

Osteoporosis

Dr. Alejandro Román González

Internista Endocrinólogo

Hospital Universitario San Vicente Fundación

Docente Universidad de Antioquia

Dra. Lina María Vélez Cuervo

Ortopedista

Hospital Universitario San Vicente Fundación

Docente Universidad de Antioquia

Introducción

La osteoporosis es “una enfermedad sistémica en la que la densidad y calidad del hueso están disminuidas, se incrementa la fragilidad del esqueleto y el riesgo de fracturas particularmente en columna, cadera, pelvis y antebrazo”. (1,2) El problema real de esta enfermedad son las fracturas, así como el de la hipercolesterolemia son los eventos cardiovasculares. Las fracturas son un evento catastrófico con una expresión clínica amplia desde las “asintomáticas” hasta las fracturas de cadera. (3) Muchos de los pacientes no son estudiados para osteoporosis e, incluso, los familiares (padres, tíos, abuelos) no tienen ni siquiera una densitometría ósea, a pesar de tener alto riesgo para esta enfermedad. En este texto se desea concientizar a la población médica sobre la búsqueda activa de osteoporosis y su tratamiento para disminuir las fracturas o el desenlace fatal.

Epidemiología

En Colombia hay pocos datos con respecto a la epidemiología de la osteoporosis. En Estados Unidos se estima que hay 10 millones de personas con osteoporosis y 33.6 millones con baja masa ósea, lo que implica que una de cada dos mujeres tendrá una fractura por osteoporosis y uno de

cada cinco hombres. (1,4) De acuerdo con la National Osteoporosis Foundation, las fracturas por osteoporosis son más comunes que el ataque cerebral, el infarto agudo de miocardio y el cáncer de mama juntos. Sin embargo, no se realiza densitometría ósea a los pacientes, a pesar de tener criterios mínimos para la realización de la misma como la edad. Esto explica por qué menos del 33% de los pacientes con osteoporosis tiene el diagnóstico asignado y solo uno de cada siete recibe tratamiento.

Por otro lado, es una enfermedad que aumenta con la edad y se asocia con una mortalidad elevada, sea por una fractura catastrófica como la de cadera o una asintomática como la vertebral. Además de su frecuencia, es una enfermedad costosa, no por el tratamiento farmacológico sino por el valor directo del tratamiento de una fractura, específicamente, la de cadera, cuyo promedio de hospitalización es de 11 días y un costo estimado en Colombia de 8.687.829,21 pesos. (5)

Otras consecuencias de las fracturas de caderas son una mortalidad del 10 al 20% a un año y una segunda fractura en el 10% de estos pacientes. Un 25% requerirá asistencia en casa y el 40% recupera la funcionalidad previa después de la fractura. (6)

Fisiopatología

Es un desorden esquelético sistémico silente caracterizado por un compromiso en la fuerza ósea que predispone a un riesgo elevado de fractura. La fuerza ósea en particular es la integración de dos características: densidad ósea y calidad ósea. La primera relativamente fácil de medir mediante densitometría ósea y la segunda difícil de evaluar con las técnicas disponibles de rutina porque implica conocer el número y grosor de las trabéculas óseas lo mismo que el grosor de la cortical. (4) Entonces el hueso se puede fracturar porque hay una mala calidad ósea o una alteración en la densidad del hueso. En la Figura 1 se presenta la secuencia de eventos implicados en la osteoporosis y en las fracturas.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo mayores implican aquellas condiciones con un riesgo demostrado de fracturas como son la edad mayor de 65 años, la presencia de una fractura previa, incluso una vertebral asintomática, fractura por fragilidad antes de los 40 años, historia paterna de fractura osteoporótica, terapia con esteroides por más de tres meses, síndromes malabsortivos, hiperparatiroidismo pri-

mario, caídas, osteopenia en radiografías, hipogonadismo y menopausia temprana (antes de los 45 años). (1) Otros factores de riesgo de menor impacto son la artritis reumatoide, el consumo bajo de calcio, el uso de anticonvulsivos, la historia de hipertiroidismo, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol o cafeína, el peso menor de 57 kilos, la terapia crónica con heparina y pérdidas de peso mayores al 10% del peso corporal antes de los 25 años.

