



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Evolución del índice Trabecular (TBS) en pacientes  
osteoporóticas tratadas con antirresortivos.**

**Trabecular Bone Score (TBS) evolution in osteoporotic  
patients with antiresorptive treatment.**

**Autor:** D.<sup>a</sup> Laura Antón Herías

**Director/es:** D. Jose Manuel Olmos Martínez

**Santander, Junio 2018**

# Índice

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Resumen/Abstract .....                                               | 2  |
| 2. Introducción.....                                                    | 4  |
| 2.1 Concepto de osteoporosis.                                           |    |
| 2.2 Diagnóstico de osteoporosis.                                        |    |
| 2.3 Trabecular Bone Score. Definición.                                  |    |
| 2.4 Realización e interpretación del TBS.                               |    |
| 2.5 Limitaciones del TBS.                                               |    |
| 2.6 Aplicación del TBS.                                                 |    |
| 2.7 El TBS en la monitorización del tratamiento con<br>antirresortivos. |    |
| 3 Hipótesis y Objetivos .....                                           | 12 |
| 4 Metodología .....                                                     | 13 |
| 4.1 Diseño                                                              |    |
| 4.2 Sujetos de estudio                                                  |    |
| 4.3 Variables                                                           |    |
| 4.3.1 Descripción de las variables                                      |    |
| 4.4 Análisis estadístico                                                |    |
| 4.5 Aspectos éticos                                                     |    |
| 5 Resultados .....                                                      | 15 |
| 6 Discusión .....                                                       | 16 |
| 7 Conclusiones .....                                                    | 17 |
| 8 Glosario.....                                                         | 24 |
| 9 Bibliografía .....                                                    | 24 |
| ANEXO I.....                                                            | 26 |
| ANEXOII.....                                                            | 28 |

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Aunque el Trabecular Bone Score es un índice textural que ha demostrado su utilidad para predecir el riesgo de fracturas, no está clara su utilidad para monitorizar la respuesta al tratamiento osteoporótico.

**Objetivos:** Describir los valores de TBS en mujeres con osteoporosis postmenopáusica antes de recibir tratamiento y valorar la utilidad del TBS para monitorizar la respuesta al tratamiento con bifosfonatos.

**Métodos:** Se han estudiado 296 mujeres con osteoporosis postmenopáusica de 44-93 años ( $68 \pm 9$ ) incluidas en un estudio poblacional de cribado de osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas (la cohorte Camargo). La densidad mineral ósea (DMO) se valoró en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) mediante DXA (Hologic QDR 4500). El TBS se realizó a partir de la DXA lumbar (L1-L4) (TBS iNsight® v2.1, Med-Imaps, Pessac, France).

**Resultados:** La DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total experimentaron un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$  y  $p < 0,015$ ), mientras que el TBS no sufrió cambios. Las regiones anatómicas en las que más aumentó la DMO tras el tratamiento fueron la columna lumbar y el cuello femoral.

**Conclusiones:** Los valores basales de TBS de las mujeres con osteoporosis posmenopáusica fue 1,273 (DE 0,108). El TBS no se modifica significativamente tras el tratamiento con bifosfonatos y no existe correlación entre los cambios observados en el TBS y la DMO. El TBS no parece ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento con bifosfonatos en mujeres con osteoporosis posmenopáusica.

**Palabras clave:** TBS, osteoporosis, DMO, bifosfonatos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Trabecular Bone Score is a textural index that has shown its usefulness predicting fractures risk. However, results obtained so far are not conclusive in terms of usefulness for monitoring response to treatment.

**Objectives:** To describe TBS values in women with postmenopausal osteoporosis from our region who have not received anti-osteoporotic treatment and assess the usefulness of TBS to monitor treatment with bisphosphonates

**Methods:** We studied 296 women with postmenopausal osteoporosis aged 44-93 years ( $68 \pm 9$ ) before and after starting treatment with bisphosphonates included in a population-based study of osteoporosis screening and other bone metabolic diseases (the Camargo cohort study). Risk factors for osteoporosis, sociodemographic, anthropometric and clinical data were collected by means of a structured questionnaire. BMD was measured by DXA (Hologic QDR 4500). TBS was evaluated using TBS iNsight® v2.1 (Med-Imaps, Pessac, France).

**Results:** BMD in lumbar spine, femoral neck and total hip experienced a statistically significant increase ( $p < 0.0001$ ,  $P < 0.0001$  and  $p < 0.015$  respectively), while TBS did not change. The anatomic regions where BMD increased the most after treatment were the lumbar spine and the femoral neck.

**Conclusions:** The mean of TBS values of women with postmenopausal osteoporosis was 1,273 (SD 0.108). TBS doesn't change significantly after treatment. There isn't correlation between changes in TBS and in BMD in any of the locations. TBS doesn't appear to be useful for monitoring the response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis.

**Key words:** TBS, osteoporosis, BMD, bisphosphonates.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Concepto de osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad ósea sistémica que consiste en una disminución de la masa mineral ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que conlleva un aumento de la fragilidad de este y del riesgo de fracturas por fragilidad. Afecta aproximadamente a 200 millones de personas, lo que resulta en alrededor de 9 millones de nuevas fracturas anualmente <sup>(1)</sup>. La osteoporosis sólo determina manifestaciones cuando se producen fracturas.

### 2.2 Diagnóstico de osteoporosis

El método estándar para el diagnóstico de osteoporosis se basa en la estimación de la densidad mineral ósea (DMO) mediante las imágenes obtenidas utilizando la técnica de la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). La DMO en cuello femoral es la localización de referencia. Se considera osteoporosis un valor de DMO 2,5 DE o más por debajo de la media de la mujer adulta joven, es decir, índice T menor o igual a -2,5 DE. Se define como osteoporosis establecida la osteoporosis con 1 o más fracturas por fragilidad. Inicialmente, dicho criterio fue formulado sólo para su aplicación en mujeres posmenopáusicas de raza blanca, pero quienes lo definieron sostienen hoy que puede aplicarse también a varones y mujeres posmenopáusicas de otras razas. No existe, en cambio, un criterio claro para las mujeres premenopáusicas y los varones en edades equivalentes; se ha sugerido un valor igual o inferior a -2,0 Z. La OMS ha propuesto también utilizar el término «osteopenia» para referirse a las situaciones correspondientes a valores de densidad ósea entre -1 y -2,5 T, y el de osteoporosis establecida para aquellas situaciones en que la osteoporosis (densidad igual o menor de -2,5 T) se acompañe de fractura. Además de con el referido criterio densitométrico, la osteoporosis puede diagnosticarse cuando se desarrollan fracturas en ausencia tanto de traumatismos como de otras alteraciones óseas.

#### Índice T

*Normal* < -1.0 DE

*Osteopenia* > -1.0 DE y <-2.5 DE

*Osteoporosis* > o igual a -2.5 DE

*Osteoporosis establecida* > o igual a -2.5 DE y además 1 o más fracturas por fragilidad

## 2.3 Trabecular Bone Score.

Una de las limitaciones de la DXA radica en que solo evalúa la masa mineral, pero no aporta información sobre la microestructura ósea, muy relacionada con el riesgo de fractura. Existen técnicas que evalúan la microarquitectura ósea de forma no invasiva como la resonancia magnética nuclear o la tomografía computarizada de alta resolución, pero su uso se restringe al área de la investigación. Recientemente se ha empezado a utilizar el Índice Trabecular óseo (Trabecular Bone Score -TBS- en terminología anglosajona), una nueva herramienta que mediante un algoritmo matemático calcula un índice relacionado con la microarquitectura ósea. Presenta la ventaja de ser un programa que trabaja sobre los datos de la propia imagen de DXA, por lo que es más accesible, además permite obtener otros datos sobre las propiedades mecánicas y la calidad ósea como son el módulo de Young y el estrés máximo tolerado.

