



ACTUALIZACIONES / *Reviews*

INDEFINICIÓN EN EL DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE FRACTURAS VERTEBRALES Y SU IMPACTO EN LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE OCURRENCIA

Rodolfo C. Puche

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Resumen

Las dificultades que presenta el diagnóstico de las fracturas de cuerpos vertebrales derivan de las proporciones del hueso trabecular respecto del cortical (75:25). En un hueso largo donde la relación trabecular a cortical es 25:75, la fractura se define claramente por la discontinuidad del tejido. Las fracturas de cuerpos vertebrales son de las más frecuentes asociadas con la osteoporosis. Para mujeres de 50 años, el riesgo de fractura vertebral duplica el de fractura de cadera o antebrazo. No obstante haberse publicado 27 propuestas de definición, el diagnóstico radiológico convencional de fracturas de cuerpos vertebrales carece de una definición de consenso. Su ausencia incide en la evaluación de la prevalencia y el cálculo del riesgo de fractura a 10 años y asimismo afecta la decisión terapéutica. Esta revisión recorre la adquisición de conocimientos desde la descripción de osteoporosis posmenopáusica de Albright (1941), los análisis de la prevalencia de fracturas de cuerpos vertebrales usando radiografía convencional, hasta la decisión terapéutica basada en el riesgo de fractura a 10 años mediante el auxilio de la densitometría dual por absorción de rayos X (DXA). Todos estos estudios han empleado alguna de las 27 de-

finiciones propuestas de fractura de cuerpos vertebrales.

Palabras clave: vértebras, fracturas, radiología convencional, DXA, TBS, *Trabecular Bone Score*, riesgo de fractura.

Summary

INDEFINITION IN THE RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF VERTEBRAL FRACTURES AND ITS IMPACT IN THE PREDICTION OF THEIR RISK OF OCCURRENCE

The difficulties inherent to the radiological diagnosis of fracture of vertebral bodies derive from the proportions between their trabecular to cortical bone contents (75:25). In long bones, where the proportion is reversed, the fracture is easily defined by the discontinuity of tissue. The fractures of vertebral bodies are the most frequent among those associated with osteoporosis. For 50-years old women, the risk of vertebral fracture is twice that of hip or forearm fractures. Though the literature contains a total of 27 definitions for the radiological assessment of vertebral fractures, no consensus has yet been attained. The absence of a gold standard affects the

* Correo electrónico: rodolfopuche@ciudad.com.ar

analysis of prevalence, the estimation of the risk of fracture and the therapeutic decision. This revision reports the story of knowledge acquisition since the early description of osteoporosis by Albright (1941), the analysis of prevalence of vertebral fractures with conventional radiology to the calculation of 10-years risk of fracture using DXA. It may be noteworthy that the latter studies have not employed the same definition of vertebral fracture.

Keywords: *vertebrae, fracture, radiology, DXA, TBS, Trabecular Bone Score, risk of fracture.*

El diagnóstico radiológico de fractura de cuerpos vertebrales

El descubrimiento por Röntgen, en 1895, de los rayos X modificó sustancialmente el mundo médico al proveer nueva información de gran valor diagnóstico. Según E. Buzzi:¹ *No other innovation in medicine had ever before created the drama and astonishment that x-rays did. A central reason for the rapid acceptance of the use of x-rays was a perception of it as being a type of photography. And a photo is a depiction of reality.*

La primera definición de osteoporosis podría fecharse en 1941 con la comunicación de Albright y cols.² Dicha definición reflejó el reconocimiento de que la disminución de la masa y el deterioro de la arquitectura se combinaban para reducir la resistencia ósea que conduciría a la fractura. El resultado de esa definición conceptual conducía, en la práctica, a que el diagnóstico de osteoporosis se concretara recién cuando el paciente otorgaba al clínico una prueba de su fragilidad ósea: la ocurrencia de una fractura espontánea o como consecuencia de un traumatismo ligero.

Sin embargo, aún no existe una definición de consenso para el diagnóstico y la gradación de fractura de un cuerpo vertebral. Esa ausencia incide en la evaluación de la prevalencia, el cálculo del riesgo de fractura y la decisión terapéutica.