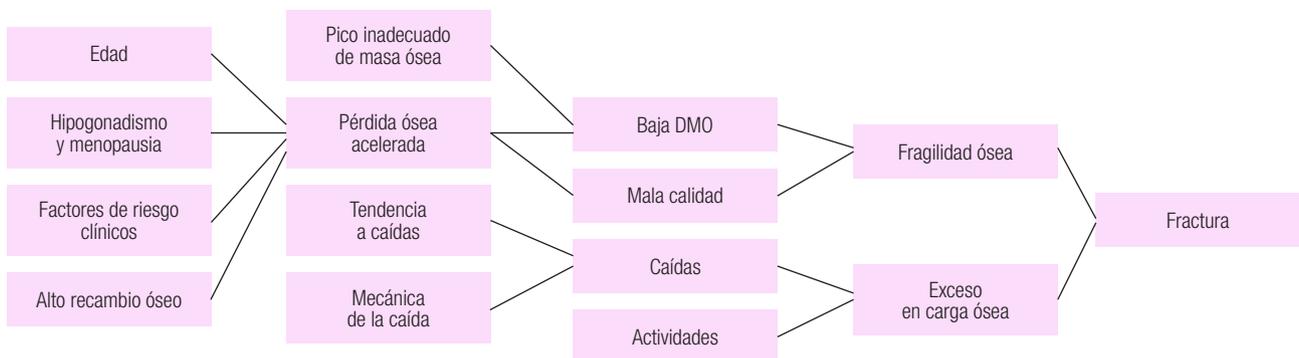
Deben buscarse los factores de riesgo para caídas y tratarse como son obstáculos en los pasillos, ausencia de apoyos de asistencia en baños, pisos lisos, medicamentos sedantes e hipotensores, deshidratación, pobre visión, desnutrición, sarcopenia, deficiencia de vitamina D, incontinencia o urgencia urinaria, pobre balance, cifosis y descondicionamiento físico.

Evaluación

Historia clínica y examen físico

En la historia clínica se evalúa la edad del paciente. Las mujeres mayores de 65 años y los varones mayores de 70 años de entrada requieren una densitometría ósea. Si

Figura 1. Factores implicados en la fisiopatología de la osteoporosis



Modificado de Cooper C y Melton LJ. (6)

el paciente tiene menos del rango de edad mencionado se evalúan los factores de riesgo clínicos, las comorbilidades y el antecedente de fractura y según esto se indica una densitometría ósea (Tabla 1).

❁ **Tabla 1.** Indicaciones de densitometría ósea

- Mujeres mayores de 65 años
- Mujeres post-menopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo para osteoporosis
- Mujeres durante la transición menopáusica con factores de riesgo mayores
- Hombres mayores de 70 años
- Hombres menores de 70 años con factores de riesgo para osteoporosis
- Fractura por fragilidad
- Adultos con condición o medicamento asociado con baja masa ósea (verbigracia hiperparatiroidismo primario o consumo de esteroides)
- Cualquiera en quien se considere iniciar tratamiento farmacológico
- Cualquiera que esté siendo tratado para monitorizar el efecto.

Se debe evaluar el consumo de calcio y de vitamina D. Siempre que haya fractura se indica tratamiento, pero debe realizarse una densitometría basal para seguir el manejo farmacológico.

Desde el punto de vista del examen físico la presencia de una distancia occipucio-pared mayor de 0 cms (incapacidad para tocar la pared con la cabeza al estar de pie) o la distancia costilla inferior-cresta iliaca anterosuperior mayor a dos dedos son sugestivos de osteoporosis con un likelihood ratio positivo de 4.6 (2.9-7,3) y 3.8 (2.9-5,1), respectivamente. Otras mediciones en el examen físico predictivas son un peso menor de 51 kilos, menos de 20 dientes y el autoreporte de cifosis. (1)

Diagnóstico

El estándar diagnóstico es la densitometría ósea evaluada por DXA (del inglés, dual-energy x-ray absorptiometry). (7) Las mediciones con ultrasonido de calcáneo o tibia o DXA periférico no están estandarizados, tienen alta variabilidad y deben confirmarse siempre con el estándar. En Colombia, ya se tiene disponible la evaluación densitométrica del TBS (del inglés, *trabecular bone score*). Esto permite evaluar de manera indirecta la calidad del hueso. (8)

