

Manejo farmacológico de la pérdida ósea en pacientes con espondilodiscitis. Revisión sistemática

Pedro L. Bazán,* Ricardo Cepeda Jordan,** Gilmar Hernández Molina,# José L. Mansur**

*Unidad de Patología Espinal, Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Interzonal General de Agudos "General San Martín", La Plata, Buenos Aires, Argentina

**Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Regional de Vélez, Santander, Colombia

#Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Militar Bogotá, Colombia

**Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: El defecto óseo lítico es una consecuencia devastadora y muy frecuente del paciente con espondilodiscitis, y es responsable del colapso y la inestabilidad. En la actualidad, no existe una pauta para el manejo farmacológico. **Objetivo:** Revisar la evidencia científica publicada sobre el tratamiento farmacológico de la pérdida ósea secundaria a espondilodiscitis. **Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos de referencia médica para hallar estudios sobre el uso de teriparatida, romosozumab o denosumab en pacientes con defecto lítico asociado a espondilodiscitis piógena, tuberculosis vertebral. **Resultados:** En dos artículos, se comunicó la mejoría de la densidad mineral y la formación osteoblástica con el uso de teriparatida en pacientes con defecto óseo u osteoporosis asociada a infección vertebral; las reacciones adversas fueron escasas, no hubo interacción con los antibióticos, y uno de ellos cuando se complementó con romosozumab. Un tercer artículo informó mejoría en los osteoblastos infectados. Asimismo, los bifosfonatos y el denosumab provocaron malos resultados y empeoraron la infección. **Conclusiones:** El uso de fármacos anabólicos, como teriparatida y romosozumab, promete ser una excelente opción para el tratamiento de la pérdida ósea y la osteoporosis severa en casos de infección vertebral, con escasas reacciones adversas. Se requieren estudios clínicos para verificarlo.

Palabras clave: Discitis; espondilodiscitis; pérdida ósea; tuberculosis; teriparatida; bifosfonatos; denosumab.

Nivel de Evidencia: III

Pharmacological Management of Bone Loss in Patients with Spondylodiscitis: A Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: Lytic bone defects are a common and devastating consequence of spondylodiscitis, often leading to vertebral collapse and spinal instability. Currently, there are no established guidelines for pharmacological management of this condition in conjunction with antibiotic therapy. **Objective:** To review the existing scientific evidence on the pharmacological treatment of bone loss secondary to spondylodiscitis. **Materials and Methods:** A systematic search was conducted in major medical databases to identify studies evaluating the use of teriparatide, romosozumab, or denosumab in patients with lytic bone defects associated with pyogenic spondylodiscitis or Pott's disease. **Results:** Two studies reported improved bone mineral density and enhanced osteoblastic activity following the use of teriparatide in patients with bone loss or osteoporosis associated with vertebral infection. Adverse reactions were minimal, and no interactions with antibiotic therapy were observed. In one of the studies, treatment was supplemented with romosozumab. A third study demonstrated improved outcomes in infected osteoblasts. Conversely, the use of bisphosphonates and denosumab was associated with poor outcomes and worsening of the infection. **Conclusions:** Anabolic agents such as teriparatide and romosozumab appear to be promising options for managing bone loss and severe osteoporosis in the context of vertebral infections, with a favorable safety profile. However, clinical trials are needed to confirm their efficacy.

Keywords: Discitis; spondylodiscitis; bone loss; tuberculosis; teriparatide; bisphosphonates; denosumab.

Level of Evidence: III

Recibido el 31-7-2024. Aceptado luego de la evaluación el 9-10-2024 • Dr. PEDRO L. BAZÁN • pedroluisbazan@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-0060-6558>

Cómo citar este artículo: Bazán PL, Cepeda Jordan R, Hernández Molina G, Mansur JL. Manejo farmacológico de la pérdida ósea en pacientes con espondilodiscitis. Revisión sistemática. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2025;90(3):277-284. <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2025.90.3.2008>