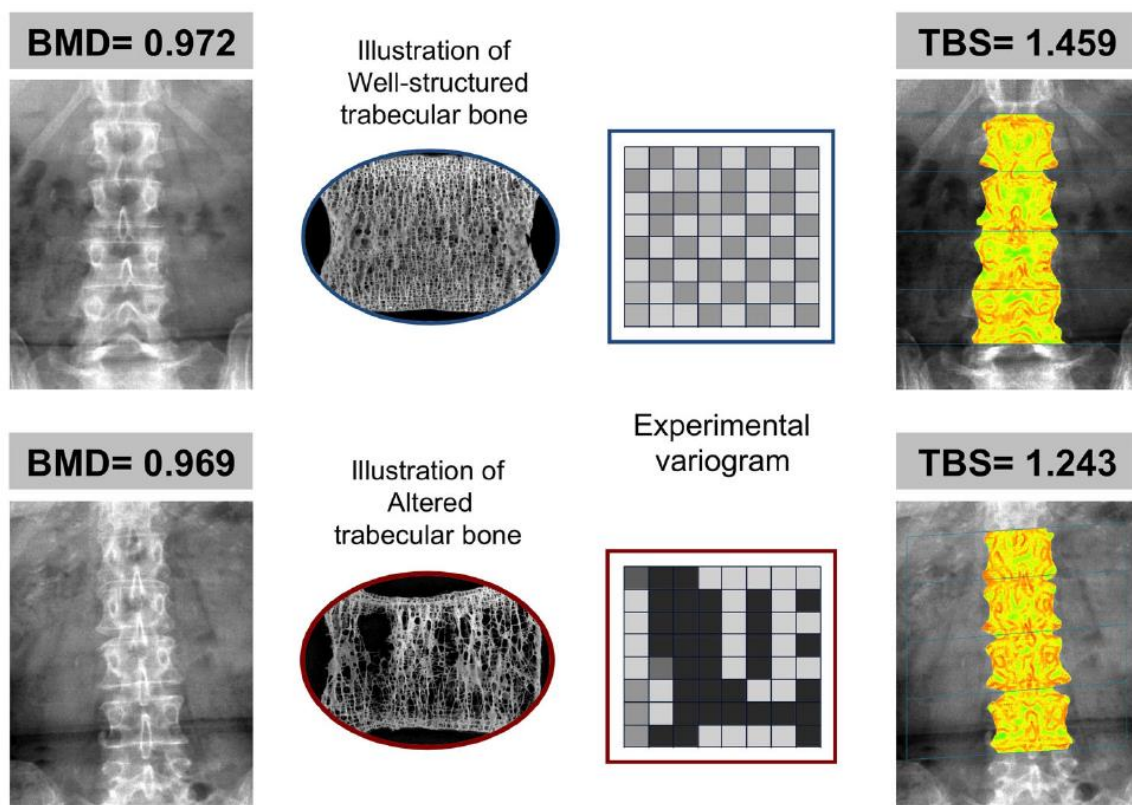
El TBS es por tanto un índice textural que evalúa las variaciones de nivel de gris del píxel en la imagen de DXA de la columna lumbar, proporcionando un índice indirecto de la microarquitectura trabecular. Utilizando el software TBS iNsight, transforma mediante un cálculo matemático las imágenes 2D obtenidas en la DXA de columna lumbar en imágenes en 3D, captando una información que no se obtiene en la DMO estándar. Está fuertemente relacionado con el número de trabéculas y su conectividad y negativamente con el espacio entre las trabéculas. Un TBS alto significa que la microarquitectura ósea es densa, bien conectada, con pequeños espacios entre trabéculas. Por el contrario, un valor bajo significa que la microarquitectura del hueso es incompleta y mal conectada, con amplios espacios entre trabéculas.

Además, a pesar de ser una información obtenida a partir de la DXA, aporta una información independiente y complementaria a la de la DMO y tiene una capacidad predictiva de fractura independiente a la DXA de cuello femoral y a la herramienta FRAX<sup>TM</sup> (2).

## 2.4 Realización e interpretación del TBS

La imagen en 2D de la DXA no tiene suficiente resolución como para permitir ver las trabéculas óseas, pero si se pueden intuir las zonas en las que falta hueso, de manera que, en una zona de hueso porosa con una estructura trabecular pobre se generará una imagen con una variación escasa del nivel de grises píxel a píxel de gran amplitud, mientras que un hueso con una microestructura densa dará una imagen con una gran variación del nivel de grises píxel a píxel, pero de menor amplitud.

El TBS obtiene un variograma de estas imágenes, calculado como la suma de las diferencias cuadradas de nivel de gris entre píxeles a una distancia específica, puede calcular una estructura en 3D a partir de las variaciones existentes en las imágenes proyectadas en 2D. El TBS se calcula como la pendiente de la transformación logarítmica del variograma en 2D, donde la pendiente caracteriza el índice de las variaciones de amplitud del nivel de gris (3) .



**FIGURA 1. OBTENIDA DE SILVA ET AL. TRABECULAR BONE SCORE: A NONINVASIVE METHOD BASED UPON THE DXA IMAGE. 2014**

En la figura 1 se representa cómo a partir de una imagen de DXA se obtiene el variograma experimental de la variación de grises y el valor del TBS.

En la primera imagen aparece un ejemplo de un paciente con un valor de TBS alto y una buena microarquitectura ósea, que presenta una malla densa de trabéculas con alto número de estas, poco separadas y con alta conectividad y se puede observar cómo en el variograma experimental hay una gran variación de escala de gris de cada píxel con los de su alrededor, aunque de baja amplitud. En la imagen inferior se observa otro paciente que presente un TBS bajo y una microarquitectura ósea deteriorada, con menor número de trabéculas y menor conectividad entre sí, existe una menor variación de grises entre píxeles, pero de mayor amplitud.

Si ambos ejemplos tienen una DMO similar con diferente afectación trabecular es porque la vértebra del primero tiene trabéculas más gruesas a pesar de haber menos densidad de estas. Esto pone de manifiesto el TBS es un índice independiente de la DMO y que una vértebra caracterizada densitométricamente como osteoporótica puede presentar valores de TBS muy diversos.

Se consideran umbrales bajos, con microarquitectura ósea degradada, valores para el TBS por debajo 1200 y se consideran normales por encima de 1350, entre 1200 y 1350 se considera parcialmente degradado, tanto en hombres como en mujeres.

#### ***Interpretación de los valores de TBS***

|                                            | TBS         |
|--------------------------------------------|-------------|
| <i>Normal</i>                              | >1350       |
| <i>Degradación parcial</i>                 | 1200 a 1350 |
| <i>Degradación de la microarquitectura</i> | <1200       |

El software que realiza el algoritmo para obtener el TBS es el TBS iNsight, se instala en los equipos GE Lunar y Hologic existentes y calcula el TBS automáticamente en el momento de realizar la DXA, además permite almacenar las mediciones en una base de datos y realizar un análisis retrospectivo de los resultados anteriores de cada paciente.

## 2.5 Limitaciones del TBS

Existen limitaciones a la hora de la medición, tanto el ruido que se produce en la imagen al realizar la DXA como el aumento del grosor del tejido blando degradan la resolución y reducen los valores medios del TBS obtenido. El ajuste del TBS para el IMC se optimiza cuando el IMC varía de 15 a 35 kg / m<sup>2</sup>, por lo que la evaluación de TBS no se valida en sujetos con un IMC superior a estos límites.

Los resultados de TBS pueden no ser comparables en diferentes aparatos de DXA. Aunque el proceso de calibración del TBS compensa la mayoría de las diferencias técnicas que existen entre los dispositivos DXA de diferentes fabricantes y modelos, algunas no linealidades pueden afectar la forma en que se percibe la textura ósea entre los dispositivos DXA.

## 2.6 Aplicaciones del TBS.

La DMO obtenida por DXA no es suficiente para predecir de forma aislada el riesgo de fractura. A pesar de que existe una fuerte relación entre la DMO baja y el riesgo de fractura, esta supone solo un 70% de la resistencia del hueso. Por otra parte, más de la

mitad de los pacientes con fracturas por fragilidad tienen una DMO normal o mínimamente disminuida, lo cual pone de manifiesto la importancia de otros factores que influyen en la resistencia ósea. Por tanto, el riesgo de fractura está también condicionado por otros factores esqueléticos y extra esqueléticos diferentes a la DMO como son la edad, el país, la microarquitectura ósea, la geometría ósea, el remodelado y la acumulación de daño <sup>(4)</sup>. Es por ello por lo que se han desarrollado una serie de escalas, que valoran una serie de factores de riesgo, con objeto de estimar el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. En este sentido, se ha desarrollado recientemente por el Centro Colaborador de la OMS para Enfermedades Metabólicas Óseas una herramienta que valora la probabilidad a 10 años de sufrir una fractura de cadera o una fractura osteoporótica mayor (vertebral clínica, cadera, antebrazo y húmero). Esta herramienta se conoce con el nombre de FRAX™, y puede accederse a ella de manera gratuita a través de Internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Tiene en consideración los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes personales de fractura osteoporótica, antecedentes de fractura de cadera en los padres, ser fumador, beber más de tres bebidas (tipo licor de contenido alcohólico elevado) al día, seguir tratamiento con glucocorticoides y padecer artritis reumatoide o una osteoporosis secundaria (diabetes mellitus tipo 1, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura, malabsorción o malnutrición crónica y enfermedad crónica hepática).