En la densitometría ósea se reporta el Z-score que es la densidad mineral ósea (DMO) comparada con la DMO esperada para la edad y género del paciente. Se reporta también el T-score que es la DMO comparada con adultos jóvenes. El resultado de este puntaje, comparado con el esperado, se expresa en desviación estándar, por lo que una desviación estándar equivale a 10-15% del valor de DMO expresado en g/cm². (7)

El diagnóstico se hace de la siguiente forma:

Mujer post-menopáusica o varón adulto mayor de 50 años y un T-score menor a -2.5 desviaciones estándar. En poblaciones pre-menopáusicas se usa el Z-score y el diagnóstico debe tener en cuenta la presencia de otros factores como fracturas. La osteoporosis grave es la presencia del criterio densitométrico con una o más fracturas. La baja masa ósea se define como un T-score entre -1.0 y -2.5.

Todo paciente con osteoporosis o con pérdida de talla histórica mayor a 4 cms o de talla mayor a 2 cms en el seguimiento médico requiere una radiografía de columna vertebral o una morfometría vertebral para descartar la presencia de una fractura vertebral asintomática.

Una vez se tenga el diagnóstico de osteoporosis siempre se deben descartar las causas secundarias de la misma más comunes. En este sentido, en condiciones ideales, el paciente con osteoporosis debe realizarse hemograma

completo (descartar anemias asociadas con osteoporosis como la falciforme, la talasemia y el mieloma múltiple y sospechar hemocromatosis), creatinina (evaluar depuración para establecer contraindicación a bisfosfonatos y sospechar mieloma múltiple), calcio sérico con albumina, paratohormona, calciuria en 24 horas y fósforo (diagnosticar hiperparatiroidismo), fosfatasa alcalina (marcador de recambio ósea y sospechar hepatopatía) enzimas hepáticas (descartar hepatopatía), TSH (el hipertiroidismo causa resorción ósea), 25 hidroxivitamina D3 (diagnosticar su deficiencia y corregirla) y en hombres siempre debe evaluarse la función gonadal con testosterona total puesto que es la causa más frecuente de osteoporosis en esta población. De acuerdo con los resultados y con las características clínicas se pueden hacer exámenes especializados como cortisol libre en orina de 24 horas, electroforesis de proteínas, endoscopia, anticuerpos anti gliadina y ferritina sérica.

El uso de biomarcadores como el propéptido N-terminal del colágeno tipo 1 (PINP) y los C o N telopéptidos del colágeno tipo 1 son pruebas especializadas y son solicitadas con unas indicaciones muy particulares y no deben solicitarse de rutina.

Uso de la herramienta FRAX

FRAX es un algoritmo computarizado utilizado para calcular la probabilidad de fractura de cadera o fractura osteoporótica mayor (vertebral, cadera, muñeca o húmero proximal) a 10 años. Su uso específico es para definir el tratamiento en pacientes con osteopenia que, aunque el valor densitométrico no las catalogue como osteoporosis, son el grupo poblacional en el que se presenta el mayor número de fracturas. En esta herramienta se evalúan factores de riesgo clínicos como son la edad, el índice de masa corporal, género, fracturas previas, fracturas en los padres, tabaquismo, uso de esteroides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo de alcohol y la densidad mineral ósea en el cuello femoral o cadera total. Este último parámetro no es obligatorio, lo que permite establecer un riesgo aproximado de

fractura en poblaciones sin disponibilidad de densitometría ósea. El algoritmo es ajustado para cada país en el que haya datos disponibles. Para nuestro país el sitio de consulta es: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

Tratamiento

El Consenso colombiano de osteoporosis postmenopáusica del año 2017 (en sometimiento) aconseja tratar en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- En presencia de fracturas por fragilidad, independientemente de la DMO
- Cuando la DMO es igual o inferior a $-2,5$ en el T-score
- Cuando se realiza la evaluación de FRAX para Colombia, el resultado se ubica en umbral de tratamiento (T-score entre -1.0 y -2.5 que tengan una probabilidad de fractura de cadera a 10 años mayor o igual al 3% o con una probabilidad de otras fracturas osteoporóticas mayores que sea $\geq 20\%$).

