

TRABAJO FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA MEDIANTE *Trabecular Bone Score (TBS)*

Tutor: Prof. José Luis Pérez Castrillón

Cotutor: Dr. Ricardo Usategui Martín

Autor: Ernesto Suastegui Olimpieva

Curso académico: 2018/19

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
Osteoporosis	2
Importancia de las fracturas	3
Procedimientos diagnósticos de la osteoporosis.	4
Radiografía simple	4
DXA (densitometría radiológica dual):.....	4
Ultrasonometría cuantitativa del calcáneo (QUS):.....	4
Determinación de marcadores óseos.....	5
Determinación de la calidad ósea:.....	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

INTRODUCCIÓN

Osteoporosis

La osteoporosis se define como la enfermedad del hueso caracterizada por una menor resistencia del mismo, que se debe tanto a un déficit en la densidad mineral ósea (cantidad) como a una alteración en la microarquitectura (calidad) del hueso, o a ambos factores, lo que ocasiona una mayor fragilidad y una mayor predisposición a sufrir fracturas ante mínimos traumatismos (1).

Se trata de un problema sanitario mundial de gran magnitud que aumenta con el envejecimiento y el estilo de vida de la población, especialmente, en los países occidentales. Una de sus mayores complicaciones son las fracturas, que, además, conllevan un elevado coste sanitario y social (2).

Según la **definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)** en 1994, se considera que se padece **osteoporosis** en los siguientes casos (Tabla 1) (2):

- Cuando la densidad mineral ósea (DMO) es igual o inferior a $-2,5$ desviaciones estándares (T-score $\leq -2,5$ DE), y que existe osteoporosis establecida cuando además de reunir el criterio anterior, se ha producido una fractura por fragilidad.
- Se habla de osteopenia cuando el valor de DMO se encuentra entre $-1,0$ y $-2,4$ desviaciones estándares.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS (3).

Valoración	Valor de DMO
Normal	T-score > -1 DE
Osteopenia	T-score entre -1 y $-2,5$ DE
Osteoporosis	T-score $< -2,5$ DE

T-score es el valor medio de la DMO comparado con el valor medio del adulto joven, expresado en términos de desviación estándar.

Se estima que unas 75 millones de personas sufren osteoporosis en EEUU, Europa y Japón (en España unos 2 millones de mujeres y 800.000 hombres presentan osteoporosis). Con los criterios de la OMS se ha estimado que la prevalencia de la osteoporosis en mujeres de raza blanca mayores de 50 años es del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas

ellas. La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para el intervalo 50 y 59 años hasta más del 80% en edades superiores a 80 años (3).

Importancia de las fracturas

La fractura por fragilidad es aquella que se produce sin existir un traumatismo suficiente que justifique la rotura en un hueso que aparentemente, previamente estaba sano (4).

La pérdida de masa ósea suele producir pocos síntomas, por lo que las manifestaciones clínicas de la osteoporosis se refieren casi en exclusiva a las fracturas óseas. Dichas fracturas suelen producirse principalmente en las vértebras, el fémur proximal (cadera), y el antebrazo distal (muñeca), aunque también pueden observarse fracturas en el resto de localizaciones (4).

Melton et al estimaron la proporción de fracturas atribuibles a osteoporosis y encontraron que esta patología es responsable de la mayor parte de las fracturas de cadera, columna y muñeca, aumentando la probabilidad de padecer dichas fracturas con la edad (4).

Además, se ha podido observar que las fracturas osteoporóticas presentan una tasa de mortalidad significativa, debido a lo cual se ha asociado con una reducción de la supervivencia del 12-20%, aunque muchas muertes se deben a patologías asociadas pues son pacientes frágiles (4).

En el caso de la fractura de cadera, se ha estimado en un 5% la probabilidad de muerte durante el primer año en las mujeres que la han sufrido (4).

En función de la edad, el riesgo de mortalidad al cabo de un año en mujeres varía entre el 2 y más del 10% (tabla 2) (4).

Tabla 2: Tasa de mortalidad por 1000 habitantes en la población femenina al año de una fractura de cadera.

Edad	Tasa en población general	Tasa de fractura de cadera	RR de mortalidad
50	2,25	35,8	15,9
55	3,07	25,7	8,4
60	5,06	54,8	10,8
65	8,23	39,6	4,8
70	15,53	97,1	6,3
75	25,8	80,8	3,1
80	47,1	199,5	4,2
85	83,4	166,1	2,0

Procedimientos diagnósticos de la osteoporosis.

El objetivo al diagnosticar la baja masa ósea es identificar a los pacientes que van a tener una mayor probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica, y por tanto intentar prevenirla, y si ya se ha producido la misma (osteoporosis establecida), evitar que se vuelva a fracturar (5).

Entre los procedimientos diagnósticos de la osteoporosis tenemos:

Radiografía simple

Varias guías de práctica clínica basándose en estudios de calidad concluyen que la radiografía no ha demostrado ser un método sensible ni específico para valorar los cambios de densitometría ósea. Se ha visto que cuando la DMO alcanza el 30-50% del total, la detección subjetiva de signos de osteopenia u osteoporosis es tardía (6).

Por tanto, la radiografía simple no debe de utilizarse para el diagnóstico de la osteoporosis, pero sí que está indicada su realización ante sospecha clínica de fracturas por fragilidad (6).

DXA (densitometría radiológica dual):

Se ha observado que las determinaciones de la DMO mediante la DXA pueden predecir el riesgo de fractura e identificar personas con alto riesgo de fractura. Algunas de las revisiones de estudios de cohorte y de casos y controles han documentado una relación directa entre la disminución de la DMO y un aumento del riesgo de fractura ósea.

Por tanto, según varias guías de práctica clínica se ha visto que la DXA central (cadera y columna) es la técnica diagnóstica de elección para evaluar la DMO en la práctica clínica, además de considerar a la DXA como uno de los procedimientos óptimos para estimar el riesgo de fractura, y que la DXA de cuello femoral es el mejor predictor de fractura de cadera (6).