El diagnóstico radiológico de fractura vertebral es un proceso costoso en tiempo y trabajo. Comienza con una radiografía lateral de columna de alta calidad, que requiere el cumplimiento de normas precisas por parte del paciente y del radiólogo (ejecución de la placa y lectura de la imagen). El examen visual cualitativo depende de la experiencia del observador. Es un método subjetivo con baja concordancia entre observadores.

Una reciente revisión de la *European Society of Radiology*³ compara los métodos disponibles y las definiciones propuestas para el diagnóstico por imágenes de las fracturas vertebrales. Mejor aún, el apéndice de un documento de la *International Osteoporosis Foundation*⁴ revisa los métodos empleados para el diagnóstico radiológico de fracturas vertebrales y las clasifica en:

- a) estandarizados o morfométricos (11 referencias),
- b) semicuantitativos (4 referencias) entre los que se destaca el propuesto por Genant⁵, muy difundido porque utiliza un amplio espectro de detalles para identificar las fracturas (16 referencias) y lo compara con los morfométricos (6 referencias adicionales) y
- c) cuantitativos basados en un algoritmo informático^{6,7} con énfasis en los detalles de las superficies articulares más que en el cambio de forma, con el objetivo de diferenciar entre deformación y fractura. La evaluación de imágenes digitales se efectúa con ayuda de una tableta y lápiz digitalizador que almacena los puntos de referencia en una PC a partir de los cuales se determina el resultado.

Una comparación de los tres métodos⁸ concluye que, en la población estudiada, la prevalencia de fracturas vertebrales es de 10-13%. El acuerdo entre los métodos fue moderado. Las diferencias estuvieron relacionadas con: 1) la calificación diferencial de deformaciones incipientes, 2) la definición de fractura traumática por el algoritmo y 3) la reducción de la altura vertebral identificada por el algoritmo, no asociada a baja densitometría ósea (DMO).



¿Es la deformación igual a fractura?

La información de la literatura indica que el acuñaamiento vertebral comienza a edad temprana y que es consecuencia de sollicitaciones mecánicas acompañadas de altas tasas de modelación y remodelación óseas. Con el progreso de la edad, la fractura es un determinante adicional de la forma y está asociada al deterioro de la estructura trabecular.⁹

Si la historia natural de una vértebra fuera sufrir una progresiva deformación hasta la ocurrencia del colapso estructural, la distribución de vértebras deformadas a lo largo de la columna vertebral debería ser similar a la de las colapsadas. Se ha publicado evidencia¹⁰⁻¹² que apoya la hipótesis de que la deformación de una vértebra no predice necesariamente su colapso y que la osteoporosis vertebral puede ocurrir como un fenómeno heterogéneo (focal) a lo largo de la columna.

Sin embargo, en pacientes con fracturas vertebrales,¹³ después de excluir los cuerpos fracturados, el promedio de los ángulos de acuñaamiento de las vértebras remanentes fue identificado como un indicador de la vulnerabilidad vertebral. El aumento del valor promedio de los ángulos de acuñaamiento de las vértebras remanentes se encontró significativamente asociado con la edad, baja DMO del cuello femoral (DMO_{cf}), cifosis clínica (ángulo de Cobb) y fracturas vertebrales. De modo que podríamos concluir que la deformación vertebral por encima de 2DS del acuñaamiento normal es una etapa previa a la fractura.

Los trabajos de predicción del riesgo de fracturas vertebrales han utilizado alguna de las 23 definiciones anotadas más arriba.

La medición de densitometría ósea

Hasta la década de 1960 solo se podía diagnosticar la pérdida de masa ósea analizando imágenes radiológicas del hueso trabecular. Para que dicho cambio fuera visible se requería la pérdida de 30-50% del contenido mineral. Era evidente que se necesitaba algún método de mayor sensibilidad

y que produjera información cuantitativa.

La DMO fue introducida por Cameron y Sörensen en 1963¹⁴ al describir la absorciometría monofotónica (SPA) utilizando la radiación gamma, monocromática, del isótopo ¹²⁵Yodo. La fuente de radiación fue rápidamente reemplazada por rayos X cuyo espectro era filtrado para producir un haz homogéneo (SXA). En la década de 1970 se introdujo la absorciometría con dos haces de fotones (DPA) utilizando una fuente de ¹⁵³Gadolinio, reemplazada en la década siguiente por una de rayos X. La introducción clínica de DXA ocurrió en 1988. El uso de radiación con dos distintos picos de energía, uno de los cuales es preferentemente atenuado por el hueso y el otro por los tejidos blandos permite, por diferencia, cuantificar el contenido mineral óseo en regiones con importantes masas de tejido blando tales como la columna lumbar y el fémur proximal. Estos desarrollos tecnológicos avanzaron a la sombra de la idea de que la resistencia ósea a la fractura era una función directa del contenido mineral.