El cálculo puede realizarse incluyendo o no los resultados de la densitometría. Las probabilidades pueden calcularse para varios países europeos (incluido España). A pesar de que no están definidos aún los umbrales de intervención en nuestro país, el umbral para cada edad se establece a un nivel de riesgo equivalente al asociado con una fractura previa y, por consiguiente, aumenta con la edad.

Existen numerosos estudios que han demostrado que el TBS está relacionado con el riesgo de fractura. En 2015, McCloskey E, et al, publica un metaanálisis en el que se incluyen hombres y mujeres, de cohortes internacionales independientes e incluyendo diferentes etnias, realizado con el objetivo de observar si el TBS predice el riesgo de fractura independientemente del FRAX y examinar la actuación de un FRAX ajustado al TBS. En el estudio se observa que el TBS predice el riesgo de fracturas osteoporóticas en ambos sexos y en cualquier tipo de fractura, independientemente de la DMO y del FRAX. Además, la determinación del TBS mejoraba la predicción de riesgo de la herramienta FRAX<sup>(4)</sup>. 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.

En el estudio prospectivo OFELY<sup>(5)</sup> el objetivo fue evaluar la capacidad de la microarquitectura ósea medida mediante tomografía computarizada periférica de alta resolución para predecir el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas. Se midieron la DMO y la microarquitectura en radio distal de 589 mujeres de  $68 \pm 9$  años al inicio del estudio y se hizo seguimiento durante una mediana de 9,4 años. Se concluyó que el deterioro de la microarquitectura ósea, esencialmente en el compartimiento trabecular del radio, predice la aparición de fracturas en mujeres posmenopáusicas siendo de especial utilidad en pacientes con un rango de DMO osteopénico.

En el estudio de Manitoba <sup>(6,7)</sup>, que incluyó a casi 30.000 mujeres, se observó que aquellas mujeres que desarrollaban una fractura vertebral o de cadera a lo largo del seguimiento presentaban un menor índice trabecular y una menor masa ósea lumbar basal que las mujeres que no sufrieron fracturas. Por otra parte, la combinación de la DMO y el TBS mejoró significativamente la predicción del riesgo de fractura en comparación con la DMO o el TBS de forma aislada.

De esta forma, el TBS se ha convertido en una herramienta a la hora de predecir el riesgo de fracturas y de tomar decisiones en cuanto al inicio de tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con un FRAX en torno a un umbral de intervención. Sin embargo, estos estudios son insuficientes para la incorporación del TBS a la práctica clínica. Además, deben ser considerados otros interrogantes como la magnitud de su aporte para mejorar la estratificación del riesgo de los distintos tipos de fractura basado en los algoritmos ya existentes, su posible utilidad en poblaciones con características definidas, así como su contribución en la selección y monitorización del tratamiento anti-osteoporótico. Tanto en estudios transversales como longitudinales, el TBS tiene una potencia discriminativa para fracturas osteoporóticas mayores (vertebral clínica, radio distal, húmero proximal y cadera) similar a la DMO de columna, pero menor que la DMO de cadera o cuello femoral. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) recomienda no utilizar el TBS como única medida para decidir el tratamiento farmacológico.

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios, principalmente en mujeres, sobre el TBS y su aplicación clínica. En ellos se observa que el índice óseo trabecular disminuye con la edad y se correlaciona inversamente con el peso y el IMC. También se aporta información sobre su relación con las características demográficas de la población estudiada y la capacidad para predecir el riesgo de fractura con independencia de la DMO, tanto en la población general como en pacientes con osteoporosis secundarias.

El TBS también ha demostrado en diferentes estudios no verse afectado por los cambios degenerativos en columna lumbar y presentar ventajas sobre la DMO en algunas situaciones que se acompañan de un alto riesgo de fractura, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el uso crónico de glucocorticoides, la enfermedad renal crónica, el tratamiento con inhibidores de la aromatasa y el hiperparatiroidismo <sup>(8,9,10)</sup>.

El caso de la DM2 es especialmente relevante. Pese a que en la DM2 el riesgo de fractura está aumentado con relación a la población no diabética, los valores de DMO basales fueron más altos en la DM2 que en las no diabéticas, mientras que los del TBS fueron significativamente menores tanto en hombres como en mujeres. En estos estudios el TBS en columna lumbar fue capaz de predecir la aparición de fracturas por fragilidad tanto en diabéticos como en pacientes sin diabetes. Además, la capacidad predictiva fue mayor que la de la DMO en los pacientes diabéticos y el TBS se asoció inversamente con la hemoglobina A1c. Por ello, la ISCD y la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis y la Osteoartritis (ESCEO) recomiendan que el TBS se pueda utilizar en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2 para predecir el riesgo de fractura osteoporótica mayor.

Algunos estudios han examinado también la utilidad del TBS en el hiperparatiroidismo primario puesto que la DMO subestima el riesgo de fractura en estos pacientes. Dos pequeños estudios independientes encontraron que el TBS es más bajo en pacientes con hiperparatiroidismo primario que en los controles. El TBS se mantuvo estable en los pacientes tratados de forma conservadora, mientras que mejoró en los sometidos a una paratiroidectomía.

También se han realizado estudios longitudinales sobre el TBS en la enfermedad renal crónica y en el trasplante renal. En ambos casos el TBS en columna lumbar se asoció a un mayor riesgo de fractura, independientemente del FRAX y la DMO.

La exposición crónica a glucocorticoides aumenta el riesgo de fractura de forma independiente a la DMO. Esto se explica en estudios histomorfométricos que han visto que este aumento se debe a una alteración en la microarquitectura del hueso. Los estudios sobre TBS en este campo han revelado que el TBS es menor en sujetos expuestos a glucocorticoides de forma crónica en relación con los sujetos sanos, mientras que los valores de DMO eran similares en ambos grupos.

Finalmente, en los cambios degenerativos vertebrales de la columna lumbar la DMO se encuentra falsamente aumentada mientras que presentan poca influencia sobre los valores del TBS. Además, el TBS puede no verse afectado por la presencia de otras osificaciones heterotópicas que normalmente sobreestiman la DMO. Aún son necesarios estudios adicionales para confirmar todos estos hallazgos.

## 2.7 El TBS en la monitorización del tratamiento con antirresortivos.

En cuanto a la monitorización del tratamiento con bifosfonatos, en líneas generales se observa un impacto más discreto en el TBS que en la DMO de columna lumbar, existiendo además poca correlación entre los resultados del TBS y la DMO. En la terapia con fármacos osteoformadores, los cambios en TBS son más llamativos que con antirresortivos. Esto se podría explicar porque la terapia antirresortiva produce un aumento mayor en la mineralización y el relleno del espacio de remodelación y en menor medida una mejora de la microestructura trabecular, que es lo que estima el TBS.

Sin embargo, dado que los estudios realizados hasta el momento están limitados a pequeños tamaños muestrales y teniendo en cuenta que los pequeños cambios en el TBS son difíciles de detectar, puesto que su precisión es ligeramente inferior a la de la DMO, el papel del TBS en el control del tratamiento de la osteoporosis no está claro y la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) desaconseja su uso para la monitorización del tratamiento con bifosfonatos.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio que se llevó a cabo en la cohorte de Manitoba <sup>(6, 7)</sup>. Utilizando todos los resultados de DXA registrados para el estudio de la cohorte, se seleccionaron aquellas mujeres sobre las que se habían realizado al menos dos mediciones de DXA de columna lumbar y cadera y que no habían recibido tratamiento para la osteoporosis en el año anterior al primer registro. Finalmente se estudiaron 9044 mujeres con una edad inicial de  $60 \pm 10$  años y un

intervalo entre registros de 4,1 años. De las mujeres que participaban en el estudio 5083 iniciaron tratamiento tras la primera DXA, un 80% de ellas con bifosfonatos, y 3961 no recibieron ningún tratamiento. Las mujeres que iniciaron el tratamiento eran significativamente mayores, con mayores probabilidades de fractura, menor DMO y menor TBS (todos los valores  $p < 0.001$ ).

