemia, pacientes con glucemia basal en ayunas (GBA) elevada y pacientes diabéticos. Los pacientes diabéticos o con GBA elevada tenían una DMO más alta en columna lumbar y un menor TBS que los pacientes con normoglicemia<sup>41</sup>.

Iki *et al.*<sup>42</sup> observaron una DMO significativamente más alta en hombres con diabetes en comparación con los controles pero no observaron diferencias significativas en el TBS. Los niveles de glucemia en ayunas, HbA1c y HOMA-IR (índice *homeostasis model assessment*) se correlacionaron significativamente de forma inversa con el TBS después de ajustar por la edad, el IMC y la DMO. El análisis de regresión lineal multivariante reveló que los índices de glucemia (GBA y HbA1c) se asociaron significativamente con un aumento de la DMO y un TBS disminuido, 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 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 GBA, HbA1c y HOMA-IR.

Leslie *et al.*<sup>43</sup> incluyeron en un estudio a 29.407 mujeres canadienses de edad igual o superior a 50 años con exploraciones DXA de referencia, de las cuales 2.356 habían sido diagnosticadas de diabetes. Después del ajuste para los factores de riesgo clínicos, se encontró que las mujeres diabéticas tenían más probabilidades de situarse en el tercil inferior del 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 del TBS fueron un predictor de fracturas incidentes independiente de la DMO.

Además, Zhukouskaya *et al.*<sup>44</sup> evaluaron cómo las variables TBS y DMO podrían ser útiles para identificar fracturas vertebrales (FxV) en una cohorte de 99 pacientes (mujeres postmenopáusicas) con diabetes tipo 2 bien compensada (T2D). Compararon estas pacientes con T2D con 107 sujetos control sin T2D. Encontraron que las pacientes con DM2 tenían una mayor prevalencia de FxV en comparación con los controles (34,3 vs. 18,7%,  $p=0,01$ ). El TBS no fue dife-

rente entre los pacientes diabéticos tipo 2 bien compensados y los controles, pero curiosamente, el TBS estaba disminuido en pacientes con DM2 y fracturas.

Por otro lado, Bonaccorci *et al.*<sup>40</sup> 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 el 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.*<sup>45</sup>, en un estudio realizado con 169 mujeres postmenopáusicas coreanas con DM2, encontraron un TBS significativamente menor ( $p=0,008$ ) y una puntuación de FRAX® ajustada por el TBS más alta ( $p=0,019$ ) en el grupo con FxV en comparación con el grupo sin FxV. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en la DMO y las puntuaciones originales de FRAX® entre los 2 grupos. El TBS (OR=1,8 [IC 95%: 1,1-2,7],  $p=0,011$ ) y la puntuación FRAX® ajustada por el TBS (OR=2,0 [IC 95%: 1,1-3,5],  $p=0,020$ ) mostraron unas OR estadísticamente significativas para FxV. El TBS y la FRAX® ajustada por TBS podrían ser herramientas suplementarias para discriminar fracturas osteoporóticas en DM2.

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

- Grado evidencia, 2+.

**Resumen:** Los glucocorticoides (GC) 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.*<sup>46</sup> investigaron los factores de riesgo clínicos asociados con el TBS. Entre 29.407 mujeres de la cohorte de Manitoba con exploraciones con DXA de columna lumbar, 1.213 tenían antecedentes de uso reciente de GC. Encontraron que la probabilidad de un valor de TBS reducido está aumentada en los sujetos con uso reciente de GC tras ajustar por la DMO (OR=1,67 [IC 95%: 1,40-1,99]). Por otra parte, Leib *et al.* y Paggiosi *et al.*<sup>47,48</sup> mostraron que el TBS disminuye en sujetos tratados con glucocorticoides y que el TBS es más sensible que la DMO en estos sujetos. En su estudio, Paggiosi *et al.*<sup>48</sup>, que evaluaron a 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 los sujetos con GC presentaban una disminución significativa del TBS en comparación con las mujeres sin tratamiento previo con GC, y no hubo diferencias en la DMO de columna lumbar. Estos resultados fueron corroborados en un estudio a mayor escala por Leib *et al.*<sup>47</sup>. Este estudio involucró a 1.520 hombres y mujeres con edad igual o superior a 40 años. Entre ellos, 416 sujetos que recibieron GC (dosis  $\geq 5$  mg/día, durante  $\geq 3$  meses) se compararon con 1.104 sujetos de control ajustados por similares sexo, edad e IMC. Los autores demostraron una disminución significativa del TBS ( $p<0,001$ ) en comparación con los controles, mientras que no se observó cambio en la DMO de la columna lumbar ( $p=0,88$ ). Además, observaron disminuciones en el TBS más pronunciadas en varones frente a mujeres. Finalmente, obser-