Ultrasonometría cuantitativa del calcáneo (QUS):

Según varias de las guías clínicas la QUS no debe ser considerada para el diagnóstico de la osteoporosis debido a: una baja precisión (en general), los cambios en el calcáneo pueden no reflejar los cambios en la columna dorsal o cadera, las medidas que ofrecen no están estandarizadas entre aparatos de QUS, y la T-score que proporciona no es equivalente a la T-score obtenida de una DXA central a partir de la cual se establecieron los criterios diagnósticos de la OMS (6).

Además, aunque existe correlación significativa entre la BUA del calcáneo y la DMO medida mediante DXA, no es posible identificar de forma fiable a las mujeres con baja masa ósea con la ultrasonografía del calcáneo (7).

Determinación de marcadores óseos

La determinación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo supone un método novedoso en la evaluación clínica de pacientes osteoporóticos. Su uso podría permitir la identificación de pacientes con mayor riesgo de fractura y monitorizar la respuesta terapéutica. Entre los biomarcadores que se pueden llegar a medir destacan los de la tabla 3 (8).

Tabla 3: Marcadores de remodelado óseo (8).

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Suero	Suero
Fosfatasa alcalina total	Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)
Fosfatasa alcalina ósea	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP)
Osteocalcina	Beta-CrossLaps (B-CTX)
Propéptido C-terminal del protocólágeno tipo I (PICP)	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)
Propéptido N-Terminal del protocólágeno tipo I (PINP)	
	Orina
	Excreción urinaria de calcio
	Hidroxiprolina
	Piridinolina (Pir)
	Deoxipiridinolina (Dpir)
	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP)
	Alpha-CrossLaps (a-CTX)
	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)

Torres et al. Endocrinología y Nutrición 2003; 50(6):72.

Sin embargo, se ha visto que ningún marcador óseo ni grupo de marcadores óseos identifica adecuadamente a las mujeres que según la densitometría presentan una DMO baja. Los resultados de los marcadores óseos y las mediciones de pérdida de DMO no muestran una buena correlación (6).

La mayoría de los métodos que evalúan los marcadores óseos presentan una importante variabilidad debido a múltiples factores (edad, sexo, raza, determinadas enfermedades y medicamentos, dieta, ejercicio físico, estación del año y momento del día, las características

de los instrumentos y los diferentes proveedores que realizan las mediciones) que pueden afectar a los resultados finales (6).

Por tanto, según varias guías de práctica clínica, se concluye que los marcadores óseos no son útiles para el diagnóstico, y teniendo en cuenta la evidencia disponible, actualmente no se recomienda su determinación sistemática en la evaluación del paciente con osteoporosis (6).

Determinación de la calidad ósea:

La calidad ósea reúne varios componentes: “macro” y “microarquitectura” (forma, longitud de los huesos, espesor cortical, conexiones trabeculares y resistencia a la presión y torsión), “mineralización” de la matriz, capacidad de reparación de “microfracturas”, etc (1).

Las alteraciones en la calidad del hueso son más difíciles de medir que la disminución de la DMO, pero provocan una reducción importante de la capacidad de resistencia mecánica del hueso, mayor fragilidad del mismo y, por lo tanto, un efecto multiplicador en el aumento del riesgo de fractura (1).

Uno de los métodos que nos permiten medir la calidad ósea es el **Trabecular Bone Score (TBS)**. El TBS consiste en una medición indirecta de la microestructura ósea. Mediante un programa informático se mide la escala de grises que se basa en el uso de variogramas experimentales sobre imágenes en proyección 2D, y que permite diferenciar entre dos microarquitecturas tridimensionales (3D) que presentan la misma densidad ósea pero diferentes características trabeculares (9).

El TBS mide la tasa promedio de variación local en escala de grises sobre imágenes de proyección 2D. Este parámetro se obtiene luego del re-análisis de un examen de DXA, y puede compararse con la DMO dado que ambos evalúan la misma región ósea. El valor agregado del TBS respecto de la densitometría mineral ósea para la evaluación del riesgo de fracturas ha sido documentado en estudios transversales, prospectivos y longitudinales (9).

De hecho, se ha hallado que el TBS: 1) es más bajo en mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa, comparado con mujeres sin fractura pareadas por edad y DMO; 2) brinda un aumento incremental en el odds ratio para fractura de columna cuando se combina con la DMO de columna; 3) es más bajo en mujeres con fracturas (comparado con aquellas sin fracturas), independientemente de si su DMO reúne los criterios para osteoporosis u osteopenia; 4) predice fracturas en forma prospectiva, tal como lo hace la DMO; 5) rescata alrededor de 1/3 de las fracturas clasificadas de manera errónea según la

definición de DMO de la OMS para osteoporosis aislada; y 6) se comporta de manera diferente de acuerdo con el tipo de terapia ósea implementada (9).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica referente a los valores de TBS en mujeres postmenopáusicas y su relación con las fracturas osteoporóticas. La búsqueda se ha realizado a cabo en la base de datos científica Pubmed combinando las siguientes palabras: TBS, fracture, osteoporosis, bone densitometry.

También se aplicaron los siguientes filtros como criterios de búsqueda de los artículos:

- Tipo de estudio:
 - Ensayos clínicos (clinical trials).
 - Casos y controles (case control).
 - Cohortes (cohort).
 - Estudio transversal (cross-sectional study)
 - Estudios observacionales (observational studies).
 - Revisiones sistemáticas (reviews).
 - Metaanálisis (meta-analysis).
- Idiomas: español e inglés.
- Especie: humanos (humans).
- Periodo de búsqueda: con respecto a este filtro, se han tenido en cuenta todos los artículos sin restricción de fecha, dado que el TBS es un método novedoso que se ha implementado en el año 2008.

La búsqueda de la bibliografía finalizó en fecha 20/11/2018.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión bibliográfica consiste en determinar la utilidad del TBS para predecir el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas. Como resultado de la búsqueda bibliográfica se encontraron 84 artículos, a los cuales se les aplicó como criterios de exclusión los que presentaban pacientes con alguna patología sistémica o tratamiento farmacológico, así como los artículos que no incluyan a mujeres postmenopáusicas, quedándonos finalmente con 11 artículos, siendo 6 de ellos estudios de cohorte, 3 estudios de casos y controles, y 2 estudios transversales (Figura1).