Las mujeres no tratadas mostraron durante el periodo de seguimiento una disminución en los valores tanto de DMO como de TBS, mientras que en las mujeres en tratamiento se observó un aumento de ambos parámetros. Tanto para la DMO como para el TBS, dónde más ganancia se observó fue en aquellas mujeres con mayor adherencia al tratamiento ( $p < 0.001$ ), siendo el aumento considerablemente mayor para la DMO que para el TBS. En las mujeres tratadas, el cambio en la DMO de cadera se asoció significativamente con el riesgo de fractura osteoporótica (disminución de fractura 20%, IC 95%, 13% a 26%,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, la DMO de columna lumbar no se asoció con el riesgo de fractura de manera consistente, al igual que tampoco lo hizo el TBS ( $p < 0.10$ ). Entre las mujeres no tratadas ni los cambios en la DMO ni en el TBS predijeron la aparición de fracturas.

Por tanto, los resultados obtenidos hasta ahora no son concluyentes y no hay pruebas de que el TBS sea útil para monitorizar el tratamiento con antirresortivos en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Solamente uno de los parámetros que forman parte de la ecuación para calcular el riesgo de fractura, la DMO, demostró responder directamente al tratamiento farmacológico, de forma que un aumento en la DMO en una mujer en tratamiento antirresortivo produciría una disminución en el riesgo de fractura mucho mayor que un aumento equivalente en ausencia de tratamiento.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### HIPOTESIS:

En 2006 se comenzó un estudio con objeto de reclutar una cohorte de mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años de nuestra región (La cohorte Camargo). Se trata de un estudio prospectivo, de base comunitaria, diseñado para evaluar la prevalencia de enfermedades metabólicas óseas y de los factores de riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad, en mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años atendidos en un centro de salud de Cantabria, el Centro de Salud de Camargo. Durante estos años se han reclutado más de 3000 personas y se ha iniciado su seguimiento. La valoración de los datos obtenidos en nuestra Cohorte nos ha permitido conocer la prevalencia (estudio transversal) en nuestro medio de distintos trastornos del metabolismo óseo y mineral. Junto a ello, hemos estudiado la prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis. Una vez finalizada la fase de reclutamiento, el seguimiento de esta cohorte (estudio prospectivo) nos está permitiendo conocer la incidencia en nuestro medio de los trastornos del metabolismo mineral. La posibilidad de incorporar la medición del TBS a las personas incluidas en la Cohorte, además de ayudar a conocer cuáles son los valores de referencia de la población sana de ambos sexos en nuestra región, nos permitiría ampliar la información sobre la capacidad del TBS para evaluar los posibles cambios de este parámetro en las mujeres que reciben tratamiento antirresortivo y más concretamente con bifosfonatos. Teniendo en cuenta que el efecto de los bifosfonatos, al igual que el de otros fármacos anti osteoporóticos, es más pronunciado sobre el hueso trabecular que sobre el cortical, la hipótesis que nos planteamos es que los cambios en el TBS pueden ser relevantes y podrían ayudar a evaluar los efectos del tratamiento en estas pacientes.

#### OBJETIVOS:

Por tanto, los objetivos que nos planteamos son los siguientes:

- A. Describir los valores de TBS en mujeres con osteoporosis postmenopáusica de nuestra región que no han recibido tratamiento antirresortivo ni osteoformador.
- B. Valorar la posible respuesta del TBS al tratamiento con bifosfonatos.
- C. Analizar la posible relación entre los cambios del TBS con los observados en los valores de DMO en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT).
- D. Determinar si los cambios en los valores del TBS inducidos por el tratamiento con bifosfonatos son más pronunciados que los que se observan en la DMO de CL, CF y CT.

## 4. METODOLOGÍA

### 1. DISEÑO

Estudio longitudinal a partir de los datos obtenidos en el seguimiento de las mujeres de la cohorte diagnosticadas de osteoporosis que han seguido tratamiento con bifosfonatos.

### 2. SUJETOS DE ESTUDIO

La población estudiada forma parte de las más de 1.800 mujeres postmenopáusicas reclutadas durante 2006-2010 en el Centro de Salud del Ayuntamiento de Camargo (Cantabria, España), “La cohorte Camargo”. De ellas, 296 mujeres fueron diagnosticadas de osteoporosis iniciándose tratamiento con bifosfonatos. Ninguna de ellas había recibido previamente tratamiento antirresortivo.

### 3. VARIABLES

#### 3.1. Descripción de las variables

3.1.1. Se dispone de una historia clínica estructurada, que nos ha permitido recoger las variables demográficas, antropométricas y clínicas -incluyendo los principales factores de riesgo de osteoporosis- (Anexo I). Hemos ampliado el modelo de historia clínica dando cabida a los aspectos clínicos más relevantes en la valoración y seguimiento de estas personas (fallecimiento y causa del mismo, caídas, nuevas fracturas y localización de estas, cambios en el tratamiento, etc.).

3.1.2. También disponemos de los datos analíticos rutinarios basales y de algunos de los parámetros del metabolismo mineral como las concentraciones séricas de 25OHD, PTHi, y las de P1NP y Cross-Laps, (CTX), como marcadores de formación y resorción, respectivamente.

- Los datos analíticos rutinarios basales incluyen: Hemograma y bioquímica básicas que incluyen glucemia, urea, creatinina, bilirrubina, AST, ALT, GGT, calcio, fósforo, albúmina, fosfatasa alcalina, y TSH (Laboratorio central del HUMV).

- Los parámetros específicos del metabolismo óseo incluyen: Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25OHD), parathormona (molécula intacta-PTHi-), el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) y el telopéptido

carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno tipo 1 (CTX). Se determinaron mediante electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche Diagnostic) en el laboratorio del Dpto. de Medicina y Psiquiatría de la UC.

### 3.1.3. Densitometría ósea.

Se dispone de los resultados la densidad mineral ósea en la columna lumbar y en la cadera (cuello femoral y cadera total) obtenidos mediante absorciometría radiológica de doble energía (DXA) a través de un densitómetro Hologic DQR 4500 W.

### 3.1.4. Trabecular Bone Score (TBS).

El cálculo del TBS se ha llevado a cabo a partir de las imágenes de la DXA en columna lumbar con el software TBS iNsight que está instalado en el densitómetro. Para ello, las imágenes de la columna lumbar se obtuvieron a partir de los datos almacenados en la memoria del densitómetro, calculándose posteriormente los resultados del TBS a partir de la DXA lumbar (L1-L4) mediante el software TBS iNsight (TBS iNsight® v2.1, Med-Imaps, Pessac, France).

## 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se ha llevado a cabo mediante el paquete SPSS 22.0. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) según fuese apropiado. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje.

## 5. ASPECTOS ÉTICOS

Las personas incluidas en este estudio pertenecen a la Cohorte Camargo. El estudio de esta Cohorte ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Cantabria y todas las personas incluidas en el estudio han leído y firmado el preceptivo consentimiento informado (Anexo II).

## 5. RESULTADOS

Se incluyeron inicialmente un total de 296 mujeres con osteoporosis postmenopáusica de las que se excluyeron 38 por no tener imágenes adecuadas de DMO lumbar o TBS tras el periodo de tratamiento, o por presentar un IMC menor de 15 kg/m<sup>2</sup> o mayor de 37 kg/m<sup>2</sup>. Las características de las 296 mujeres estudiadas se recogen en la Tabla 1.

En la tabla 2 se recogen los datos analíticos de las mujeres incluidas en el estudio.

En las tablas 3 y 4 se puede ver en qué años se realizaron cada una de las mediciones. La tabla 3 corresponde a las medidas basales y la tabla 4 a las realizadas en la revisión. Las 296 mujeres que fueron examinadas por primera vez entre 2006 y 2010, un 50,3% fue en 2007, las revisiones se realizaron entre 2008 y 2016, un 31,4% y un 23,3% en 2011 y 2012 respectivamente. El tiempo transcurrido entre la determinación basal y la determinación post-tratamiento fue de 38±11 meses.

Solamente un 89,5 % de las mujeres que empezaron en el estudio fueron válidas para la segunda medición, perdiéndose el 10,5% a lo largo del estudio por no presentar un IMC entre 15 y 37 Kg/m<sup>2</sup> o no disponer de imágenes de DMO o TBS de calidad de las pacientes.

Las medidas basales de las mujeres a estudio se recogen en la tabla 5, los datos que se recogen son el TBS, la DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total y como datos antropométricos peso, talla y edad. En la tabla 6 se representan las mediciones realizadas en la segunda consulta tras el tratamiento con bifosfonatos.

En la tabla 7 aparece la estadística de muestras emparejadas. Hemos apareado los valores basales y de segunda consulta de cada tipo de medición. La DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total han experimentado un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$  y  $p < 0,015$  respectivamente), mientras que el TBS sufrió una disminución de 0,00154 aunque sin ser un cambio consistente ( $p < 0,73$ ). Para el peso tampoco se obtuvieron resultados con significancia estadística ( $P < 0,16$ ).