No farmacológico

Todos los pacientes con osteoporosis deben tener la causa secundaria detectada y corregida, si es el caso, puesto que es posible que solo con remediarla sea suficiente, como es el caso de los pacientes con osteoporosis asociada con hiperparatiroidismo. Adicionalmente, deben mejorarse los factores asociados con caídas como, por ejemplo, corregir las cataratas, evitar el uso de medicamentos que predispongan a ortostatismo (prazosin, hipnóticos, sedantes), retirar tapetes de la casa, implementar barras de apoyo en el baño y en los corredores, baldosas o dispositivos antideslizantes en el baño o baño en silla. Se debe implementar un programa de rehabilitación y de fortalecimiento muscular dirigido. En un universo ideal debe contarse con el apoyo de fisioterapia y de medicina física y del deporte para entrenamiento certificado y dirigido exclusivamente para este tipo de pacientes.

Calcio y vitamina D

Todos los pacientes con osteoporosis requieren asegurar una adecuada suplencia de calcio y vitamina D. La meta recomendada de vitamina D para estos pacientes es un valor mayor a 30 ng/ml, lo que solo se logra con exposición solar (10 minutos tres veces por semana con superficie corporal descubierta mayor a un 30% sin bloqueador solar) o con suplemento farmacológico. La dieta sola es inadecuada como fuente confiable de vitamina D. (9, 10) Es importante reponer esta hormona porque favorece la absorción intestinal de calcio y es posible que reduzca fracturas osteoporóticas.

Con respecto al calcio, debe interrogarse si el consumo de la dieta es suficiente para lograr los requerimientos recomendados (Tabla 2: Requerimientos diarios de calcio). Existen aplicaciones para teléfonos inteligentes como Calcium Calculator (de Triple A Cal USV) que pueden ser útiles para calcular la dosis requerida. Si los requerimientos no son logrados con dieta debe suplementarse lo faltante. Si la dieta sola es suficiente, no debe adicionarse calcio en forma de suplementos.

🌸 **Tabla 2.** Requerimientos diarios de calcio

Edad	Mg/día
1-10 años	800-1200
Adolescentes	1200-1500
25-50 años	1000
Mujer embarazada	1200
Postmenopausia	1200
>70 años	1200

Farmacológico

En términos generales, los bisfosfonatos son la primera elección si no hay contraindicaciones. Los otros medicamentos se usan de acuerdo con las características del paciente. Adicionalmente, se prefieren regímenes que tengan mayor adherencia puesto que es esencial para la efectividad del tratamiento. También debe tenerse en cuenta la efectividad anti-fractura demostrada del tratamiento elegido.

Bisfosfonatos

Estos medicamentos se depositan en la matriz ósea y son extraídos por el osteoclasto. Los de uso oral deben administrarse con abundante agua y el paciente debe quedarse en posición sedente una hora como mínimo para evitar molestias gastrointestinales. (11) La contraindicación más común es la presencia de falla renal por lo que debe conocerse valor previo de creatinina. Algunos autores cuestionan la calidad y tolerancia de varios genéricos por lo que debe hacerse un seguimiento clínico adecuado para descartar que la falla del tratamiento sea por esta causa. (12) Los efectos adversos más preocupantes, aunque infrecuentes, de los bisfosfonatos son la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas atípicas. (13) La necrosis se define como la exposición del hueso mandibular mayor a seis semanas en ausencia de infección. Se asocia, usualmente, con dosis elevadas de bisfosfonatos venosos en pacientes con cáncer que van a procedimientos dentales invasivos. Por ende, la mejor forma de prevención es realizar los procedimientos dentales antes de iniciar el bisfosfonato. Este efecto adverso se presenta entre 1:10000-100.000 pacientes tratados con factores de riesgo para esto. (13) Por ende, hay una buena relación riesgo-beneficio. Las fracturas atípicas se asocian, usualmente, con el uso prolongado de bisfosfonatos. El tratamiento con estos fármacos no es por tiempo indefinido. (13,14)