La densidad mineral ósea del cuello femoral (DMO_{cf}) y el FRAX

La principal dificultad que ofrece la DMO al clínico es su baja sensibilidad diagnóstica: la mayoría de la fracturas osteoporóticas ocurren en individuos con valores de DMO por encima de los umbrales establecidos (en general osteopénicos). Además de la DMO, una serie de factores han sido identificados como contribuyentes al riesgo de fractura: edad, sexo, fractura/s previa/s, antecedentes familiares de fractura, inactividad física, cigarrillo, etc. Además, estos factores permiten calcular un riesgo de fractura sin conocer la DMO del sujeto.

La aparición del FRAX,^{15,16} cuyo objetivo fue ayudar a identificar a los pacientes apropiados para recibir terapia farmacológica, consolidó el concepto de que la decisión terapéutica debe basarse en la estimación del riesgo de fractura y no solo en la medición de DMO_{cf} . El FRAX establece tres niveles de riesgo de fractura.

Riesgo de fractura	Definición
Bajo riesgo	<10% de probabilidad de fractura osteoporótica
Riesgo medio	10-19% de probabilidad de fractura osteoporótica
Alto riesgo	>20% de probabilidad de fractura osteoporótica

Según la probabilidad calculada para cada caso, el especialista decidiría la terapéutica por seguir. El instrumento está actualmente disponible en 39 países, incluso una versión para la Argentina formulada sobre la base de datos locales.¹⁷ No todas las versiones de los diferentes países han usado la misma definición de fractura vertebral. No obstante la amplia base experimental y la experiencia clínica en las que se apoya, el FRAX tiene algunas limitaciones: trata a nueve factores de riesgo como variables categóricas, sin tener en cuenta la dosis o duración del tratamiento corticoide o el número, tipo y severidad de las fracturas sufridas anteriormente por el paciente.^{18,19}

Varios estudios epidemiológicos han establecido que la fractura de cadera está asociada con el aumento de la mortalidad después de la injuria y que la tasa de mortalidad al año de la fractura oscila entre 14 y 36% en pacientes añosos (revisado en ²⁰).

FRAX y las fracturas de cuerpos vertebrales

En la página web de FRAX se publica que, además de calcular la probabilidad de fractura de cadera a 10 años, también predice la probabilidad “of a major osteoporotic fracture (MOF) (spine, forearm, hip or shoulder fracture)”.

La evidencia acumulada (de la cual citaré solo cuatro referencias), producida por estudios *ex vivo*^{21,22} e *in vivo*^{23,24} ha establecido significativas relaciones entre la DMO vertebral (DMO_v) y su comportamiento mecánico. Como el cálculo de la probabilidad a 10 años no requiere necesariamente el valor de la DMO_{cf}, cabe preguntarse cuán aplicable es el FRAX para la predicción de fracturas vertebrales. Donaldson y cols.²⁵ han dado una primera respuesta

a este interrogante: el FRAX predice las MOF con el dato de la DMO_{cf} o sin él. En su estudio con 3221 pacientes concluyen que, conociendo la edad y DMO_{cf}, la inclusión de los 8 factores de riesgo adicionales no mejoran significativamente la capacidad predictiva. Los predictores más importantes fueron: la comparación de una radiografía actual con la de base, la DMO_{cf} y la edad.

Como ejemplos del uso de FRAX como indicador de la eficacia terapéutica sobre fracturas vertebrales y no vertebrales, citaré los ensayos de Kanis y cols.²⁶ (efecto de bazedoxifeno) y de Kaufman y cols.²⁷ (raloxifeno y bazedoxifeno).

¿Es el FRAX la herramienta definitiva para predecir la ocurrencia de fracturas vertebrales?

La fractura de un hueso largo se define, sin lugar a dudas, por la discontinuidad del tejido. La fractura de un cuerpo vertebral (excepto el colapso) aún no tiene una definición inequívoca.