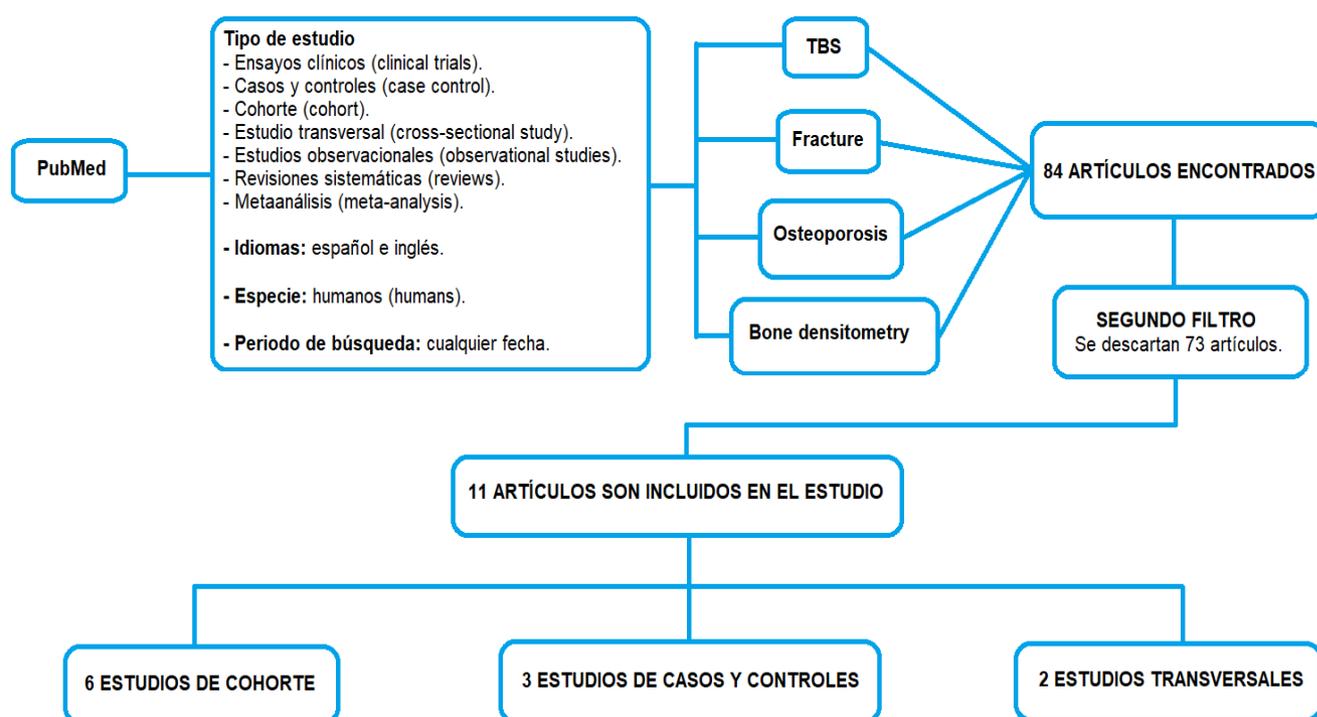


Figura 1: diagrama de flujo sobre la selección de estudios.

En el estudio de Redondo et al. (10) se analizaron 2.257 mujeres españolas posmenopáusicas procedentes de la cohorte FRODOS, observado que el valor medio del TBS fue de $1,203 \pm 0,121$ (correspondiendo a valores de microarquitectura degradada), siendo $1,157 \pm 0,12$ en osteoporóticas, $1,213 \pm 0,12$ en osteopenicas, y $1,245 \pm 0,12$ ($p < 0,001$) en los casos de DMO normal (10).

Se vio que los valores del TBS se relacionaron inversamente con la edad, el peso y la altura, y de forma positiva con la DMO (esta relación positiva es variable según las regiones anatómicas estudiadas y las características epidemiológicas del paciente) (10). Dicha relación inversa resulta algo confusa, sobre todo la referente a la altura y el peso, ya que normalmente se consideraba que un mayor peso y altura actuaban como factores

protectores para la osteoporosis, siendo por el contrario factores de riesgo de artrosis, por lo que estaría bien realizar más estudios al respecto con el fin de confirmar esa relación inversa.

En cuanto a las variables clínicas, el antecedente de fractura por fragilidad se asoció de forma significativa con un menor TBS. Asimismo, la mayoría de las mujeres con antecedentes de fractura tenían valores de TBS degradado y, de hecho, solo un 18% de estas tenían valores normales. Aunque la relación entre los valores de TBS y DMO fue débilmente positiva, la mayoría de los pacientes con osteoporosis densitométrica (71%) tenía una microarquitectura degradada, algo que también se observó en el 50% de las mujeres con osteopenia (10). Estos datos sugieren que el TBS nos podría dar información complementaria en la valoración del riesgo de fracturas en el grupo de mujeres con osteopenia.

En la cohorte del estudio de Tamaki et al. (11) se ha seguido durante 10 años a mujeres de etnia asiática, observando que aquellas mujeres que sufrieron fracturas osteoporóticas tienen valores de TBS significativamente menores que aquellas que no presentaron fracturas (11).

Al comparar a mujeres con fractura de cadera respecto aquellas que no lo han experimentado, se observaron valores de TBS significativamente menores en aquellas que sufrieron fracturas de cadera (1.083 ± 0.774 vs. 1.185 ± 0.117 , $p = 0.040$) (11). Como se puede ver, al igual que en el estudio de Redondo et al. (10) parece que el hecho de tener antecedentes de fractura está relacionado con un TBS bajo, lo que es lógico, dado que, si el TBS refleja la microarquitectura ósea, y esta se encuentra degradada, entonces es más fácil que se pueda producirse una fractura en estos casos.