Alendronato

La dosis es de 70 mg vía oral cada semana. Ha demostrado ser efectivo para prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y fracturas de cadera. También tiene evidencia para su uso en osteoporosis en hombres y en la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Está incluido en el sistema de seguridad social colombiano para osteoporosis postmenopáusica. Su uso es por cinco años y puede extender hasta 10 años de acuerdo con las características de riesgo del paciente y de la respuesta de la terapia

Risedronato

La dosis es de 35 mg vía oral a la semana. Ha demostrado ser efectivo para prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y fracturas de cadera. También tiene evidencia para su uso en osteoporosis en hombres y en la inducida por glucocorticoides. Su uso es por tres años y se puede extender a siete años, según el riesgo del paciente.

Ibandronato

El principal problema de este medicamento es que no ha demostrado eficacia contra fracturas no vertebrales, por ende, de cadera y es usado como alternativa. Su administración se realiza mensual o trimestral de acuerdo con la presentación. No se recomienda su uso.

Ácido zoledrónico

Es un bisfosfonato potente de uso intravenoso anual (5 mg IV), lo que asegura una adherencia del 100% por parte del paciente. Tiene eficacia antifractura demostrada e, incluso, con disminución en la mortalidad. Su uso está autorizado en el PBS. El efecto adverso principal que lo diferencia de los otros bisfosfonatos es una reacción tipo influenza en el 30-40% de los pacientes que se presenta como fiebre, malestar, temblores, adinamia y fatiga, que puede manejarse con antipiréticos orales. Su uso es por tres años y se puede extender hasta seis años, según el riesgo del paciente. (15)

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal contra el ligando del receptor activador nuclear Kappa B (Rankl). Tiene una ventaja particular muy útil que es la posibilidad de usarse en pacientes con falla renal. La indicación actual es el uso en pacientes con intolerancia, contraindicación o fracaso con bisfosfonatos. Debe corregirse la hipocalcemia previo a su uso. Tiene efecto demostrado en disminución de fracturas vertebrales, no vertebrales y cadera. La dosis es 60 mg subcutáneo cada seis meses. (16)

Teriparatide

Es el único agente anabólico disponible para uso clínico. Su efecto es mediado por el estímulo del pre-osteoblasto, lo que produce maduración del mismo y la formación de hueso. Está aprobado en osteoporosis grave, es decir, cuando ya hay fracturas o se puede usar cuando hay contraindicaciones al uso de bisfosfonatos. La duración de la terapia es por 24 meses. Luego de este tratamiento, el paciente de alto riesgo debe continuar con terapia antiresortiva. Está contraindicado en pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario, hipercalcemia, enfermedad de Paget del hueso, metástasis o condiciones malignas, historia de radioterapia al hueso, litiasis renal e hipercalciuria. Este medicamento produce una disminución del riesgo relativo de fracturas vertebrales del 65% y de no vertebrales del 35%. (4)

Ralenato de estroncio

Este fármaco no está aprobado para su uso en Estados Unidos y en Europa se retiró su licencia por hallazgos controversiales con respecto a eventos cardiovasculares. Ha demostrado reducción en nuevas fracturas vertebrales en un 40% y disminución en fracturas de caderas en algunos subgrupos. Tiene una ventaja y es que tiene estudios en población muy anciana (80 a 100 años de edad) (4).

Moduladores de los receptores de estrógenos

Estos medicamentos aumentan la densidad mineral ósea y reducen el riesgo de fractura vertebral, disminuyen el riesgo de cáncer de mama pero aumentan el riesgo de embolia venosa. Actualmente, están disponibles el tamoxifeno, el raloxifeno, el lasofoxifeno y bazedoxifeno. La población ideal son las pacientes con cáncer de mama y osteoporosis.

Otras terapias

Otros medicamentos de uso infrecuente son la tibolona, la terapia de remplazo hormonal con un efecto en la prevención en pacientes con síntomas de climaterio, los andrógenos, la vitamina K y las isoflavonas.