La calidad ósea ha sido descrita por Bouxsein²⁸ como “el conjunto de detalles y características que determinan la capacidad del hueso para resistir la fractura”. Esta definición reconoce el carácter multifactorial de la resistencia a la fractura: la microarquitectura,^{29,30} las propiedades del tejido como su grado de mineralización³¹ y la acumulación de microdaño.^{32,33}

La DMO_v y la microarquitectura de los cuerpos vertebrales se pueden evaluar con DXA, una tecnología de aplicación clínica, muy difundida, eficaz y no invasiva. El deterioro de la microarquitectura puede determinarse con el *Trabecular Bone Score* (TBS, revisado en ³⁴). El TBS se obtiene con un programa de análisis de imágenes digitales (TBS iNsight©) que analiza



la distribución de los niveles de gris de los píxeles de las imágenes obtenidas. Es un parámetro cuantitativo de la textura de las imágenes de los cuerpos vertebrales en proyección anteroposterior. Se ha demostrado que el TBS está fuertemente correlacionado con el número y la conectividad de las trabéculas.^{35,36} Según los resultados publicados, el TBS puede predecir las fracturas con independencia de la DMO_v ; el empleo de los dos criterios mejora el valor predictivo en mujeres posmenopáusicas.³⁶

Sin embargo, el grado de correlación del TBS con la DMO_v es pobre ($r=0,40$; $R^2=0,16$).³⁷ Según estos autores, el TBS predice fracturas vertebrales y las fracturas osteoporóticas, tan bien como la DMO_v e independientemente de la edad+ DMO_v . Esto indica que el TBS evalúa una característica de la estructura diferente de la densidad ósea y así satisface el componente “microarquitectura” de la definición corriente de osteoporosis.

El primer informe de un estudio ajustando las probabilidades calculadas por FRAX para la predicción de fracturas vertebrales por los valores de TBS fue presentado por Johansson y cols.³⁸ El TBS puede adquirir valores entre 0,800 para microarquitectura deteriorada y 1,600 para vértebras no deterioradas. El trabajo, realizado con 33.368 mujeres de 40 a 100 años, tuvo dos objetivos: a) definir si el TBS provee información

independiente, igual o superior a la provista por FRAX y b) construir un modelo probabilístico para evaluar el efecto de incorporar TBS en la predicción de *major osteoporotic fractures*. Calcularon un factor de corrección para la predicción de fractura a 10 años, comparando las probabilidades de fractura calculadas con TBS y sin él. Identificaron una significativa interacción entre edad y TBS que se incorporó en el cálculo del factor:

$$\text{Factor} = 4,807 - [0,0342 \times \text{edad}] - [2,801 \times \text{TBS}] + [0,0235 \times (\text{edad} \times \text{TBS})]$$

El factor de ajuste guarda una relación inversa con el valor de TBS y tiene un mayor efecto en mujeres jóvenes que en añosas. Por ejemplo: para una mujer de 80 años con $T\text{-score}$ -2,0 sin factores de riesgo adicionales, la predicción de MOF a 10 años es 16%. Si tiene un bajo valor de TBS (en el percentilo 10th), la probabilidad sería 17,7%. En cambio, si el TBS fuera alto (en el percentilo 90th), la probabilidad se reduciría a 11,3%.

Con el mismo objetivo, otro estudio (*The OsteoLaus Study*³⁹) fue realizado sobre 631 mujeres de 50-80 años, residentes en Lausana. En un segundo informe de avance,⁴⁰ sobre una muestra ampliada ($n=991$ mujeres), informan los siguientes resultados:

	Sensibilidad (%) ^A	Especificidad (%) ^A
BMD lumbar (umbral de $T\text{-score}$: -2,5)	29,4	82,7
TBS lumbar (umbral: -1,200)	51,5	77,1
FRAX fx osteoporóticas mayores, umbral 20%	38,2	94,8
TBS o FRAX fx osteoporóticas mayores, umbral 20%	63,2	74,4
TBS ajustado al FRAX. Todas las fracturas (umbral 20%)	50,0	89,9

^A La eficacia diagnóstica de un test se define en términos de sensibilidad y especificidad. La sensibilidad es la fracción de todos aquellos con fracturas que son identificados como tales por la aplicación del test. También es llamada fracción de verdaderos positivos (FVP). La especificidad es la fracción de todos aquellos no fracturados que son identificados como tales por la aplicación del test. También es llamada fracción de verdaderos negativos (FVN) y es igual a $[1-FVP]$.