INTRODUCCIÓN

La espondilodiscitis es una infección que se localiza en el disco intervertebral y las vértebras adyacentes, puede provocar una pérdida ósea importante y, de forma secundaria, inestabilidad en la columna vertebral.¹ Su incidencia, pese a que es baja (0,2-2,4/100.000 habitantes en los países occidentales) ha aumentado en los últimos 20 años, debido a la prolongación de la expectativa de vida y al incremento de las comorbilidades, esto causó consecuencias devastadoras para los pacientes, el sistema económico e incluso la mortalidad.²

El compromiso infeccioso está relacionado con una osteólisis avanzada, asociada a destrucción vertebral, inestabilidad, dolor, gran discapacidad y severos trastornos neurológicos, en algunos casos.³⁻⁵

Hasta el momento, se han implementado diversos tratamientos para la espondilodiscitis, como reposo en cama, antibióticos y alternativas quirúrgicas en casos de inestabilidad o déficit neurológico de la columna vertebral; sin embargo, aún no existe un tratamiento farmacológico para la destrucción vertebral y el defecto óseo.⁶ Por otra parte, hay una cantidad importante de pacientes con infección espinal y osteoporosis subclínica no tratada, cuya asociación aún no ha sido estudiada.² Si bien el estudio de referencia para el diagnóstico de la osteoporosis es la medición de la densidad mineral ósea por densitometría, hoy en día, es posible determinar si hay osteoporosis cuantificando las unidades Hounsfield (UH) por tomografía computarizada.⁷⁻¹⁰

La teriparatida, un análogo de la hormona paratiroidea (1-34-PTH), es un anabólico que induce la proliferación osteoblástica y que, en la actualidad, tiene múltiples funciones no solo en el manejo de la osteoporosis, sino también en la prevención de complicaciones y la planificación de la cirugía espinal.¹¹⁻²⁰ Por esta razón, parece ser un medicamento prometedor en el manejo del defecto óseo asociado a una infección espinal.

El objetivo de este estudio fue revisar la evidencia científica actual relacionada con el uso de fármacos anabólicos y anticuerpos monoclonales en pacientes con espondilodiscitis, con el fin de recomendarlos o no, para aquellos con pérdida ósea u osteoporosis asociadas a la infección.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*).

Fuentes y búsqueda de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática, en idioma inglés, desde enero de 2009 hasta marzo de 2023, en las bases de datos PubMed, Cochrane, LILACS y SciELO, con los términos MeSH: (((teriparatide) OR (Romosozumab)) AND (((spine) OR (infection)) OR (spondylodiscitis))) AND ((bone defect) OR (bone loss)). Se tomaron resultados por año, disponibilidad de texto, atributo de artículo, tipo de artículo y fecha de publicación.

Criterios de elegibilidad

Se seleccionaron estudios analíticos, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, narrativas y reportes de casos. Dentro de los criterios de inclusión, se seleccionaron estudios sobre el uso de fármacos, como teriparatida, romosozumab o denosumab, en el tratamiento del defecto óseo asociado a una infección espinal tanto en seres humanos como en animales y estudios que relacionaban osteoporosis en pacientes con espondilodiscitis.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos sobre el manejo de la osteoporosis o un defecto óseo no asociados a espondilodiscitis o tuberculosis vertebral o que incluían pacientes con osteoporosis secundaria a otras causas, como enfermedad renal crónica, artritis reumatoide y otras afecciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas. Además, se descartaron estudios duplicados, no publicados, libros, cartas y otros documentos.

RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó 396 artículos entre 2009 y 2023 en PubMed, 0 en Cochrane, SciELO y LILACS. Al continuar el proceso de selección en PubMed, 375 artículos tenían el texto completo y estaban en inglés. Se descartaron libros, documentos, resúmenes, artículos duplicados, no publicados, editoriales, reportes técnicos y citas. Se obtuvieron 207 estudios. Se realizó una segunda revisión luego de leer los títulos y los resúmenes de cada uno y se descartaron 199 estudios no pertinentes para el tema de la investigación, por incluir pacientes con osteoporosis secundaria a enfermedad endocrina, autoinmune, renal o metabólica, además de pacientes con osteoporosis que recibían anabólicos o antirresortivos, pero no en el contexto de una infección vertebral. Se identificaron 8 artículos