El gráfico 1 refleja los cambios que se produjeron en la DMO tras el tratamiento antirresortivo. Las regiones anatómicas que más cambio experimentaron con el tratamiento fueron columna lumbar con un aumento de 0,02581 g/cm<sup>2</sup> y cuello femoral un aumento de 0,02611 g/cm<sup>2</sup>, frente al aumento de 0,00695 g/cm<sup>2</sup> en cadera total. En el gráfico 2 se puede observar la ausencia de cambios en el TBS.

Finalmente, no se observó ningún tipo de correlación entre las modificaciones del TBS y los cambios observados en la DMO en cualquiera de las localizaciones estudiadas, columna lumbar, cuello femoral y cadera total (correlación de Pearson/Spearman).

## 6. DISCUSIÓN

El TBS se ha convertido en una herramienta útil a la hora de predecir el riesgo de fracturas y de tomar decisiones en cuanto al inicio de tratamiento en aquellos pacientes con un FRAX en torno a un umbral de intervención. Sin embargo, dado que no está clara la utilidad de su aplicación para el seguimiento del tratamiento de la osteoporosis, es necesaria la realización de nuevos estudios para aclarar el beneficio de su empleo en esta área. El objetivo de este trabajo es analizar la respuesta del TBS al tratamiento antirresortivo con bifosfonatos de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Para ello se reclutaron 296 mujeres pertenecientes a La cohorte de Camargo a las que se les pautó por primera vez un bifosfonato y se les midió el TBS y la DMO en columna lumbar, cadera total y fémur en condiciones basales y a los  $38 \pm 11$  meses de tratamiento, para posteriormente hacer un análisis estadístico de los resultados.

Las mujeres estudiadas fueron tratadas con diferentes tipos de bifosfonatos. Un 44% recibió tratamiento con alendronato, un 37% con risedronato, un 7% con zoledronato y un 12% con ibandronato.

La media de los valores basales de TBS de las mujeres con osteoporosis posmenopáusica de nuestra área fue 1,273 (DE 0,108). Nuestros resultados difieren de los obtenidos en otras investigaciones; en el estudio publicado recientemente sobre la cohorte FRODOS<sup>(11)</sup>, realizado en la comarca de Osona (Barcelona) sobre 2510 mujeres posmenopáusicas, el valor medio del TBS fue de  $1,203 \pm 0,121$ . Aunque el software TBS iNsignia se adapta a ambos equipos, cabe señalar que las mediciones de densitometría realizadas en nuestra cohorte se llevaron a cabo con un densitómetro Hologic DQR 4500 W, mientras que en el estudio FRODOS se empleó un equipo GE-LUNAR Prodigy Advance.

En nuestro estudio comprobamos que la DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total experimentaron un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$  y  $p < 0,015$  respectivamente) en las mujeres tratadas con bifosfonatos, mientras que el TBS no experimentó cambios significativos, pasando de un valor medio de 1,274 antes de iniciar el tratamiento a 1,272 tras 3-4 años de tratamiento ( $p < 0,73$ ).

Las regiones anatómicas que más cambio experimentaron en la DMO con el tratamiento fueron la columna lumbar, en donde aumentó  $0,026 \text{ g/cm}^2$  y el cuello femoral con un aumento de  $0,026 \text{ g/cm}^2$ , frente al aumento de  $0,007 \text{ g/cm}^2$  en cadera total.

Nuestros resultados son similares a los publicados previamente por otros autores; en el estudio de Manitoba<sup>(6,7)</sup> las mujeres tratadas con antirresortivos experimentaban un aumento considerablemente mayor para la DMO que para el TBS, siendo este aumento mayor en aquellas mujeres con mayor adherencia al tratamiento ( $p < 0,001$ ). Krieg et al.<sup>(12)</sup> comprobaron en su estudio que los cambios inducidos por el tratamiento antirresortivo eran menores que los que se observan en la DMO con un aumento medio significativo en la DMO ( $+ 1.86\% / \text{año}$ ,  $p < 0.002$ ) y TBS ( $+ 0.20\% / \text{año}$ ,  $p < 0.001$ ).

Por tanto, los valores de TBS no se modifican de forma significativa tras el tratamiento con bifosfonatos, y no se observa relación entre el cambio experimentado por el TBS y el cambio en la DMO, por lo que no parece que sea de utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento con bifosfonatos.

A diferencia de otros estudios anteriores en los que el TBS experimentaba un aumento, en nuestro estudio el TBS experimenta una ligera disminución (0,002) que no alcanzó significación estadística ( $p < 0,73$ ) por lo que esta disminución puede ser interpretada como debida al azar y no como empeoramiento con el tratamiento o ausencia de efecto sobre el TBS.

Aunque el efecto de los bifosfonatos es más pronunciado a nivel del hueso trabecular que sobre el cortical, el hecho de que produzcan más cambio en la mineralización y el relleno del espacio de remodelación que sobre la microestructura trabecular podría explicar la falta de correlación entre los cambios en la DMO y el TBS y la escasa respuesta, nula en nuestro estudio, del TBS al tratamiento.

También es necesario tener en cuenta que el TBS es ligeramente menos preciso que la DMO, por lo que los pequeños cambios son más difíciles de detectar.

De cualquier manera, nuestros resultados apoyan la idea de que, a pesar de lo que cabría esperar, el TBS no parece ser útil para monitorizar el tratamiento con bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. De cualquier modo, sería interesante realizar nuevos estudios con tamaños muestrales más grandes y con distintos antirresortivos para determinar la posible eficacia de este método en el seguimiento terapéutico de los pacientes osteoporóticos.

## **7. CONCLUSIONES**

A. La media de los valores basales de TBS de las mujeres con osteoporosis posmenopáusica de nuestra área fue 1,273 (DE 0,108). Estos valores se encuentran dentro de lo que se considera como estructura parcialmente degradada.

B. El TBS no se modifica significativamente tras el tratamiento con bifosfonatos.

C. No existe correlación entre los cambios del TBS con los observados en la DMO en cualquiera de las localizaciones, columna lumbar, cuello femoral y cadera total.

D. Los cambios inducidos por el tratamiento en el TBS no son superiores a los que se aprecian en la DMO.

E. Por tanto, el TBS no parece ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento con bifosfonatos en mujeres con osteoporosis posmenopáusica.

| Tabla 1.                            | Media $\pm$ DE<br>(n=296) | Intervalo |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------|
| Edad (años)                         | 68 $\pm$ 9                | 44-93     |
| Peso (Kg)                           | 66 $\pm$ 10               | 43-100    |
| Talla (cm)                          | 156 $\pm$ 7               | 139-175   |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )            | 27.8 $\pm$ 4.5            | 16-37     |
| Perímetro de la cintura (cm)        | 92 $\pm$ 12               | 60-148    |
| Edad de menarquia (años)            | 13 $\pm$ 2                | 9-19      |
| Edad de menopausia (años)           | 49 $\pm$ 5                | 27-60     |
| Historia de caídas (último año) (%) | 27                        | -         |
| Fracturas >40 años (%)              | 17                        | -         |
| Actividad física                    |                           |           |
| Sedentarismo (%)                    | 6                         | -         |
| Moderada (%)                        | 44                        | -         |
| Alta (%)                            | 50                        | -         |
| Fumadora actual (%)                 | 15                        | -         |
| Consumo actual de alcohol (%)       | 10                        | -         |
| Consumo diario de calcio (mg/día)   | 665 $\pm$ 314             | 0-2000    |
| Suplementos de calcio (%)           | 11                        | -         |
| Suplementos de vitamina D (%)       | 9                         | -         |
| Dislipemia (%)                      | 24                        | -         |
| Diabetes mellitus (%)               | 6                         | -         |
| Urolitiasis (%)                     | 10                        | -         |

| Tabla 2.                  | Media $\pm$ DE<br>(n=296) | Intervalo  |
|---------------------------|---------------------------|------------|
| Glucosa (mg/dl)           | 91 $\pm$ 20               | 62-245     |
| Creatinina (mg/dl)        | 0.94 $\pm$ 0.2            | 0.6-1.3    |
| Calcio (mg/dl)            | 9.5 $\pm$ 0.3             | 7.9-10,2   |
| Fosforo (mg/dl)           | 3.7 $\pm$ 0.4             | 2.2-4.9    |
| Albumina (g/dl)           | 4.5 $\pm$ 0.3             | 3.6-5.6    |
| Calcio corregido (mg/dl)  | 9.1 $\pm$ 0.4             | 7.5-10.3   |
| Fosfatasa alcalina (IU/L) | 76 $\pm$ 14               | 39-141     |
| 25OHD (ng/ml)             | 23 $\pm$ 9                | 4-68       |
| iPTH (pg/ml)              | 50 $\pm$ 16               | 23-127     |
| PINP (ng/ml)              | 49.5 $\pm$ 17.2           | 22.5-180.1 |
| s-CTX (ng/ml)             | 0.43 $\pm$ 0.23           | 0.233-1.44 |