Y proponen modificar las probabilidades calculadas por FRAX, ajustadas según los tercios de TBS vertebrales:

	Cambio de la probabilidad para fracturas osteoporóticas vertebrales	Cambio de la probabilidad para la fractura de cadera
TBS en el tercio inferior	>25%	>30%
TBS en el tercio medio	Sin cambio	Sin cambio
TBS en el tercio superior	<21%	Sin cambio

Aún no disponemos de la metodología necesaria para medir, *in vivo*, la acumulación de microdaño (fatiga del material). Esta variable es accesible mediante estudios histológicos y tiene dos categorías: microdaño intratrabecular y microfracturas de las trabéculas.^{38,39} El microdaño se muestra como una serie de cortas fisuras en la superficie o larga fisuras a través del espesor trabecular.⁴⁰ Normalmente el microdaño es reparado por las BMU (unidades metabólicas óseas). Las microfracturas trabeculares son mucho menos frecuentes y se consideran como el resultado de la acumulación de microdaño.

Conclusiones

- La excepcionalidad de las fracturas de cuerpos vertebrales derivan de la abundancia relativa de hueso trabecular respecto del cortical (75:25). En un hueso largo, la fractura se define radiográficamente por la discontinuidad del tejido; en estos huesos, la relación trabecular a cortical es de 25:75.

- La realización de estudios de prevalencia de fracturas de cuerpos vertebrales es compleja principalmente porque el diagnóstico radiológico carece de una definición inequívoca. Los requerimientos son múltiples: características de la población estudiada, el número de sujetos que se van a incluir, el costo y el equipo de investigadores, el tiempo y

costo de seguimiento si el objetivo es definir el riesgo de fractura a 10 años, etc. El lector apreciará que la falta de consenso radiológico en la definición de fractura de cuerpos vertebrales induce a dudar del resultado numérico de la prevalencia o la precisión del riesgo calculado.

- ¿Afecta la conclusión anterior la toma de decisión terapéutica? Me parece que no. El peso que el clínico le dará al valor del riesgo calculado será solo un elemento más en su decisión porque su paciente puede o no ser fiel representante de la población con la cual se calculó el riesgo.

Esta revisión ha procurado resumir el desarrollo de los acontecimientos desde Albright (1941) a la fecha. Mi generación ha tenido el privilegio de ser testigo de la acumulación exponencial del conocimiento osteológico. Es previsible que pronto se descubra cómo medir la magnitud del microdaño. Y entonces las investigaciones sobre predicción del riesgo de fractura a 10 años volverán a revisarse... en una trayectoria sin final previsible.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: junio 2014.
Aceptado: septiembre 2014)