Otro de los datos que obtuvimos de este estudio, es que existe una relación inversamente proporcional entre TBS y la edad ($r = -0.70$, $p < 0.001$), al igual que entre TBS y la probabilidad estimada mediante FRAX ($r = -0.59 \sim -0.415$, $p < 0.001$ para todos), además de la existencia de una relación directamente proporcional entre TBS y DMO del cuello femoral y en columna lumbar (cuello femoral: $r = 0.591$, $p < 0.001$; Columna lumbar: $r = 0.70$, $p < 0.001$)(11). Esto nos confirma, por un lado, de que la edad como ya es sabido, está relacionada con la pérdida de la densidad y de la calidad ósea (12, 13), y por otro lado de que el TBS tiene una relación positiva con la DMO, pero dicha relación suele variar en función de la región donde se haga dicha DMO, habiendo menor relación en el caso del cuello femoral (11).

Las mujeres que experimentaron fracturas en la cadera u otros sitios tuvieron valores de TBS significativamente más bajos que aquellos sin fracturas (1.077 ± 0.078 vs. $1.184 \pm$

0.115, $p = 0.003$, en la cadera; 1.123 ± 0.093 vs. 1.186 ± 0.116 , $p < 0.001$, en otros lugares) (11). Estos datos son bastante interesantes, pues por lo general en dicha muestra, las fracturas de cadera ocurren con un TBS más bajo, que el que se tiene con una fractura en cualquier otro sitio, por lo que quizás en el futuro los valores del TBS nos puedan orientar sobre el tipo de fractura para la que más riesgo tenga la paciente con dichos valores del TBS, y si el riesgo es alto entonces empezar a tratar a la paciente cuanto antes.

Otra de las cosas que se describían en el trabajo de Tamaki et al. (11) fue que la combinación de TBS con la versión japonesa de FRAX puede mejorar la clasificación de riesgo para la predicción de las principales fracturas osteoporóticas entre las mujeres japonesas (11). Estos hallazgos sugieren que la combinación de TBS y FRAX puede ser útil para detectar y determinar umbrales para la intervención terapéutica en mujeres japonesas (11).

En la cohorte del estudio de Briot et al. (14) se realizó un seguimiento de 1007 mujeres (edad media 65.9 ± 6.9 años) observando que los pacientes con fracturas osteoporóticas presentaban una mayor edad, un mayor número de antecedentes de fractura por traumatismo leve, un mayor número de fracturas vertebrales demostradas radiográficamente y tuvieron unos valores más bajos de DMO lumbar, de cadera, de cuello femoral y de TBS que los pacientes sin fractura osteoporótica (14).

El TBS se correlacionó débilmente con un DMO lumbar ($r = 0,48$), de cadera ($r = 0,38$) y de cuello femoral ($r = 0,31$)(14). Estos datos difieren bastante con los aportados por el estudio de la cohorte japonesa de Tamaki et al. (11) pese a ello, los dos estudios tienen una cosa en común, y es que en ambos, la DMO de cadera parece estar menos relacionada con el TBS que la DMO lumbar, lo que nos puede indicar que quizás, el TBS no sea el mejor método para determinar el riesgo de fracturas de cadera, o que por el contrario habría que poner unos límites más bajos del TBS que nos indiquen de que existe riesgo de ese tipo de fracturas.

Además, se describió que la combinación de TBS y DMO lumbar mejora el rendimiento de la DMO lumbar en solitario para la predicción de fracturas vertebrales demostradas radiográficamente en mujeres postmenopáusicas, a diferencia de la combinación de TBS y DMO de cadera y cuello femoral, que presenta una predicción similar que la DMO en cadera y cuello femoral aislada (14). Como ya hemos mencionado antes, según esto, parece que el TBS no es el mejor método para la predicción del riesgo de fracturas de cadera, aunque su combinación con la DMO lumbar parece tener un mejor rendimiento para las fracturas vertebrales.

Con respecto a la cohorte de Popp et al. (15) en la que se incluyeron 556 mujeres de población suiza, que fueron seguidas durante $2,7 \pm 0,8$ años y cuya edad media es 76.1 ± 3.0 años, se observó que la DMO lumbar y de cadera fue de 0.863 ± 0.174 y 0.771 ± 0.121 g / cm², respectivamente; y un TBS de 1.195 ± 0.115 . Se vio que la DMO lumbar y el TBS estaban moderadamente correlacionados, y que las mujeres que sufrieron una fractura presentaban una mayor edad, una DMO inicial más baja, un TBS más bajo, además de ser más propensas a tener una fractura durante la edad adulta (15).

Los cocientes de riesgo ajustados por edad e índice de masa corporal (IMC) (Hazard ratio (HR) por desviación estándar (SD)) fueron 1.58, 1.77 y 1.59 para la DMO de columna lumbar, cuello femoral y de cadera respectivamente, y 2.01 para TBS lumbar, todos con intervalos de confianza del 95%.

Los HR para TBS lumbar se mantuvieron significativos cuando se ajustaron a los valores de DMO de cualquier ubicación. La combinación de TBS lumbar con DMO lumbar o la puntuación mínima de DMO dio como resultado aumentos estadísticamente significativos en los HR (15). En contraste, la combinación de TBS lumbar con la DMO de cuello femoral o de cadera no mejoró significativamente la HR (15). Una vez más, como ya vimos anteriormente, parece que el TBS no es el método adecuado para determinar el riesgo de fractura femoral.

Finalmente, mientras que el 58 y el 60% de las fracturas por fragilidad ocurrieron en mujeres con DMO con unos valores por debajo de -2.5 y un TBS de 1.150 , respectivamente, combinando estos dos umbrales se logró identificar al 77% de todas las mujeres con una fractura osteoporótica incidente (15). En mujeres con osteopenia, el 47,4% de las personas con una fractura incidental tenían un valor de TBS lumbar en el tercil más bajo en comparación con el 25,0% de las que no lo tenían (15).

También, se pudo observar que la combinación de la DMO con el TBS puede mejorar la predicción del riesgo de fractura en mujeres ancianas de Suiza, y, además, el TBS fue numéricamente superior a la DMO medida en cualquier sitio (cuello femoral, cadera total, columna lumbar) con respecto a la predicción del riesgo de fractura (15). Esta última información no clarifica si el TBS es superior a la DMO a la hora de predecir el riesgo de cualquier tipo de fractura, o solo de algunas de ellas, ya que como ya vimos no parece ser muy útil en las fracturas de cadera (14).