| Tabla 3. |       | Frecuencia | Porcentaje |
|----------|-------|------------|------------|
|          | 2006  | 6          | 15,5       |
|          | 2007  | 149        | 50,3       |
| Válido   | 2008  | 53         | 17,9       |
|          | 2009  | 35         | 11,8       |
|          | 2010  | 13         | 4,4        |
|          | Total | 296        | 100,0      |

| Tabla 4. |          | Frecuencia | Porcentaje |
|----------|----------|------------|------------|
|          | 2008     | 1          | 0,3        |
|          | 2009     | 9          | 3,0        |
|          | 2010     | 28         | 9,5        |
|          | 2011     | 93         | 31,4       |
| Válido   | 2012     | 69         | 23,3       |
|          | 2013     | 42         | 14,2       |
|          | 2014     | 20         | 6,8        |
|          | 2015     | 2          | 0,7        |
|          | 2016     | 1          | 0,3        |
|          | Total    | 265        | 89,5       |
|          | Perdidos | 31         | 10,5       |
|          | Total    | 296        | 100,0      |

Tabla 5. Estadísticos descriptivos basales

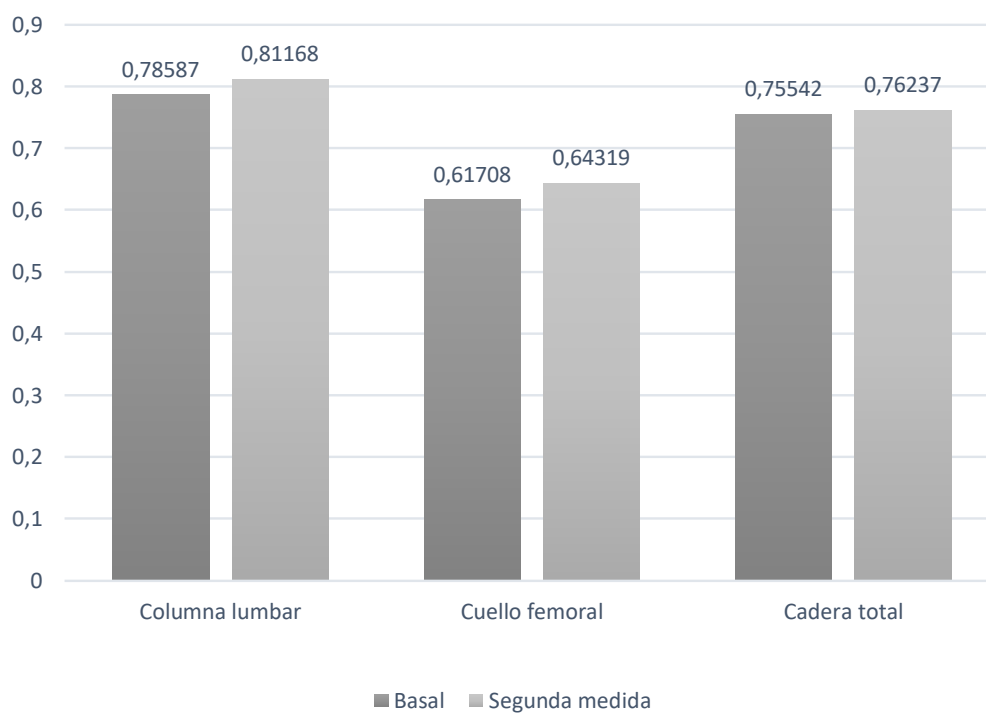
|                    | N   | Mínimo | Máximo | Media    | DE       |
|--------------------|-----|--------|--------|----------|----------|
| Edad               | 296 | 49     | 93     | 67,84    | 8,327    |
| Peso               | 296 | 42,00  | 122,00 | 66,3605  | 10,56878 |
| Talla              | 296 | 139,00 | 176,00 | 155,5507 | 7,51118  |
| DMO lumbar         | 296 | 0,492  | 1,249  | 0,78106  | 0,109473 |
| DMO cuello femoral | 296 | 0,399  | 0,890  | 0,61525  | 0,078383 |
| DMO cadera total   | 296 | 0,442  | 1,093  | 0,75016  | 0,098232 |
| TBS                | 295 | 0,821  | 1,559  | 1,27302  | 0,108262 |

Tabla 6. Estadísticos descriptivos en la segunda medida

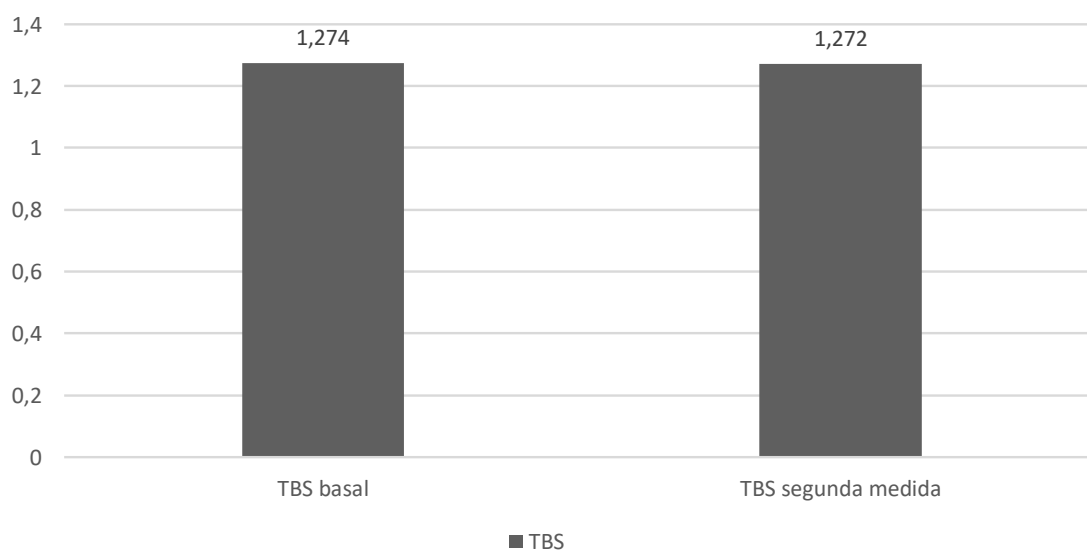
|                    | N   | Mínimo | Máximo | Media | DE    |
|--------------------|-----|--------|--------|-------|-------|
| Peso               | 261 | 42,8   | 95,5   | 67,4  | 12,2  |
| Talla              | 261 | 137    | 175,6  | 154,9 | 7,4   |
| DMO lumbar         | 265 | 0,516  | 1,391  | 0,817 | 0,117 |
| DMO cuello femoral | 263 | 0,41   | 1,023  | 0,643 | 0,086 |
| DMO cadera total   | 263 | 0,475  | 1,082  | 0,762 | 0,093 |
| TBS                | 258 | 0,832  | 1,497  | 1,273 | 0,112 |

| Tabla.7 |                                   | Media | N   | Desviación estándar | Media de error estándar | p       |
|---------|-----------------------------------|-------|-----|---------------------|-------------------------|---------|
| Par 1   | DMO lumbar basal                  | 0,786 | 265 | 0,107               | 0,006583                | <0,0001 |
|         | DMO lumbar segunda medida         | 0,812 | 265 | 0,116               | 0,007171                |         |
| Par 2   | DMO cuello femoral basal          | 0,617 | 263 | 0,077               | 0,004778                | <0,0001 |
|         | DMO cuello femoral segunda medida | 0,643 | 263 | 0,086               | 0,005287                |         |
| Par 3   | DMO cadera total basal            | 0,755 | 263 | 0,096               | 0,005920                | 0,015   |
|         | DMO cadera total segunda medida   | 0,762 | 263 | 0,093               | 0,005738                |         |
| Par 4   | TBS basal                         | 1,274 | 258 | 0,110               | 0,006839                | 0,73    |
|         | TBS segunda medida                | 1,272 | 258 | 0,112               | 0,006958                |         |
| Par 5   | Peso basal                        | 66,8  | 261 | 10,540              | 0,65244                 | 0,16    |
|         | Peso en la segunda medida         | 67,4  | 261 | 12,157              | 0,75248                 |         |

**Gráfico 1. Cambios en la DMO tras el tratamiento**



**Gráfico 2. Cambios en el TBS tras el tratamiento**



## 8. GLOSARIO

Índice T (T-score): número de desviaciones estándar de la DMO del paciente con respecto al valor medio para la población joven del mismo sexo. A medida que la edad del paciente va aumentando, el índice-T se va modificando.

