

Fallo terapéutico a denosumab en una paciente nonagenaria con osteoporosis posmenopáusica: reporte de caso y revisión crítica de la literatura

LAURA MARÍA GARCÍA HENAO¹, EDGAR EDUARDO CASTRO OSORIO²,
DIANA MARCELA HOYOS LLANOS³

Recibido para publicación: 09-02-2025. Versión corregida: 10-06-2025. Aprobado para publicación: 11-08-2025.

Modelo de citación:

García Henao L.M., Castro Osorio E.E., Hoyos Llanos D.M. **Fallo terapéutico a denosumab en una paciente nonagenaria con osteoporosis posmenopáusica: reporte de caso y revisión crítica de la literatura.** Arch Med (Manizales). 2025;25(1). <https://doi.org/10.30554/archmed.25.1.5324.2025>

Resumen

Introducción: el denosumab es un antirresortivo ampliamente utilizado en osteoporosis posmenopáusica. Su eficacia en pacientes muy ancianos no está bien establecida. **Caso clínico:** mujer de 93 años, con osteoporosis y antecedentes de fracturas, tratada con denosumab durante dos años, con buena adherencia y perfil bioquímico dentro de las metas, quien presentó nueva fractura vertebral y descenso significativo de la densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral. **Discusión:** se expone la posibilidad de un fallo terapéutico en un paciente adherente, en probable relación con daño microestructural acumulado o inicio tardío del tratamiento. Se revisan implicaciones clínicas, farmacológicas y de seguimiento. **Conclusión:** el fallo terapéutico es una entidad real y subdiagnosticada. Es fundamental la vigilancia densitométrica periódica y considerar un cambio en la estrategia terapéutica en casos de alto riesgo.

Palabras clave: osteoporosis; denosumab; fracturas osteoporóticas; fragilidad; densidad ósea; insuficiencia del tratamiento; informe de casos.

1 Médica General. SES Hospital Universitario de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6022-0468>. Correo electrónico: lauragarciah20@gmail.com

2 Médico especialista en medicina interna y geriatra. SES Hospital Universitario de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1921-9881>. Correo electrónico: baco411@gmail.com.

3 Médica especialista en Medicina Interna. SES Hospital Universitario de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9240-5547>. Correo electrónico: dianahoyos036@gmail.com.

Therapeutic failure of denosumab in a nonagenarian patient with postmenopausal osteoporosis: case report and critical review of the literature

Abstract

Introduction: denosumab is an antiresorptive agent widely used in postmenopausal osteoporosis. Its efficacy in very elderly patients is not well established. **Clinical case:** a 93-year-old woman with osteoporosis and a history of fractures treated with denosumab for 2 years with good adherence and a biochemical profile at target levels presented a new vertebral fracture and a significant decrease in femoral neck BMD. **Discussion:** the possibility of therapeutic failure in an adherent patient is discussed, likely related to accumulated microstructural damage or late initiation of treatment. Clinical, pharmacological, and follow-up implications are reviewed. **Conclusion:** treatment failure is a real and underdiagnosed entity. Periodic densitometric monitoring is essential, and a change in therapeutic strategy should be considered in high-risk cases.

Keywords: osteoporosis; denosumab; osteoporotic fractures; frailty; bone density; treatment failure; case reports.

Falha terapêutica com denosumabe em paciente nonagenário com osteoporose pós-menopausa: relato de caso e revisão crítica da literatura

Resumo

Introdução: denosumabe é um agente antirreabsortivo amplamente utilizado na osteoporose pós-menopausa. Sua eficácia em pacientes muito idosas não está bem estabelecida. **Caso clínico:** uma mulher de 93 anos com osteoporose e histórico de fraturas, tratada com denosumabe por 2 anos, com boa adesão e perfil bioquímico em níveis-alvo, apresentou nova fratura vertebral e diminuição significativa da DMO do colo do fêmur. **Discussão:** discute-se a possibilidade de falha terapêutica em paciente aderente, provavelmente relacionada a dano microestrutural acumulado ou início tardio do tratamento. As implicações clínicas, farmacológicas e de acompanhamento são revisadas. **Conclusão:** a falha terapêutica é uma entidade real e subdiagnosticada. O monitoramento densitométrico periódico é essencial, e uma mudança na estratégia terapêutica deve ser considerada em casos de alto risco.