En la cohorte del estudio de Boutroy et al. (16) se ha observado que las mujeres que más fracturas han presentado fueron las de mayor edad (70.4 ± 9.4 vs. 65.3 ± 7.6 años, $p < 0.001$), siendo el valor de la DMO de columna y cadera de (-1.9 ± 1.2 vs. -1.4 ± 1.3 y -1.3 ± 0.9 vs. -0.7 ± 0.9 respectivamente, $p \leq 0.001$ para ambos), y el valor del TBS ($1.237 \pm$

0.098 vs. 1.284 ± 0.105 , $p < 0.001$), siendo los valores menores en el grupo de mujeres que presentaban fractura (16).

Por tanto, la edad, como ya se da descrito (11, 12, 13), es uno de los factores a tener en cuenta en el riesgo de fracturas, y, además, según el mismo estudio, se correlaciona tanto con la DMO como con el TBS ($r = -0.23$ y -0.43 respectivamente, $p < 0.001$) (16).

Con respecto a los modelos de regresión univariable aportados por el mismo estudio de Boutroy et al. (16) se vio que cada disminución de la desviación estándar en la DMO lumbar y en el TBS fue predictora de un riesgo significativamente mayor de fractura, siendo la odds ratio (OR) [IC del 95%] de 1,42 [1,17 - 1,72] y 1,57 [1,25 - 1,98], respectivamente (16).

En lo referente al TBS, el 37% de las fracturas ocurrieron en mujeres que estaban en el cuartil más bajo del TBS (< 1.209), con una tasa de fractura del 25%, que es mayor al de mujeres con TBS por encima de dicho umbral (25% vs 14%, $P = 0.002$). El 35% de las fracturas producidas en mujeres osteopénicas se produjeron estando en el cuartil bajo del TBS (índice de fractura del 25% vs 13% de mujeres con TBS > 1.209). Solo 11 mujeres presentaron a la vez una DMO normal y TBS bajo, sufriendo el 27% de ellas fractura (16).

En base a estos datos se puede decir que a menor valor del TBS, parece que la paciente tiene más probabilidades de sufrir una fractura, y que tener una DMO normal no descarta la probabilidad de padecer fractura.

Otro de los datos interesantes es que el umbral bajo del TBS no fue del todo predictivo para el riesgo de fracturas en mujeres osteoporóticas, pero sí lo fue para las no osteoporóticas (OR= 2.75 [1.47; 5.17], así como para DMO normal y osteopénica en solitario (OR = 4.5 [1.04 - 19.43] y 2.19 [1.08 - 4.44], respectivamente, y que tras realizar el ajuste a los factores de confusión en el análisis multivariable (que incluye la edad, peso y fracturas prevalentes), se vio que tener un TBS bajo sigue siendo predictivo de todo riesgo de fractura en mujeres no osteoporóticas y con DMO normal (OR = 2.24 [1.16; 4.31] y 4.5 [1.04; 19.43] respectivamente) (16). Es decir, que, según estos datos, el TBS nos puede ser útil en las mujeres no osteoporóticas, para detectar a aquellas que pese a tener una DMO normal u osteopénica, tienen un gran riesgo de sufrir una fractura, y por tanto su detección temprana sería de gran utilidad en la práctica clínica y manejo del paciente.

En uno de los estudios de casos y controles de Del Rio et al. (17) (basado en las fracturas transcervicales), se observó una correlación modesta entre la DMO lumbar y el TBS en pacientes con fracturas ($r=0.41$, $p < 0.05$), y se vio que ambas discriminaban igual de bien las fracturas (OR=2.21 [1.56–3.13] y OR=2.05 [1.45–2.89], respectivamente), pero siendo estos valores más bajos que la DMO de cadera o de fémur (OR=5.86 [3.39–10.14] y OR=6.06

[3.55–10.34], respectivamente) (17). Pese a ello, tras realizar el ajuste por edad, la DMO lumbar y el TBS siguieron siendo significativos para la discriminación de fracturas transcervicales (OR=1.94 [1.35–2.79] y OR=2.39 [1.70–3.37]), mejorando la predicción de fracturas en un 25%. Con respecto al TBS, el 45% de las fracturas de dicho estudio ocurrieron en pacientes en el rango bajo del TBS ($TBS \leq 1.219$), y entre las mujeres con osteopenia, hasta el 42,9% de las fracturas estaban en este rango bajo (17). Por tanto, como ya hemos visto en el estudio anterior, hay una gran parte de mujeres que no presenta osteoporosis, y que teniendo un TBS bajo, ha desarrollado fractura. En el caso de este estudio (Del Rio et al)(17), se ha visto que aunque el TBS y la DMO lumbar tienen la capacidad de predecir fracturas de cadera, la DMO femoral es el mejor predictor de este tipo de fracturas, anulando al resto de los parámetros (17).

En lo referente a las diferencias que puede tener el TBS en mujeres de distintas etnias, tenemos los datos de un estudio de casos y controles y de dos estudios transversales.

El estudio de casos y controles de Leib et al. (18), estaba basado en los datos obtenidos de mujeres de etnia Caucásica (CA), en las cuales, como hemos visto en el estudio de Boutroy et al. (16), la edad y el TBS mostraron estar relacionados con una mayor probabilidad de padecer fractura (OR 1.35 [1.20-1.53] y OR 1.38 [1.22-1.56] respectivamente) (18).

En el análisis univariable tras realizar el ajuste por edad, tanto la DMO como el TBS siguieron siendo predictores significativos de fractura ($p < 0.0001$) con una OR por cada disminución de la DE de 1.16 [1.02-1.32] y 1.28 [1.13-1.46] respectivamente (18).

En lo referente al análisis multivariable, el modelo que combina la DMO con el TBS, se asoció con un incremento del 38% de la OR de las fracturas (1.38[1.23–1.55]); además, en dicho modelo, el TBS en solitario siguió siendo un factor estadísticamente significativo como predictor de fracturas (OR 1.33[1.17–1.52]), todo lo contrario que la DMO (OR 1.12 [0.98–1.28])(18).