FRAX: herramienta que utiliza la DMO de cuello femoral y otros parámetros clínicos como la edad, el peso o los antecedentes de consumo tabáquico para calcular mediante un algoritmo el riesgo de fractura de cadera o cualquier otro tipo de fractura osteoporótica en 10 años.

DMO: Densidad mineral ósea. Es la cantidad de masa ósea por unidad de área presente en el hueso.

DXA: Densitometría ósea. Es la prueba que determina la DMO mediante la técnica de absorciometría de rayos X de energía dual.

TBS: El índice trabecular óseo es una medida de la textura ósea que se obtiene a partir de la imagen obtenida mediante DXA. Se correlaciona con la microarquitectura ósea.

IMC: Índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. Bone. 2017 Nov; 104:66-72
2. Olmos JM, González Macías J. El índice trabecular óseo: una nueva herramienta para la valoración de la osteoporosis. Rev Clin Esp. 2018 Abr;218(3):135-136.
3. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res 2014; 29:518-530.
4. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, et al.. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship with FRAX. J Bone Miner Res. 2016 May;31(5):940-8
5. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Duboeuf F, Chapurlat RD. Bone Microarchitecture Assessed by HR-pQCT as Predictor of Fracture Risk in Postmenopausal Women: The OFELY Study. J Bone Miner Res. 2017 Jun;32(6):1243-1251.

6. 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 Mar;32(3):618-623.
7. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res*. 2011 Nov;26(11):2762-9.
8. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res*. 1998 Dic;13(12):1915-23.
9. 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(May); 98: 1963-70.
10. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrecht G, Felsenberg D, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int*. 2014 Jun;25(6):1759-64.
11. Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Peris P y Kanterewicz E. Utilidad del Trabecular Bone Score en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica. *Rev Clin Esp*. 2018.
12. 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: 1073-8.
13. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015 Sep; 78:216-24.
14. Silva BC, Leslie WD. A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):153-180.
15. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Sheherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2015 Jul-Sep;18(3):309-30
16. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):521-531.
17. 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 Apr-Jun;17(2):314-9.

## ANEXO I

| DATOS-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DATOS-2       | EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS | MEDIDAS Y TRATAMIENTO | SEGUIMIENTO1 | SEGUIMIENTO2 | Tabla |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|-------|
| Numero registro: 1131                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Médico: 2     | Reclutamiento: 1                      |                       |              |              |       |
| Historia: 568951                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | DNI: 13712410 | Fecha consulta: 08/10/2007            |                       |              |              |       |
| Apellidos: macho acero Nombre: onesima Fecha nacimiento: 15/03/1938 Edad: 69 Sexo: 2 Inmigrante: 6<br>Teléfono: 942262534 Movil: Estado civil: 3 Profesion: 3 Nivel de estudios: 1                                                                                                                                                                 |               |                                       |                       |              |              |       |
| Edad menarquia: 17 Edad menopausia: 50 Menstruación: 1 Paridad: 6 Anexectomía bilateral: 2<br>Amenorrea > 6 meses: 2 Lactancia natural: 1 Meses acumulados: 18                                                                                                                                                                                     |               |                                       |                       |              |              |       |
| Diagnóstico previo OP: 2 Tratamiento previo OP: 2 Fármacos1: 14 Fármacos2: 14 Fármacos3: 14<br>Fractura despues de los 40 años: 1 Localizacion Fx1: 5 Localizacion Fx2: Localizacion Fx3:<br>A. Fam. fx OP: 4 Supl vit: 2 Nombre comercia Tabaco: 2 Consumo: cig/día Años:<br>Alcohol: 2 Consumo: gr/día Años: Cafeína: 2 Consumo: tazas/día Años: |               |                                       |                       |              |              |       |

| DATOS-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | DATOS-2 | EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS | MEDIDAS Y TRATAMIENTO | SEGUIMIENTO1 | SEGUIMIENTO2 | Tabla |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|-------|
| Ejercicio: 3 Disminucion agudeza visual: 2 Catarata: 2 Hipoacusia: 2 Caídas ultimo año: 2<br>Capacidad de levantarse silla: 1 Lácteos en dieta: 3 raciones/día Cantidad: 558 mg/dl                                                                                                                                                                                                                              |         |                                       |                       |              |              |       |
| <b>MEDICACION CON INFLUENCIA ÓSEA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |                                       |                       |              |              |       |
| Esteroides: 5 Antiepilepticos: 2 Inmunosupresores: 2 Tiazidas: 3 H tiroideos: 2 Anticoagulantes: 2<br>BZD: 1 IRSS: 2 Antianémicos: 2 Betabloqueantes: 2 Estatinas: 2 Insulina: 2 ADO: 2<br>Diuréticos no fiazidas: 3 IBPs: Calcio: 2 Vitamina D: 2 Bisfosfonatos: 2 Raloxifeno: 2<br>Tibolona: 2 Calcitonina: 2 THS: 2 Estroncio: 2 PTH: 2 Tiempo de uso de antiresortivos (meses):                             |         |                                       |                       |              |              |       |
| <b>ENFERMEDADES GENERALES Y CON INFLUENCIA OSEA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |                                       |                       |              |              |       |
| Diabetes: 2 HTA: 1 Dislipemia: 2 C. loquemica: 2 I. renal crónica: 2 EPOC: 2 Br cronica: 1<br>Hepatopatía cronica: 2 Neoplasia: 2 ACVA: 2 Parkinson: 2 Demencia: 2 Artrosis: 1 Protesis:<br>Urolitiasis: 2 Hipogonadismo (varón): Hiperparatiroidismo primario: 2 Artromalalgias: 2 Conectivopatías: 2<br>Malabsorción intestinal: 2 Hipertróidismo: 2 Hipotiroidismo: 2 Artritis reumatoide: 2 Fibromialgia: 2 |         |                                       |                       |              |              |       |

| DATOS-1                                                                                                                                                                                                             | DATOS-2                                                                                                                           | EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS                                                                                                                                                                                                    | MEDIDAS Y TRATAMIENTO                                                                                                                                                                                                                      | SEGUIMIENTO1 | SEGUIMIENTO2 | Tabla |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Peso: 1,46 Kg<br>Talla: 57 cm<br>IMC: 26,74 Kg/m2<br>Perimetro abdomen: 105 cm<br>Envergadura: 144 cm<br>Dientes propios: 1<br>Distancia occipucio-pared: 0 cm<br>Distancia costillas-pelvis: 3 dedos<br>Cifosis: 2 | Fecha analítica: 24/01/2008<br>Hemograma: 1<br>Leucocitos: 5300<br>Hemoglobina: 11,8<br>Hematócrito: 35,2<br>Perfil bioquímico: 1 | Glucosa: 87<br>Urea:<br>Creatinina: 0,78<br>Colesterol: 203<br>HDL: 55<br>LDL: 130<br>Triglicéridos: 91<br>Fosf. alcalina: 61<br>Prots. totales: 7<br>Albúmina: 4,4<br>Calcio: 9,4<br>Fósforo: 2,8<br>PCR: 0,4<br>T4L: 1,08<br>TSH: 1,74 | PTHi: 50,9<br>Testosterona:<br>25-OHD: 11,85<br>P1NP: 67,5<br>CTX: 0,526<br>Calciuria:<br>RX lateral dorsolumbar: 1<br>Fecha rx:<br>¿Existe fractura vertebral?: 1<br>Número de FxV clínicas: 1<br>Fractura v (Genant): 3<br>Localización: |              |              |       |