Referencias

1. Buzzi E. A brief history of medicine before radiology. In: Lee S, Crean M. (eds). The story of radiology. Vienna, ESR-European Society of Radiology & ISHRAD-The International Society for the History of Radiology Deutsches Röntgen Museum, 2012. (2014 Set 10) http://www.bshr.org.uk/The_Story_of_Radiology_Vol1.pdf
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116:2465-74.
3. Oei L, Rivadeneira F, Ly F, et al. Review of radiological scoring methods of osteoporotic vertebral fractures for clinical and research settings. *Eur Radiol* 2012. (2014 Oct 8) http://www.academia.edu/1951943/Review_of_radiological_scoring_methods_of_osteoporotic Vertebral_fractures_for_clinical_and_research_settings
4. Adams JE, Lenchik L, Roux C, Genant HK. Vertebral Fracture Initiative. Part II. Radiological Assessment of Vertebral Fracture. *International Osteoporosis Foundation* (2014 Oct 8)
5. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
6. Jiang G, Eastell R, Barrington NA, Ferrar L. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004; 15:887-96.
7. Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int* 2005; 16:717-28.
8. Ferrar L, Jiang G, Cawthon PM, et al. Identification of vertebral fracture and non-osteoporotic short vertebral height in men: the MrOS study. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1434-41.
9. Mosekilde L. Vertebral structure and strength in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int* 1993; Suppl. 1: S121-S126.
10. Puche RC, Morosano M, Masoni A, et al. The natural history of kyphosis in postmenopausal women. *Bone* 1995; 17:239-46.
11. Kleerekoper M, Nelson DA. Vertebral fracture or vertebral deformity? *Calcif Tissue Int* 1992; 50:5-6.
12. Nicholson PHF, Haddaway MJ, Davie WJ, Evans JF. Vertebral deformity, bone mineral density, back pain and height loss in women. *Osteoporos Int* 1993; 3:300-7.
13. Morosano ME, Menoyo I, Caferra DA, et al. Vulnerability of healthy vertebrae in patients with and without previous vertebral fracture. *Bone* 2011; 48:820-7.
14. Cameron I Jr, Sorenson J. Measurement of bone mineral in-vivo: An improved method. *Science* 1963; 142:230-2.
15. World Health Organization. 2008 FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-97.
17. Sánchez A. ¿Para qué sirve el FRAX? *Actual Osteol* 2010; 6:169-73.
18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22:809-16.
19. Blank RD. FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX1 clinical regarding prior fractures from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX. *J Clin Densitom* 2011; 14:205-11.
20. Cipitria JA, Sosa MM, Pezzotto SM, Puche RC, Bocanera R. Outcome of hip fractures among elderly subjects. *Medicina (B Aires)* 1997; 57:530-4.
21. Wegrzyn J, Roux J-P, Arlot M E, et al. Role of trabecular microarchitecture and its heterogeneity parameters in the mechanical behavior of ex vivo human L3 vertebrae. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2324-31.
22. Topolinski T, Mazurkiewicz A, Jung S, Cichanski A, Nowicki K. Microarchitecture parameters describe bone structure and its strength better than BMD. *The Scientific World Journal* 2012, Article ID 502781.

23. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, et al. Trabecular bone micro-architecture, bone mineral density and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:13-9.
24. Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. FRAX: Prediction of major osteoporotic fractures in women from the general population: The OPUS Study. *PlosOne* 8:e83436.
25. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1793-9.
26. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009; 44:1049-54.
27. Kaufman JM, Palacios S, Silverman S, Sutradhar S, Chines A. An evaluation of the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) as an indicator of treatment efficacy; the effects of bazedoxifene and raloxifene on vertebral, nonvertebral and all clinical fractures as a function of baseline fracture risk assessed by FRAX. *Osteoporos Int* 2013; 10:2561-9.
28. Bouxsein M. Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 2003; 14:118-27.
29. Ciarelli TE. Variation in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* 2000; 15:32-40.
30. Ullrich DB, van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone* 1999; 25:55-60.
31. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yater J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27:687-94.
32. Keaveny TM, Wachtel EF, Guo XE, Hayes WC. Mechanical behavior of damaged trabecular bone. *J Biomech* 1994; 27:1309-18.
33. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, et al. Risedronate prevents new vertebral fracture in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:542-9.
34. Puche RC. El tejido óseo esponjoso y su evaluación por medio de imágenes. *Actual Osteol* 2013; 9:277-87.
35. Didier H, Barthe N, Boutry S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between Trabecular Bone Score measured using anteroposterior dual energy X-ray absorptiometry acquisition and 3-dimension parameters of bone microarchitecture. *J Clin Densitom* 2011; 14:302-31.
36. Piveteau T, Wiseznrieth R, Didier H. Assessment of correlations between 3D μ CT microarchitecture parameters and TBS: Effects of resolution and correlation with TBS DXA measurements. *J Clin Densitom* 2011; 14:169.
37. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2762-9.
38. Johansson H, Leslie WD, Kanis JA, et al. Derivation of a lumbar spine trabecular bone score (TBS) adjustment ratio for FRAX. The Manitoba BMD Cohort. *IOF Regionals – Hong Kong* 2013 [Abstract].
39. Lamy O, Krieg MA, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D. The OsteoLaus Cohort Study. Bone mineral density, micro-architecture score and vertebral fracture assessment extracted from a single DXA device in combination with clinical risk factors improve significantly the identification of women at high risk of fracture. *Osteology* 2012; 21:77-82.
40. Lamy O, Krieg M-A, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D. What is the performance in vertebral fracture discrimination by bone mineral density, micro-architecture estimation, and FRAX in stand-alone, combined or adjusted approaches: the OsteoLaus Study. *Bone* 2013 [Abstract] 1PP339.