Palavras-chave: osteoporose; denosumabe; fraturas osteoporóticas; fragilidade; densidade óssea; falha do tratamento; relatos de casos.

Introducción

En la actualidad existen múltiples tratamientos para la osteoporosis con el propósito de mejorar la DMO y prevenir fracturas por fragilidad. Entre los tratamientos más empleados se encuentran los antirresortivos, de los cuales denosumab: anticuerpo monoclonal que inhibe el RANK ligando, ha demostrado beneficios en mujeres posmenopáusicas, adultos mayores, pacientes con enfermedad renal crónica y algunos tipos de cáncer [1-4]. Sin embargo, su efectividad en edades muy avanzadas se basa en pocos reportes de caso, con seguimiento corto, por lo que aún no es clara su efectividad en este grupo de edad [2,5], siendo imprescindible aportar al conocimiento científico tanto casos exitosos como de fallo terapéutico para enriquecer la información sobre el medicamento y dar pie a estudios donde luego se puedan generalizar conclusiones en este grupo de edad.

Con relación al impacto de estas terapias, cabe resaltar que su eficacia se mide por una reducción significativa del riesgo de fractura soportado en el aumento de la DMO y una disminución en los marcadores de recambio óseo [6]. La pregunta que surge en este contexto es si estos agentes son efectivos en todos los pacientes adherentes a la terapia farmacológica, resaltando que el tratamiento, si bien disminuye el riesgo de fractura, no lo elimina completamente [7].

Existen algunos reportes en los cuales se ha descrito un incremento de las fracturas vertebrales posterior a la suspensión de la terapia con denosumab [8,9]. Sin embargo, en nuestra búsqueda bibliográfica no se encontraron casos descritos de fallo terapéutico durante el uso adherente del mismo. Se entiende por fallo terapéutico la aparición de dos o más fracturas incidentes, con mediciones seriadas en marcadores de recambio óseo sin descenso significativo y con una DMO que disminuye de forma progresiva [10]; según la definición de la International Society for Clinical Densitometry (ISCD, por sus siglas en inglés), se determina

un cambio mínimo significativo en densitometría ósea (DXA) si supera un valor mayor al 3 % al compararse con una DXA previa, tanto en disminución o en ascenso [11]. Sin embargo, en la actualidad, en las guías de práctica clínica no se recomienda la medición rutinaria de los marcadores de recambio óseo en la población con osteoporosis posmenopáusica, dado que la variabilidad biológica y la falta de rangos de referencia apropiados informados por los laboratorios comerciales generan confusión en la práctica clínica [12,13].

El presente reporte contribuye a visibilizar escenarios de falla terapéutica, aún poco descritos en adultos mayores de 90 años.

Caso clínico

Mujer de 93 años, procedente del área urbana de Manizales, con antecedentes de hipertensión arterial crónica, DM tipo 2 no IR, osteoartritis primaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición a biomasa, quien preserva funcionalidad (Escala Barthel 90/100), sin factores de riesgo familiares, con historial de dos fracturas previas por fragilidad ósea sin manejo farmacológico (fractura de tibia derecha a los 70 años y fractura de húmero derecho a los 88 años), que ingresó en noviembre del 2021 al programa de ortogeriatría de un hospital de tercer nivel por presentar fractura por fragilidad ósea del húmero izquierdo, no quirúrgica a los 89 años; se solicitó perfil óseo con hallazgos de 25-hidroxivitamina D: 27 ng/mL (deficiencia), calcio colorimétrico 9.2 mg/dL, paratohormona 55 pg/mL, fosfatasa alcalina 81 U/L, fósforo 3.5 mg/dL, albúmina sérica 3.5 gr/dL, creatinina 0.85 mg/dL y TSH de 0.8 µU/mL y densitometría ósea de columna lumbar (L1-L3) T-score -0.5 (1.115 gr/cm²) y de cadera total derecha con T-score: -1.4 BMD: 0.837 gr/cm²) para un diagnóstico de baja densidad mineral ósea, Trabecular Bone Score (TBS): 1.284 (leve deterioro de la microarquitectura); radiografía de columna dorso-lumbar sin evidencia de fracturas, con cambios por osteoartrosis y baja