| COHORTE DE CAMARGO - BASE DE SEGUIMIENTO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                          |              |                                    |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| DATOS-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SEGUIMIENTO1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SEGUIMIENTO2                                                                                                                                                                                                                                             | SEGUIMIENTO3 | COMPOSICION CORPORAL Y SARCOOPENIA | COMPOSICION CORPORAL Y SARCOOPENIA 2 |
| Fecha DXA2: 14/12/2011<br>DMO lumbar2: 0,729<br>T lumbar2: -3,3<br>Z lumbar2: -2,4<br>DMO cuello femoral2: 0,75<br>T cuello femoral2: -1,33<br>Z cuello femoral2: -0,11<br>DMO cadera total2: 0,842<br>T cadera total2: -1,26<br>Z cadera total2: -0,57<br>QUI/Stiffness2: 85<br>T2: -1,1<br>SOS2: 1521,5<br>BUA2: 78,5<br>DMOe2: 0,461<br>TBS2: 1,13 | Fecha DXA3: 20/10/2017<br>DMO lumbar3: 0,751<br>T lumbar3: -3,1<br>Z lumbar3: -2<br>DMO cuello femoral3: 0,681<br>T cuello femoral3: -1,8<br>Z cuello femoral3: -0,4<br>DMO cadera total3: 0,938<br>T cadera total3: -0,6<br>Z cadera total3: 0,3<br>QUI/Stiffness3: 79,9<br>T3: -1,4<br>SOS3: 1518,9<br>BUA3: 68,7<br>DMOe3: 0,429<br>TBS3: 1,246 | Fecha DXA4:<br>DMO lumbar4:<br>T lumbar4:<br>Z lumbar4:<br>DMO cuello femoral4:<br>T cuello femoral4:<br>Z cuello femoral4:<br>DMO cadera total4:<br>T cadera total4:<br>Z cadera total4:<br>QUI/Stiffness4:<br>T4:<br>SOS4:<br>BUA4:<br>DMOe4:<br>TBS4: |              |                                    |                                      |

## **ANEXO II**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria. La cohorte Camargo.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** José M. Olmos Martínez

**CENTRO:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Universidad de Cantabria.

D./Dña. \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del paciente en MAYÚSCULAS)

He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio arriba indicado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.

He hablado con el Dr./Dra. .... con quien he clarificado las posibles dudas.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin dar explicaciones
- Sin que repercuta en mis cuidados médicos

Comprendo que la información personal que aporte será confidencial y no se mostrará a nadie sin mi consentimiento.

Comprendo que mi participación en el estudio implica autorizar ...

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del investigador

Firma del paciente

Fecha \_\_\_\_\_  
(la fecha debe estar cumplimentada de puño y letra por el paciente)

-----  
**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:**

Yo, D./Dña. \_\_\_\_\_  
retiro el consentimiento otorgado para mi participación en el estudio arriba citado.

Fecha y firma:

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria. La cohorte Camargo.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** José M. Olmos Martínez.

**CENTRO:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Universidad de Cantabria.

### **INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y respeta la normativa vigente.

Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello lea con atención esta hoja informativa con atención y luego podrá preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio. Además, puede consultar con cualquier persona que considere oportuno.

### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y puede decidir no participar. En caso de que decida participar en el estudio puede cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y sin que se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

#### **Metodología:**

Los trastornos del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget y déficit de vitamina D) son procesos frecuentes que producen un debilitamiento de la resistencia de los huesos, aumentando el peligro de tener una fractura.

En la mayoría de las ocasiones no dan síntomas antes de la fractura y por ello es importante diagnosticarlos precozmente. Para ello, además del preceptivo reconocimiento médico, disponemos de métodos auxiliares como son algunas determinaciones analíticas, la radiología y la densitometría. Con estas técnicas podemos detectar la presencia de estos trastornos antes de que aparezcan los síntomas y nos hacemos una idea aproximada de cuál es el riesgo de fractura.

Hace algo más de seis años aceptó usted participar en este estudio. Como recordará, el estudio en el que le propusimos participar consistió en acudir a su Centro de Salud para ser valorado por su médico de familia y, posteriormente, realizar unas determinaciones analíticas (se le extrajeron unos 30 cc de sangre), se realizó una radiografía de la columna y se midió la densidad mineral ósea por

DEXA. También se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre que se utilizó para extraer su DNA que se almacenó a -80°C en el laboratorio del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria siendo el responsable de las mismas el Dr. José A. Riancho Moral. Estas muestras se han utilizado para determinar si existe una predisposición genética a desarrollar alguna enfermedad ósea metabólica como la osteoporosis. El material genético no utilizado en el presente estudio se almacenará para estudios posteriores, siempre relacionados con la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. En caso de revelarse información relevante para su salud, usted tiene derecho a ser informado, aunque también puede indicar que no quieren recibir esta información.

El estudio actual es un estudio observacional prospectivo, que pretende continuar el seguimiento ya iniciado hace algunos años. Para ello, tendrá que acudir en una ocasión cada tres o cuatro años al Departamento de Medicina Interna para realizarle una serie de preguntas acerca de su salud (caídas, posibles fracturas, tratamiento actual, etc.). Además, al igual que en la visita inicial, se obtendrá una muestra de sangre para llevar a cabo una serie de determinaciones analíticas (se le extraerán unos 30 cc de sangre, que es el equivalente a dos cucharadas soperas) y se realizará una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar y se volverá a medir la densidad mineral ósea mediante densitometría. En esta ocasión, analizaremos además el Trabecular Bone Score (TBS) a partir de los resultados de la primera densitometría, con los datos almacenados en el densitómetro, sin necesidad de que tenga usted que repetir esta prueba para este menester. También se valorará la velocidad habitual de la marcha y se evaluará la fuerza muscular de prensión con ayuda de un dinamómetro. La duración aproximada para llevar a cabo todas estas pruebas será de unos 30-40 minutos.

Las pruebas que se le van a realizar son las mismas que se le hacen a un paciente en el que se quiera descartar la existencia de un trastorno del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget o deficiencia de vitamina D) o de sarcopenia (pérdida de masa y fuerza muscular). No implican ningún peligro y no interferirán con sus otros problemas de salud ni con su plan de tratamiento habitual. Y nos van a ayudar a estudiar su metabolismo mineral óseo y a orientarle sobre si precisa o no alguna medida de prevención o un tratamiento.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

### **Beneficios de la participación en el estudio.**

Se espera mejorar el conocimiento científico relativo a las enfermedades metabólicas óseas y puede que otros pacientes se beneficien en el futuro. Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo en su salud por su participación en este estudio.

### **Riesgos de la participación en el estudio.**

Se trata de un estudio observacional por lo que no se llevará a cabo ninguna intervención terapéutica, salvo las que se derivaran de la posible detección de alguna enfermedad metabólica ósea (osteoporosis, deficiencia en vitamina D, etc.) no conocida previamente.

Las muestras de sangre se obtendrán mediante venopunción de forma similar a lo que sucede cuando se realiza un análisis rutinario de sangre.

Tendrá que acudir a las visitas previstas en el estudio (una vez cada tres o cuatro años) y someterse a las pruebas complementarias previstas en el protocolo del estudio.

Si su médico del estudio considera que seguir participando puede suponer un riesgo para su salud puede retirarle del mismo aún sin su consentimiento.

## **CIRCUITO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Este estudio cumple la normativa vigente de la Ley 14/2007 de investigación biomédica en cuanto a la protección de los derechos de los pacientes que quieran libremente participar y el manejo de muestras biológicas.

La muestra obtenida de sangre supondrá de una cantidad de unos 30 cc y serán sometidas a las siguientes pruebas: Centrifugación para obtener el suero. Determinación de analítica rutinaria (Perfil de Medicina Interna incluyendo Fosforo y PCR, determinación de parathormona (PTHi), vitamina D (25OHD) y marcadores de la remodelación ósea (PINP y CTX).

Durante el estudio las muestras se conservarán en congeladores a -20°C (hasta un máximo de 2 meses) y posteriormente a -80°C en el congelador situado en la planta baja del edificio del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL)) y se mantendrán hasta la finalización de la muestra.

Si hay restos sobrantes de las muestras se donarán al Biobanco del IDIVAL.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Todos los datos de carácter personal se tratarán de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento que la desarrolla.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código de forma que no sea posible la identificación del paciente. Sólo el investigador y personas autorizadas relacionadas con el estudio tendrán acceso a dicho código y se comprometen a usar esta información exclusivamente para los fines planteados en el estudio. Los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica o Autoridades Sanitarias pueden tener acceso a esta información en cumplimiento de requisitos legales. Se preservará la confidencialidad de estos datos y no podrán ser relacionados con usted, incluso aunque los resultados del estudio sean publicados.

## **DATOS DE CONTACTO**

Si tiene dudas en cualquier momento puede contactar con el médico del estudio:

Dr. José M. Olmos \_\_\_\_\_

Tfno.: 942-202513 (Desde las 09:00 hasta las 14:00h) \_\_\_\_\_

E-mail: [\\_miromj@humv.es](mailto:_miromj@humv.es) \_\_\_\_\_