Se observó que estos valores aumentaban en caso de utilizar una combinación de la edad, TBS e historia familiar de fracturas, llegando a alcanzar una OR de 1.45 [1.30-1.62], siendo los predictores más fuertes la edad (OR 1.26 [1.11–1.44]) y el TBS (OR 1.28[1.13–1.46]) (18).

Tras completar la estratificación por el tipo de fractura, el TBS siguió asociándose con la presencia de fracturas mayores osteoporóticas (cadera, antebrazo, columna y hombro) (OR 1.59 [1.33–1.90], y para fracturas osteoporóticas menores (OR 1.22 [1.04–1.42]) incluso después de ajustar por la edad para cada una de estas clasificaciones (OR 1.43[1.19–1.73] y OR 1.19[1.01–1.40], respectivamente) (18).

Se observó que el uso del tercil más bajo del TBS fue tan sensible y específico como un T-score de $-2,5$ o menos, y con una precisión del 65%, aumentando la sensibilidad hasta el 56%, cuando se combinaron estos dos parámetros (18).

Se pudo apreciar que el TBS exhibe la habilidad para discriminar entre individuos con y sin fracturas, incluso después de realizar el ajuste por otros factores de riesgo clínicos. Por otra parte, se ha visto que la combinación de la DMO con el TBS triplicó la sensibilidad de la detección frente a cualquiera de las otras pruebas utilizadas en solitario, sin perder la especificidad ni la exactitud. Se llegó a la conclusión de que el TBS es una herramienta útil para la predicción de fracturas y debe incorporarse a la práctica clínica en aquellos lugares donde se encuentren disponibles bases de datos normalizadas (18).

Con respecto al estudio transversal de Jain et al. (19) que analizó el TBS en mujeres de etnia Caucásica (CA) y de etnia Afro-Americana (AA), se demostró una relación más débil entre TBS y fracturas en pacientes AA que en las pacientes CA (OR 2.33 ($p < 0.001$) en CA, y OR 1,43 ($p = 0.02$) en AA), lo que sugiere que puede ser necesario el uso de métodos complementarios para evaluar el riesgo de fractura en pacientes AA (19).

Además, el TBS no ajustado también fue menor en pacientes AA que en las CA (1.238 vs 1.275, $p < 0.001$), aunque esto no se mantiene si se ajusta el TBS a la edad y grosos de tejidos, y que puede estar relacionado con las diferencias antropométricas. Sin embargo, la diferencia persistía pese a los ajustes anteriores entre las mujeres jóvenes (< 60 años), que probablemente tengan una razón para la mala calidad ósea, lo que motivó su derivación para realizar una DMO (19).

Los resultados de este estudio sugieren que el TBS puede ser menos discriminatorio con respecto al riesgo de fractura en los AA que en los CA, y que el TBS puede necesitar un uso diferente en estos dos grupos étnicos (19).

En el último estudio transversal realizado por A. Mirzael et al. (20) que incluyó a mujeres de origen iraní, se vio que el valor medio del TBS fue de 1.31 (± 0.11), que, además, es un valor superior a los del estudio transversal de Jain et al. (19), lo que nos puede indicar que el origen de la paciente, es un factor a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados del TBS y de calcular el riesgo de fractura de la misma. En este estudio se encontró una correlación significativa entre el TBS y la DMO lumbar ($r = 0.50$, $p < 0.001$), y entre el TBS y la DMO femoral ($r = 0.37$, $p < 0.0001$). Se observó que según el área bajo la curva (ROC), el valor predictivo de los modelos que usan la DMO, el TBS y la combinación de ambos, fueron similares (0.765, 0.776 y 0.781, respectivamente; $p = 0.19$), y se concluyó que en

dicho estudio no se mostró beneficio clínico del uso del TBS en mujeres postmenopáusicas (20).

En otro estudio de casos y controles de Pothuau et al. (21) que además fue uno de los primeros en analizar el uso potencial del TBS como complemento a la DMO para detectar fracturas osteoporóticas, se observó que el TBS fue un predictor estadísticamente significativo de fractura (OR del grupo con fracturas de 1.95 (IC del 95%: 1.31-2.89), y que el TBS fue el único parámetro significativamente diferente ($p=0.0004$) (OR 2.66 (1.46-4.85)) en la comparación de pacientes con fractura vertebral, edad y DMO con respecto a pacientes sin fractura. Se determinó, que es necesario realizar estudios prospectivos para evaluar correctamente el papel del TBS como factor complementario para predecir fracturas, particularmente en la población osteopénica, donde existe una gran superposición entre quienes desarrollan y quienes no desarrollan fracturas (21).

Otro estudio de casos y controles fue el de Touvier et al. (22), donde se vio que el 43% de las mujeres con fractura tenían osteopenia, 40,5% osteoporosis, y el 16,5% una DMO normal. En lo referente al TBS, el 56% de las fracturas ocurrió en el tercil más bajo (<1.186), siendo la prevalencia de fractura mayor en las mujeres en dicho tercil (51,5%) con respecto a las que están por encima de 1.186 (20,6%, $p<0.001$) (22).

La prevalencia de fracturas en mujeres osteopénicas con TBS bajo, en comparación con las que tenían un TBS >1.186 , no fue significativamente diferente (42,1% vs 26,9%, $p=0.17$). Otro de los datos que aporta este estudio, es que 20 mujeres con fractura de las 44 que estaban en rango bajo del TBS fueron consideradas sanas (4) u osteopénicas (16) por la DMO (prevalencia de fractura = 38.5%, correspondiente al 23.5% de las fracturas observadas en el estudio) (22).

Las mujeres con una DMO normal o en rango osteopénico y en el rango más bajo del TBS, tuvieron significativamente más fracturas que las mujeres con un TBS por encima del umbral bajo (38.5% vs 17.4%, $p = 0.003$) (22).

Se vio que la DMO y el TBS se correlacionan positivamente ($r=0.52$), y que dicha correlación resultó ser más alta en este estudio que en el estudio de Manitoba ($r=0.32$), y se piensa que dicha diferencia puede deberse al uso de diferentes dispositivos que determinan el TBS como son el Hologic (el que se utilizó en este estudio) y el GE-Lunar (22).