DMO. En diciembre de 2021 se inició tratamiento con antirresortivo tipo denosumab, a dosis de 60 mg vía subcutánea cada seis meses, terapia de la cual recibe cuatro dosis de forma adherente y continua, junto a la suplementación con vitamina D 2000 UI diarias con seguimientos semestrales de forma ambulatoria. Al nuevo control, en febrero de 2024, acude con laboratorios de control, encontrando el perfil óseo en metas, logrando niveles óptimos de vitamina D (45 ng/mL) y DXA, control que revela columna lumbar L1-L3 con T-score de -0.5 (1.106 gr/cm²), cadera total derecha con T-score de -1.6 (0.808 gr/cm²) para un diagnóstico de baja densidad mineral ósea: no se reporta TBS, y FRAX no aplica por edad. Al comparar con la densitometría del año 2021: columna lumbar sin cambios significativos y disminución del 3.4 % en cadera (descenso). De forma adicional, trae radiografía de columna dorsolumbar de control con cambios de osteoartrosis, discopatía T2-T8 y acuñaamiento anterior de T12 del 60 % compatible con nueva fractura vertebral según reporte de radiología, en ausencia de dorsalgia; este hallazgo se consideró una fractura vertebral prevalente (hallazgo incidental), por fragilidad ósea dado que no se encontró antecedente de trauma en el contexto de fallo terapéutico con denosumab; se determina inicio de teriparatida 20 µg subcutánea cada día por dos años, de acuerdo con las guías de práctica clínica por considerarse una paciente de muy alto riesgo de nuevas fracturas.

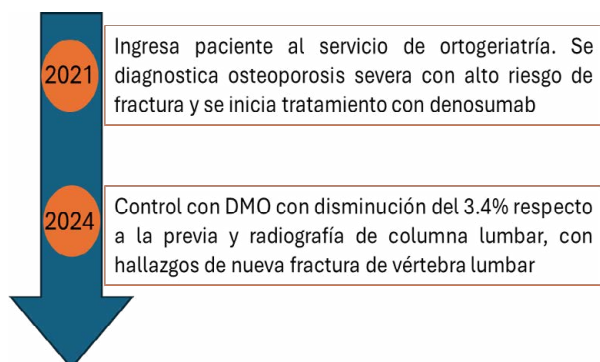


Figura 1. Línea de tiempo sobre el caso clínico.

Discusión

La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea reducida, con deterioro de la microarquitectura ósea y presencia de fracturas por fragilidad. Según la ISCD se diagnostica mediante densitometría ósea en mujeres posmenopáusicas y en hombres de 50 años o más cuando el T-score de las zonas de interés (columna lumbar, cadera total o cuello femoral) es menor o igual a -2.5 con respecto a la población de referencia (la Organización Mundial de la Salud -OMS- calcula, en el mismo sexo, la edad entre 20-29 años) [11].

Evidencia clínica

Las fracturas osteoporóticas se pueden prevenir mediante tratamiento farmacológico. Los tratamientos disponibles actualmente para la osteoporosis son terapias antirresortivas (inhibiendo el osteoclasto o el RANK ligando), formadores de hueso (estimulando los osteoblastos) o de acción dual (estimulando simultáneamente los osteoblastos e inhibiendo la esclerostina). Entre los tratamientos antirresortivos se encuentran los bisfosfonatos, que causan apoptosis de los osteoclastos (alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico) y el anticuerpo monoclonal con afinidad al receptor del RANK ligando [14] denosumab.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti RANKL que impide el acoplamiento del RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF-κB en los osteoclastos, con lo que inhibe la resorción ósea (7). La acción del denosumab en el remodelado óseo es rápida, sostenida y reversible. La dosis recomendada es de 60 mg por vía subcutánea cada seis meses [7, 14]. La reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales es del 68 %, del 20 % en las fracturas no vertebrales y del 40 % en las de cadera frente a placebo [7].

Los tratamientos antirresortivos solo pueden aumentar la DMO hasta cierto punto, ya que

la disminución del número de osteoclastos y la liberación de sustancias de la matriz ósea perjudican posteriormente el reclutamiento de osteoblastos y, por ende, la síntesis de hueso nuevo, por lo que, al inicio del tratamiento, se da un llenado del espacio de remodelación seguido de una mayor mineralización del tejido óseo, y posteriormente no se remodela con tanta frecuencia, así que su tratamiento se administra solo por un periodo de tiempo determinado, con el que se espera mejore el volumen del hueso cortical y la resistencia ósea estimados por densitometría ósea, como sucede con el ácido zoledrónico y el denosumab [14].