Nuevas terapias

En desarrollo e investigación se encuentran varias moléculas que pueden ayudar en el manejo de la osteoporosis como son análogos a hormona relacionada con la paratiroidea o PTHrp (Abaloparatide) y un anticuerpo monoclonal contra la esclerostina (Romosozumab).

Seguimiento

Durante el seguimiento se debe verificar que no ocurran fracturas y se solicita un control densitométrico a los 18-24 meses. En la densitometría se considera que el tratamiento es efectivo si no hay pérdida en la densidad mineral ósea, por ende, si el valor de la densidad mineral (para el seguimiento no se tiene en cuenta el cambio en el T-score sino en la densidad) es estable o hay ganancia, se considera que el tratamiento es efectivo desde que no existan fracturas en el lapso de duración del tratamiento. En el caso de los pacientes que han presentado el evento de fractura deben ser sometidas al respectivo manejo de su fractura

y evaluarse los factores de riesgo y el tratamiento para el manejo de su enfermedad de base teniendo en cuenta la prevención secundaria.

Uso a largo plazo de bisfosfonatos y “vacaciones”

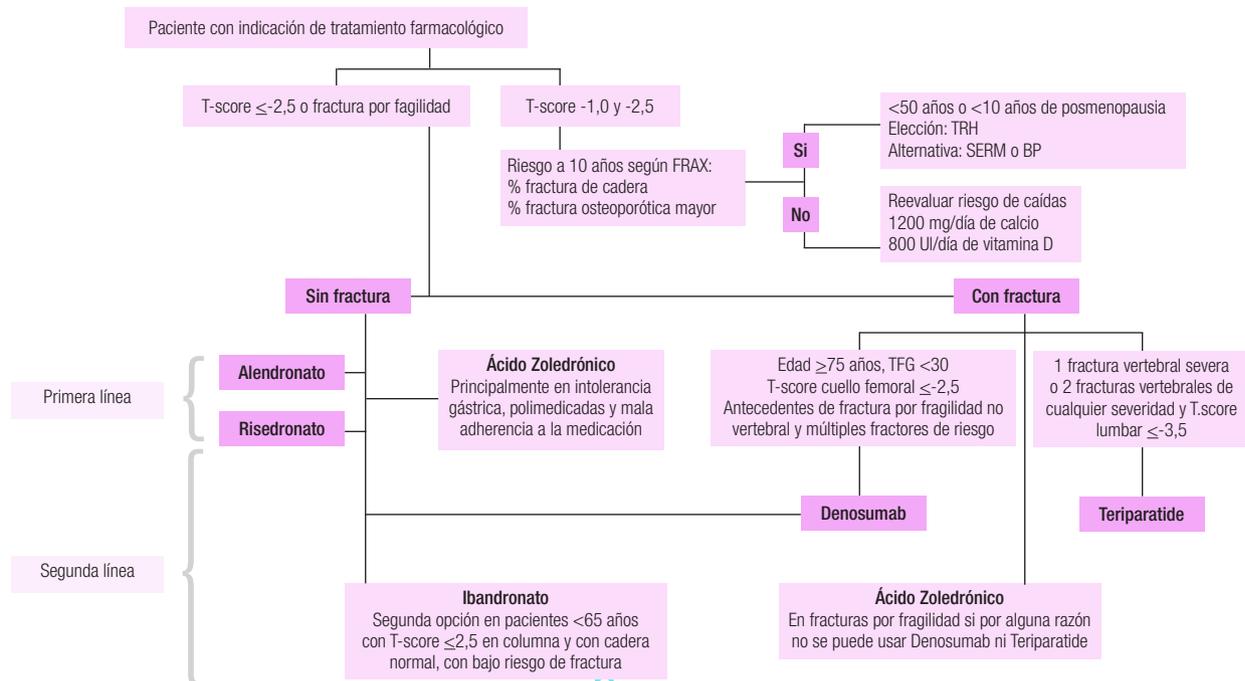
No es claro cuánto tiempo deben usarse los bisfosfonatos porque el uso a largo plazo no tiene evidencia contundente que apoye una disminución en el riesgo de fracturas y, por otro lado, se aumenta el riesgo de fracturas atípicas (Tabla 3), por ende, en la mayoría de pacientes, se sugiere suspender los bisfosfonatos luego de un uso prolongado. (14) Esto se conoce como “vacaciones” o “holiday” y aplica solo a bisfosfonatos como zoledrónico, alendronato y risedronato. No aplica a ibandronato porque no se tiene evidencia, de ahí que no se recomiende su uso ni a denosumab porque se pierde el beneficio en densidad mineral ósea una vez se suspende. Se recomienda que en pacientes con zoledrónico por tres años o bisfosfonato oral por cinco años se evalúe la presencia de fracturas prevalentes e incidentes. Si el paciente tuvo fracturas debe considerarse continuar el alendronato hasta 10 años o zoledrónico seis años o hacer cambio a una terapia alternativa y evaluar la continuidad cada dos a tres años. Si no tuvo fracturas debe evaluarse la densidad mineral ósea en cadera o el riesgo de fracturas. Si el T-score en cadera es inferior a -2.5 o tiene alto riesgo (ejemplo más de 70 a 75 años) debe considerarse continuar el tratamiento o hacer cambio a una terapia alternativa.