Como conclusión, se observó que este estudio mostró el potencial del TBS en adición a la DMO para discriminar a los pacientes con fractura osteoporótica de aquellos que no la tienen (22).

La principal limitación del presente estudio es que existen diferentes softwares capaces de aportarnos información sobre la calidad de las trabéculas óseas, por lo que, a la hora de analizar y comparar los datos de varios estudios, los valores del TBS tendrían que haberse obtenido con el mismo software para poder hacer una comparación adecuada de los datos.

Con todos los datos aportados por los estudios incluidos en esta revisión, se puede apreciar que el TBS puede ser un predictor estadísticamente significativo del riesgo de fractura osteoporótica, salvo en la fractura de cadera donde el TBS es superado por la DMO. Además, se ha observado que el TBS podría aportar información complementaria en la valoración del riesgo de fracturas en las mujeres con osteopenia, y eso es realmente útil dado que un gran número de mujeres con osteopenia llegan a presentar fractura. Otro de los datos observados ha sido el hecho de que el TBS muestra variabilidad en función de la procedencia de la paciente, y, además, puede ser menos discriminatorio con respecto al riesgo de sufrir una fractura, sobre todo en las mujeres AA, por lo que en su caso el TBS podría tener una función diferente.

CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas del presente trabajo son:

- El TBS es un predictor estadísticamente significativo del riesgo de fractura, pudiendo ser especialmente útil en la población osteopénica, en la cual existe una gran proporción de pacientes que desarrollan fracturas, por lo que, si se detecta a una paciente con alto riesgo de fractura, se podría empezar a tratarla para intentar prevenir la misma.
- Existe una correlación negativa entre el TBS y la DMO con respecto a la edad de la paciente lo que sugiere que el paso del tiempo afecta negativamente tanto a la densidad como a la calidad del hueso.
- El TBS presenta una correlación positiva con la DMO, aunque dicha correlación varía en función de la zona sobre la que se determine la DMO (siendo menor en el caso del cuello femoral) lo que sugiere que no se puede interpretar de la misma forma un TBS obtenido en zonas diferentes, y que, en función de la zona, la DMO puede llegar a darnos más información que el TBS o viceversa sobre el riesgo de presentar una fractura.
- Según los resultados de los diferentes estudios, el TBS no parece ser la técnica más adecuada a la hora de predecir el riesgo de fracturas de cadera, en cuyo caso parece que es superado por el uso de la DMO de cadera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carbonell-Abella C, Martín-Jiménez JA, Valdés-Llorca C. Guía de buena práctica clínica en osteoporosis. 2a ed. Madrid: IM&C; 2008.
2. Gallo-Vallejo FJ, Giner-Ruiz V, León-Vázquez F, et al. Osteoporosis: Manejo: Prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Semfyc; 2014.
3. Del Pino-Montes J. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales y no vertebrales. Rev Osteoporos Metab Miner. 2010;2(5):8-12.
4. Sanz-Granda A. Fracturas osteoporóticas (I). OFFARM. 2004;23(2):140-3.
5. Giner-Ruiz V, Sanfélix-Genovés J. Osteoporosis: Guía práctica de actuación en Atención Primaria. Versión actualizada 2004. Disponible en <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/guiasap025osteoporosis.pdf>.
Accedido el 10 de Diciembre de 2018.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
7. Martínez-Díaz-Guerra G, Hawkins-Carranza F. Atenuación ultrasónica del calcáneo: precisión y correlación con la absorciometría doble de rayos X lumbar y de antebrazo. Endocrinol Diabetes Nutr. 2000;47(4):101-25.
8. Romero-Barco C, Manrique-Arija S, Rodríguez-Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis: Utilidad en la práctica clínica. Reumatol Clin. 2012;8(3):105-62.
9. Didier H, del Rio L, Muzzi-Camargos B, et al. Valor clínico del puntaje óseo trabecular calculado a partir de la absorciometría de rayos X de energía dual de columna. Salud i Ciencia. 2015;21(7):729-39.
10. Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, et al. Utilidad del Trabecular Bone Score en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica. Rev Clin Esp. 2018;218(3):115-62.
11. Junko Tamaki, Masayuki Iki, Yuho Sato, et al. Does Trabecular Bone Score (TBS) improve the predictive ability of FRAX® for major osteoporotic fractures according to the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study? J Bone Miner Metab. 2019;37(1):161-70.

12. Pérez-Martín A, Gómez-Pereda R, Sabaté-Díaz J, et al. Efecto de la edad y de la menopausia sobre la masa ósea. REEMO. 2006;15(4):57-62.
13. Acosta-Cedeño A, Acosta-López L, Díaz-Socorro C, et al. Calidad ósea en adultos de edad mediana. Rev Cubana Endocrinol. 2015;26(2):147-57.
14. Briot K, Paternotte S, Kolta S, 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.
15. Popp AW, Meer S, Krieg MA, et al. Bone mineral density (BMD) and vertebral trabecular bone score (TBS) for the identification of elderly women at high risk for fracture: the SEMOF cohort study. Eur Spine J. 2016;25(11):3432-8.
16. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, et al. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. Osteoporos Int. 2013;24(1):77-85.
17. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, et al. 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.
18. Leib E, Winzenrieth R, Lamy O, et al. 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.
19. Jain RK, Narang DK, Hans D, et al. Ethnic Differences in Trabecular Bone Score. J Clin Densitom. 2017;20(2):172-9.
20. Mirzaei A, Jahed SA, Nojomi M, et al. A study of the value of trabecular bone score in fracture risk assessment of postmenopausal women. Taiwan J of Obstet Gynecol. 2018; 57(3):389-93.
21. Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, et al. Evaluation of the Potential Use of Trabecular Bone Score to Complement Bone Mineral Density in the Diagnosis of Osteoporosis: A Preliminary Spine BMDeMatched, Case-Control Study. J Clin Densitom. 2009;12(2):170-6.
22. Touvier J, Winzenrieth R, Johansson H, et al. Fracture Discrimination by Combined Bone Mineral Density (BMD) and Microarchitectural Texture Analysis. Calcif Tissue Int. 2015;96(4):274-283.



CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA MEDIANTE *Trabecular Bone Score (TBS)*

Tutor: Prof. José Luis Pérez Castrillón Cotutor: Dr. Ricardo Usategui Martín
 Autores: Ernesto Suastegui Olimpieva, Paula Velasco Tamariz.
 Facultad de Medicina de Valladolid
 Curso académico: 2018/19.

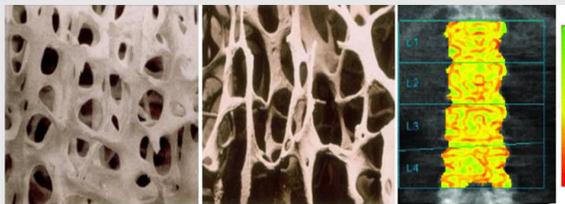


Universidad de Valladolid

Introducción

La osteoporosis es una patología muy frecuente y cuya prevalencia está en aumento, siendo una de sus manifestaciones más frecuentes la fractura, la cual se ha asociado con una reducción de la supervivencia del 12-20%.

Dado que la densitometría ósea solo determina la densidad del hueso sin tener en cuenta la calidad ósea, cuya disminución provoca una reducción de la capacidad de resistencia mecánica del hueso, aumentando así su fragilidad y el riesgo de fractura, se han desarrollado varios métodos para medir la misma, entre los que destaca el *Trabecular Bone Score (TBS)*.



Objetivo

El objetivo de este estudio consiste en determinar si el TBS es capaz de predecir el riesgo de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica referente a los valores de TBS en mujeres postmenopáusicas y su relación con las fracturas osteoporóticas en la base de datos científica Pubmed combinando las siguientes palabras: TBS, fracture, osteoporosis, bone densitometry, además de aplicar los siguientes filtros como criterios de búsqueda de los artículos:

- Tipo de estudio:** Ensayos clínicos (clinical trials), Casos y controles (case control), Cohortes (cohort), Estudio transversal (cross-sectional study), Estudios observacionales (observational studies), Revisiones sistemáticas (reviews), Metaanálisis (meta-analysis).
- Idiomas:** español e inglés.
- Especie:** humanos (humans).
- Periodo de búsqueda:** se han tenido en cuenta todos los artículos sin restricción de fecha.

Resultados y discusión

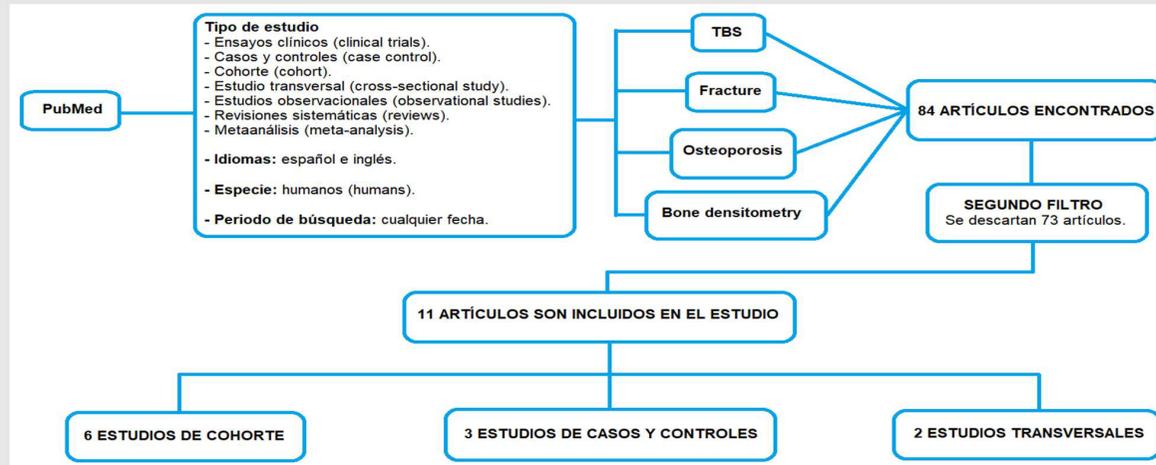


Figura 1: Diagrama de flujo sobre la selección de estudios.

En la figura 1 se muestra la selección de los artículos incluidos en nuestro trabajo. Gracias a los datos aportados dichos estudios, se ha podido apreciar que el TBS puede ser un predictor estadísticamente significativo del riesgo de fractura osteoporótica, salvo en la fractura de cadera donde el TBS es superado por la DMO. Además, se ha observado que el TBS podría aportar información complementaria en la valoración del riesgo de fracturas en las mujeres con osteopenia, y eso es realmente útil dado que un gran número de mujeres con osteopenia llegan a presentar fractura. Otro de los datos observados ha sido el hecho de que el TBS muestra variabilidad en función de la procedencia de la paciente, y, además, puede ser menos discriminatorio con respecto al riesgo de sufrir una fractura, sobre todo en las mujeres Afro-Americanas, por lo que en su caso el TBS podría tener una función diferente.

Conclusiones

- 1) El TBS es un predictor estadísticamente significativo del riesgo de fractura, pudiendo ser especialmente útil en la población osteopélica, en la cual existe una gran proporción de pacientes que desarrollan fracturas, por lo que, si se detecta a una paciente con alto riesgo de fractura, se podría empezar a tratarla para intentar prevenir la misma.
- 2) Existe una correlación negativa entre el TBS y la DMO con respecto a la edad de la paciente lo que sugiere que el paso del tiempo afecta negativamente tanto a la densidad como a la calidad del hueso.
- 3) El TBS presenta una correlación positiva con la DMO, aunque dicha correlación varía en función de la zona sobre la que se determine la DMO (siendo menor en el caso del cuello femoral) lo que sugiere que no se puede interpretar de la misma forma un TBS obtenido en zonas diferentes, y que, en función de la zona, la DMO puede llegar a darnos más información que el TBS o viceversa sobre el riesgo de presentar una fractura.
- 4) Según los resultados de los diferentes estudios, el TBS no parece ser la técnica más adecuada a la hora de predecir el riesgo de fracturas de cadera, en cuyo caso parece que es superado por el uso de la DMO de cadera.