El estudio FREEDOM [1], fue un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, donde se inscribieron mujeres entre 60 y 90 años con osteoporosis en 214 centros de América del Norte, Europa, América Latina y Australasia, siendo aleatorizados (1:1) para recibir 60 mg de denosumab subcutáneo o placebo cada seis meses por tres años con extensión por siete años más, para un total de seguimiento de 10 años. Describen que los efectos antirresortivos se mantuvieron en el tiempo, las pacientes tuvieron niveles de marcadores de recambio óseo (CTX: telopéptido C terminal) por debajo de los intervalos de referencia hasta un mes después de la dosis inicial, permaneciendo en niveles suprimidos a los 36 meses en comparación con el valor inicial; adicionalmente, la medición de la DMO mostró mejoría en las zonas de interés respecto a la anterior, incluso medido 10 años después, con un riesgo relativo (RR) estimado para las nuevas fracturas vertebrales de 0.62 % y para fracturas no vertebrales de 0.54 % [1]. Sin embargo, el estudio no incluyó pacientes mayores de 90 años.

Poblaciones especiales

Algunas revisiones han mostrado que el denosumab es efectivo en adultos mayores, incluso con criterios de fragilidad [2], mejorando la DMO y reduciendo el riesgo de fracturas; se ha ampliado su uso en otras patologías demos-

trando seguridad y efectividad en las mismas, como es el caso de pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (ABCSG-18) [4] y en pacientes con mieloma múltiple [15]. Además, se ha documentado el incremento de la DMO en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio avanzado [3,16].

Fallo terapéutico

Se ha documentado aumento de la incidencia de fracturas a nivel vertebral posterior a la suspensión del tratamiento con denosumab si no se administra terapia de consolidación con ácido zoledrónico [8,9]. En uno de los estudios más representativos los pacientes recibieron, en promedio, seis dosis de la terapia (tres años), con evidencia a los 11 meses de aplicación de la última dosis de fracturas a nivel vertebral, considerándose, por los autores, que lo anterior es consecuencia tanto de la gravedad de la enfermedad como del retiro no planeado del fármaco [8], pudiendo ser esto consecuencia de un fenómeno de rebote con aumento rápido y significativo de la resorción ósea que puede llevar a una pérdida de la DMO y al riesgo de fracturas vertebrales múltiples dada la acumulación de precursores de osteoclastos que se activan y conllevan a una mayor actividad osteoclástica [17].

Sin embargo, el fallo terapéutico al tratamiento no parece ser adecuadamente descrito. Al mismo tiempo, el tratamiento con denosumab puede llevar a un aumento en el daño microestructural por fatiga del hueso, lo que podría incrementar el riesgo de fracturas, especialmente en pacientes que comienzan el tratamiento en etapas avanzadas de la osteoporosis posmenopáusica, este daño puede ser un factor contribuyente al fracaso terapéutico, ya que, aunque el denosumab aumenta la DMO, también puede acumular daño en la matriz ósea, por lo que se ha implementado la terapia continuada con alendronato [18]. Sin embargo, la ventana terapéutica adecuada para el inicio de este tratamiento aún no está descrita.

Varios estudios sugieren el seguimiento con densitometría ósea medida en cadera para evaluar el efecto preventivo de fracturas relacionado con el tratamiento para la osteoporosis [11,19,20], dado que, cuanto mayor es el aumento de la DMO total del cuello femoral, menor es el riesgo de fractura, y viceversa [20]. No obstante, se ha determinado que los cambios en la DMO contribuyen, pero no explican la totalidad de los beneficios anti fracturas [4].

En el caso de nuestra paciente se evidencia una nueva fractura vertebral por acúñamiento anterior de T12 del 60 % mediante radiografía de columna dorsal de control, sumado al seguimiento con densitometría ósea en el mismo centro de imágenes diagnósticas, que no reveló cambios significativos en la DMO en columna lumbar, pero sí evidenció una pérdida significativa del 3.4 % en el cuello femoral, a pesar de una adecuada adherencia al tratamiento con denosumab por dos años (cuatro dosis de forma semestral), con suplencia de vitamina D y con perfil óseo completo en metas, lo que sugiere que, por su edad y fragilidad ósea, este caso represente un fallo terapéutico, resaltando que ninguna intervención farmacológica reduce de forma completa el riesgo de fracturas [21].