varon que esta alteración del TBS era aún más pronunciada cuando se comparó los sujetos con GC y con fractura con los sujetos con GC sin fractura ( $p<0,01$ ), o al compararlos 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 [IC 95%: 1,23-1,86] por DE de disminución en el TBS y un AUC de 0,648 [IC 95%: 0,599-0,693]. Un pequeño estudio reciente de Chuang *et al.*<sup>49</sup> 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 en el TBS para la columna lumbar y una probabilidad mayor de fractura estimada por FRAX® ajustada por el TBS.

Una de las formas endógenas de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la presencia de incidentaloma suprarrenal (IS), que puede inducir hipercortisolismo subclínico y aumentar el riesgo de fractura. En una cohorte de 102 pacientes<sup>50</sup>, los autores establecieron que los sujetos con IS 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* del TBS de  $-3,18\pm 1,21$  vs.  $-1,70\pm 1,54$  ( $p<0,0001$ ), a pesar de contar con un *Z-score* de la 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.*<sup>51</sup> encontraron en una población de 182 pacientes con hipercortisolismo subclínico que solo el nivel de cortisol libre en orina de 24 h (24hUFC) fue el único predictor de fractura. Estos autores observaron valores bajos del TBS en su población (puntuación promedio de *Z-score* del TBS=  $-1,86$ ), mientras que la disminución de la DMO fue menor que la puntuación promedio de *Z-score* de la DMO=  $-1,60$ ).

**Propuesta de enunciado 3:** El 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 (FxV) ocurren independientemente de la DMO y pueden depender de la disminución de la calidad ósea.

En su estudio transversal, Romagnoli *et al.*<sup>12</sup> observaron un TBS significativamente más bajo en 73 mujeres postmenopáusicas 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 [IC 95%: 0-0,534],  $p=0,028$ ). En un estudio que incluyó tanto componentes transversales como longitudinales, Eller-Vainicher *et al.*<sup>52</sup> compararon a 92 pacientes con hiperparatiroidismo primario (74 de ellos eran mujeres postmenopáusicas 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 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 del TBS aumentó en 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.*<sup>53</sup> evaluaron la relación entre el TBS, la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HRpQCT) y la resistencia ósea (mediante análisis de elementos finitos) en radio distal y tibia en 22 mujeres postmenopáusicas 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.*<sup>54</sup> no encontraron diferencias significativas en el TBS al comparar pacientes normocalcémicos *vs.*

hipercalcémicos. Cipriani *et al.*<sup>55</sup> investigaron los cambios esqueléticos después de la restauración del estado euparatiroideo, y, a diferencia de Rolighed *et al.*<sup>56</sup>, no encontraron cambios significativos en el TBS después de la paratiroidectomía en pacientes con HPTP. Sin embargo, encontraron un aumento significativo del TBS después de los 18 meses de tratamiento con parathormona recombinante (rhPTH) en pacientes hipoparatiroides.

**Propuesta de enunciado 4:** El TBS podría ser útil para valorar fragilidad ósea en pacientes con osteoartritis severa.

- Grado evidencia, 2+.

**Resumen:** La osteoartritis lumbar sobreestima la densidad ósea medida mediante DXA.

En estos estudios, se ha valorado el impacto de la osteoartritis de columna lumbar sobre el resultado del TBS basándose en una cohorte francesa de 390 mujeres de 50 años o más<sup>11</sup> y en una parte de la cohorte OPUS que incluía 727 mujeres postmenopáusicas de 55 años o más<sup>57</sup>. En el estudio de Dufour *et al.*<sup>11</sup>, se evaluó la presencia de osteoartritis usando la definición ISCD (una diferencia de más de 1 DE en el T-score entre dos vértebras adyacentes). En el estudio de Kolta *et al.*<sup>57</sup>, utilizaron la clasificación de Kellgren y Lawrence (KL) basada en radiografías de la columna lumbar lateral. En ambos estudios se han observado diferencias significativas entre aquellos con y sin osteoartritis en la densidad mineral ósea medida por DXA. En el estudio de Kolta *et al.*, el aumento de DMO se correlacionó con la severidad de la osteoartritis (escala KL). Sin embargo, los valores de TBS no estuvieron influidos por la presencia de osteoartritis en ambos estudios<sup>11,57</sup>.