En conclusión, si el paciente tiene tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos, más de cinco años de oral o tres de intravenoso, no tuvo ni tiene fracturas, tiene un T-score en cadera mejor que -2.5 y no tiene alto riesgo de fracturas, se puede suspender el tratamiento y evaluar su riesgo y densitometría cada dos a tres años. ■

Tabla 3. Definición fracturas atípicas

Definición ASMBR
<p>Características mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localizada en cualquier sitio del fémur desde el trocánter menor hasta el supracóndilo • Sin trauma asociada o mínimo (caída de propia altura o menos) • Transversa u oblicua • Sin conminuta • Completas se extienden a ambas cortezas con un pico medial, incompletas solo la corteza lateral <p>Características menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción perióstica localizada en la corteza lateral • Aumento generalizado del grosor cortical de la diáfisis • Síntomas prodrómicos: dolor • Bilaterales • Retrasos en cierre • Comorbilidades: deficiencia de VD, hipofosfatasa • Uso de medicamentos (BF, esteroides, IBP)

Imagen 1. Algoritmo de manejo



Fuente: Tomado de II Consenso colombiano para el manejo de la osteoporosis posmenopáusica. Medina A, Rosero O, et al. 2017, en publicación.



Referencias bibliográficas

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 4):1-42.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016--executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22(9):1111-8.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301(5):513-21.
4. Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):162-71.
5. García J, Guerrero ÉA, Terront A, Molina JF, Pérez C, Jannaut MJ, et al. Costos de fracturas en mujeres con osteoporosis en Colombia. *Acta Medica Colombiana.* 2014;39:46-56.
6. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997;103(2A):12S-7S; discussion 7S-9S.
7. Celi M, Rao C, Scialdoni A, Tempesta V, Gasbarra E, Pistillo P, et al. Bone mineral density evaluation in osteoporosis: why yes and why not? *Aging Clin Exp Res.* 2013;25 Suppl 1:S47-9.
8. Dhainaut A, Hoff M, Syversen U, Haugeberg G. Technologies for assessment of bone reflecting bone strength and bone mineral density in elderly women: an update. *Womens Health (Lond).* 2016;12(2):209-16.
9. Taylor CL, Thomas PR, Aloia JF, Millard PS, Rosen CJ. Questions About Vitamin D for Primary Care Practice: Input From an NIH Conference. *Am J Med.* 2015;128(11):1167-70.
10. Rosero Olarte FO, Rueda Rojas VP, Ospina Diaz JM. Reduced bone mass and hypovitaminosis D in postmenopausal women: exploratory study in Villavicencio, Colombia, 2012-2013. *Archivos de Medicina (Manizales).* 2015;15(1):46-56.
11. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010;363(21):2027-35.
12. Gu T, Eisenberg Lawrence DF, Stephenson JJ, Yu J. Physicians' perspectives on the treatment of osteoporosis patients with bisphosphonates. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1-8.
13. Khan M, Cheung AM, Khan AA. Drug-Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):181-92.
14. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(10):1910.
15. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-44.
16. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 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.