El fallo terapéutico es una condición real en pacientes adherentes, y puede deberse a que el tratamiento se inicie en una fase tardía de la evolución natural de la enfermedad, donde el compromiso de la microarquitectura ósea está

en su fase más avanzada [18]. Una minoría de pacientes adherentes fallan en responder a las terapias disponibles, las razones de esto son inciertas, se ha propuesto que el hueso, al momento del tratamiento, esté francamente deteriorado, o en otros el tratamiento sea inapropiado, y que puede fallar en cuanto al logro de la remodelación ósea [22].

Conclusión

El fallo terapéutico es una consideración clínica a tener en cuenta en el seguimiento de nuestros pacientes una vez se confirme una óptima adherencia tanto a las recomendaciones farmacológicas como no farmacológicas de la osteoporosis. Es importante realizar los estudios tanto de imágenes como del perfil óseo de forma periódica de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, ya que es el mecanismo por el cual se puede llegar a identificar a estos pacientes, pudiendo ofrecer oportunamente un cambio temprano en la terapia instaurada a otro grupo farmacológico con miras a evitar nuevas fracturas por fragilidad ósea y mejorando los desenlaces clínicos.

Se hace un llamado a la investigación multicéntrica para generar evidencia robusta en adultos mayores de 85-90 años.

Declaración ética

Se obtuvo consentimiento informado de la paciente mencionada en el caso clínico, el cual reposa en custodia del investigador principal.

Referencias

1. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513–23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
2. Di Lorenzo L. Denosumab in elderly osteoporotic patients. A narrative review. *Clin Ter.* 2023;174(6):545–9. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2023.5023>
3. Gu Z, Yang X, Wang Y, Gao J. Effects of denosumab on bone mineral density and bone metabolism in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int.* 2023;27(4):352–63. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.13098>
4. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):339–51. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30862-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30862-3)
5. Jeong C, Ha J. The effect of denosumab on bone mass in super elderly patients. *J Bone Metab.* 2020;27(2):119. DOI: <https://doi.org/10.11005/jbm.2020.27.2.119>
6. Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Lix LM. Change in bone mineral density is an indicator of treatment-related antifracture effect in routine clinical practice: a registry-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;165(7):465–72. DOI: <https://doi.org/10.7326/M15-2937>
7. Pérez Edo L. La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: denosumab. *Semin la Fund Española Reumatol.* 2010;12(1):27–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2010.11.003>
8. Sosa-Henríquez M, Torregrosa O, Déniz A, Saavedra P, Ortego N, Turrión A, et al. Multiple vertebral fractures after suspension of denosumab: a series of 56 cases. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14550. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14550>
9. Fernández Fernández E, Benavent Núñez D, Bonilla Hernán G, Monjo Henry I, García Carazo S, Bernad Pineda M, et al. Fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión de tratamiento con denosumab: serie de diez casos. *Reumatol Clínica.* 2020;16(6):480–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.11.002>
10. Jones AR, Sim IW. Denosumab failure associated with escape from suppression of bone resorption. *Bone.* 2020;131:115157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115157>
11. Krueger D, Tanner SB, Szalat A, Malabanan A, Prout T, Lau A, et al. DXA reporting updates: 2023 official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2024;27(1). DOI: [10.1016/j.jocd.2023.101437](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2023.101437)
12. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover: uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 2):189–202. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563213515190>
13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis -2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26 (Suppl 1):1–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427503/>
14. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol.* 2021;178(9):1891–906. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15024>
15. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30072-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X)
16. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, Chenbhanich J, Bathini T, Boonpheng B, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1737–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4533-6>
17. Schini M, Gossiel F, Saini T, Banda P, Ward R, Vilaca T, et al. The effects of denosumab on osteoclast precursors in postmenopausal women: a possible explanation for the overshoot phenomenon after discontinuation. *J Bone Miner Res.* 2025;40(3). DOI: <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae170>

18. Martínez-Reina J, Calvo-Gallego JL, Pivonka P. Combined effects of exercise and denosumab treatment on local failure in post-menopausal osteoporosis-insights from bone remodelling simulations accounting for mineralisation and damage. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:682175. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.635056>
19. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049–102. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>
20. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1185–94. DOI: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050304>
21. Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J.* 2021;62(4):159–66. DOI: <https://doi.org/10.11622/smedj.2021036>
22. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):817–24. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1496>