## Revisión de la evidencia científica sobre uso clínico del TBS: Posiciones oficiales de la SEIOMM

### Resumen

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

- El TBS puede utilizarse para valorar el riesgo de fractura vertebral, de fémur y fragilidad global en mujeres y hombres a partir de los 50 años.

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

- El TBS puede usarse junto con la DMO para valorar la fragilidad vertebral, de fémur y global en hombres y mujeres a partir de los 50 años de edad.

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

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

- El TBS puede utilizarse para evaluar cambios en el tiempo.

[Nivel de evidencia, 2+. Grado de recomendación, C]

- El TBS no mejora a la DMO en la valoración del efecto del tratamiento a lo largo del tiempo. No debe utilizarse en la valoración de respuesta a los bifosfonatos.

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

#### 3. Cuestión: ¿En qué patologías el TBS es especialmente útil?

- El TBS se puede utilizar para evaluar el riesgo de fractura en sujetos que padecen diabetes.
- El TBS se puede utilizar para evaluar el riesgo de fractura en sujetos tratados con glucocorticoides.
- El TBS se puede usar para la orientación clínica de sujetos que padecen hipo e hiperparatiroidismo.
- El TBS se puede usar para la orientación diagnóstica de pacientes en presencia de osteoartritis.

[Nivel de evidencia, 2+]

Tabla 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación de la Red de Guías Intercolegiales Escocesas (SIGN)

<b>Niveles de evidencia científica</b>	
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
<b>Grados de recomendación</b>	
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

**Agradecimientos:** A los colaboradores de Medimaps: Renaud Winzenrieth, Laureen Ferchaud, Marie-Emilie Mathieu, Doris Tran y Celine Gerard, por contribuir a iniciar el proyecto y que saliera adelante, por dar soporte económico, aún cuando no tenían clara la compensación; en fin, por todo su esfuerzo. También nuestro agradecimiento a Didier Hans, Director de Medimaps.

#### **Bibliografía**

1. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2013;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;96(6):500-9.

3. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its interaction with FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-8.
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;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;24(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;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;26(11):2762-9.
8. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone.* 2013;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.
10. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, et al. 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.* 2014;29(2):399-407.
11. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehsen N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2837-46.
12. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpicello A, et al. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2013;53(1):154-9.
13. Senn C, Günther B, Popp AW, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. 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.* 2014;25(7):1945-51.
14. Krueger D, Libber J, Binkley N. Spine trabecular bone score precision, a comparison between GE Lunar standard and high-resolution densitometers. *J Clin Densitom.* 2015;18(2):226-32.
15. Simonelli C, Leib E, Mossman N, Winzenrieth R, Hans D, McClung M. 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.* 2014;17(2):314-9.
16. Iki M, Tamaki J, Sato Y, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int.* 2015;26(1):245-52.
17. Aloia JF, Mikhail M, Usera G, Dhaliwal R, Islam S. Trabecular bone score (TBS) in postmenopausal African American women. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):1155-61.
18. Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, Leslie WD. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):1073-8.
19. Di Gregorio S, Del Rio L, Rodriguez-Tolra J, Bonel E, Garcia M, Winzenrieth R. Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone.* 2015;75: 138-43.
20. Ebina K, Hirao M, Hashimoto J, Hagihara K, Kashii M, Kitaguchi K, et al. Assessment of the effects of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily teriparatide in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab.* 2018;36(4):478-87.
21. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in postmenopausal women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;175(10):1612-21.
22. Kalder M, Kyvernitakis I, Albert U S, Baier-Ebert M, Hadji P. 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. *Osteoporos Int.* 2015;26(1):353-60.
23. Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Hans D, Lix LM. Change in Trabecular Bone Score (TBS) with antiresorptive therapy does not predict fracture in women: The Manitoba BMD Cohort. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(3):618-23.
24. Librizzi MS, Guadalix S, Martinez-Diaz Guerra G, Allo G, Lora D, Jimenez C, et al. Trabecular bone score in patients with liver transplants after 1 year of risedronate treatment. *Transplant Int.* 2016;29(3):331-7.
25. Rodríguez M, Pineda M, Servitja S, Garcia N, Martos T, Tusquets I, et al. TBS and BMD at the end of Al-therapy: A prospective study of the B-ABLE cohort. *Bone.* 2016;92:1-8.
26. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Zanchetta JR, Bone HG, Chapurlat R, et al. 2017. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017; 28(10):2967-73.
27. Miyaoka D, Imanishi Y, Ohara M, Hayashi N, Nagata Y, Yamada S, et al. Effects of teriparatide and sequential minodronate on lumbar spine bone mineral density and microarchitecture in osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(4):396-403.
28. Muschitz C, Kocijan R, Pahr D, Patsch JM, Amrein K, Misof BM, et al. Ibandronate increases sclerostin levels and bone strength in male patients with idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2015;96(6):477-89.
29. Petranova T, Sheytanov I, Monov S, Nestorova R, Rashkov R. Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2014; 28(6):1127-37.
30. Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, et al. 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. *J Bone Miner Res.* 2013;28(3):449-54.
31. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, Kohlmeier LA, Krohn KD, Leib ES, et al. 2016. Trabecular Bone Score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2122-8.
32. Shin MS, Cho EH, Kim HY. Longitudinal change in Trabecular Bone Score during and after treatment of osteoporosis in postmenopausal Korean women. *J Bone Metab.* 2017;24(2):117-24.
33. Tsai JN, Jiang LA, Lee H, Hans D, Leder BZ. Effects of teriparatide, denosumab, or both on spine trabecular microarchitecture in DATA-Switch: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Densitom.* 2017;20(4):507-12.
34. Watts NB, Aggers D, McCarthy EF, Savage T, Martinez S, Patterson R, et al. 2017. responses to treatment with teriparatide in patients with atypical femur fractures previously treated with bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1027-33.
35. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measures from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD. *J Clin Densitom.* 2015;18:274-86.
36. Martineau P, Leslie WD. Trabecular Bone Score (TBS): Method and applications. *Bone.* 2017;104:66-72.

37. Dhaliwal R, Gibula D, Ghosh C, Weinstock RS, Moses AM. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2014;25(7):1969-73.
38. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):475-82.
39. Caffarelli C, Giambelluca A, Ghini V, Francolini V, Pitinca MDT, Nuti R, et al. In type-2 diabetes subjects trabecular bone score is better associated with carotid intima-media thickness than BMD. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(4):404-11.
40. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, Maietti E, Ulivieri FM, Caudarella R, et al. Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX(R) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(5):951-7.
41. Holloway KL, De Abreu LLF, Hans D, Kotowicz MA, Sajjad MA, Hyde NK, et al. Trabecular Bone Score in men and women with impaired fasting glucose and diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(1):32-40.
42. Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J, et al. 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.* 2017;105:18-25.
43. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):602-9.
44. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Gaudio A, Privitera F, Cairoli E, Ulivieri FM, et al. 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. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):49-56.
45. Choi YJ, Ock SY, Chung YS. 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. *J Clin Densitom.* 2016;19(4):507-14.
46. Leslie WD, Krieg MA, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):374-9.
47. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):39-48.
48. Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int.* 2015;26(6):1773-80.
49. Chuang MH, Chuang TL, Koo M, Wang YF. Trabecular Bone Score reflects trabecular microarchitecture deterioration and fragility fracture in female adult patients receiving glucocorticoid therapy: a pre-post controlled study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4210217.
50. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res.* 2012;27(10):2223-30.
51. Belaya ZE, Hans D, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Sasonova NI, Solodovnikov AG, et al. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Arch Osteoporos.* 2015;10:44.
52. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(2):155-62.
53. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular bone score (TBS) -a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1963-70.
54. Diaz-Soto G, de Luis Roman D, Jauregui OI, Briongo L, Romero E, Perez-Castrillon JL. Trabecular bone score in patients with normocalcemic hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016;22(6):703-7.
55. Cipriani C, Abraham A, Silva BC, Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;55(2):591-8.
56. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1072-80.
57. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Ambrecht G, Felsenberg D, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int.* 2014;25(6):1759-64.