que relacionaban osteomielitis o espondilodiscitis con osteoporosis o pérdida ósea. Uno se descartó, porque no se trataba de espondilodiscitis; otro, porque relacionaba denosumab como factor de riesgo de infección en pacientes con baja densidad mineral ósea, pero no espondilodiscitis, otro, por ser un artículo de revisión de la infección del sitio quirúrgico y otro, por estar relacionado únicamente con el manejo de la osteonecrosis por fármacos antirresortivos con citocinas proinflamatorias. Finalmente se seleccionaron 4 artículos: 2 que relacionaban anabólicos en el defecto óseo en pacientes con espondilodiscitis, uno sobre la respuesta de la teriparatida frente a isoniazida y rifampicina, y otro acerca del diagnóstico de la osteoporosis en pacientes con espondilodiscitis (Tabla).

Tabla. Artículos seleccionados que cumplieron los criterios de inclusión

Autor (Año)	Tamaño de la muestra	Justificación	Dosis/Intervalo	Germen	Interacciones con antibióticos	Efectos adversos	Control		NE
							Imágenes	Tiempo	
Ohnishi y cols. (2021)	1 paciente	Revisión bibliográfica	Sin especificar	Sin especificar	Ninguna	Exantema, infección del sitio quirúrgico	TC	3 sem, 6 sem, 2 m	III
Shinohara y cols. (2014)	1 paciente	Evaluar la densidad mineral ósea después de la administración de teriparatida a pacientes con espondilodiscitis, destrucción ósea y antecedente de osteoporosis	56,5 µg semanal, por 3 meses	Sin especificar	Ninguna	Cefalea, náuseas, vómitos	DEXA	3 sem, 6 sem, 3 m	IV
Lee y cols. (2022)	1 paciente	Evaluar el uso de teriparatida frente a fármacos antituberculosos	400 ng/ml, cada 48 h, por 7 días	<i>M. tuberculosis</i>	Ninguna	Ninguno	No	1 sem, 4 sem	II

TC = tomografía computarizada; DEXA = densitometría. NE = nivel de evidencia.

Análisis de los datos

La revisión mostró que la bibliografía sobre el tema es escasa. Hasta este momento, no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados o estudios de alta evidencia.

El primer trabajo registrado data de 2014, Shinohara y cols. administraron 56,5 µg de teriparatida, por semana, a un paciente de 78 años, diabético con espondilodiscitis y destrucción ósea secundaria en T11. Analizaron la densidad mineral ósea con densitometría a las 3, 6 y 12 semanas, y detectaron un aumento del 17,6% de la densidad mineral ósea desde la tercera semana de la administración y mejor resolución del proceso infeccioso a las 8 semanas. Los efectos adversos fueron náuseas y cefalea. Recomiendan iniciar la administración de teriparatida en estos pacientes.⁶

En 2020, Bettag y cols. analizaron, de forma retrospectiva, a 200 pacientes con espondilodiscitis operados con instrumentación posterior, al año de la cirugía. El 5% tenía diagnóstico previo de osteoporosis y había recibido tratamiento farmacológico. Al cuantificar las UH por tomografía computarizada, observaron que el 41% (81 pacientes) tenía osteoporosis que no había sido diagnosticada. Al comparar las dos poblaciones con osteoporosis y sin este cuadro, aquellos con UH <110 tuvieron una tasa más alta de revisión y aflojamiento del material. Los autores recomiendan cuantificar las UH en pacientes con espondilodiscitis y osteoporosis asociada, además de iniciar el manejo farmacológico temprano con anabólicos, como teriparatida, dado el alto número de complicaciones, como fracturas, aflojamiento del implante, entre otros.²

En 2021, Ohnishi y cols. administraron teriparatida a una paciente con espondilodiscitis, osteólisis severa y fractura de L3. Comenzó un tratamiento anabólico con teriparatida que debió suspender a causa de un exantema. Posteriormente se fijó T12 a L5. La paciente tuvo una infección del sitio quirúrgico a las 6 semanas de suspender el fármaco y un aumento de la osteólisis; por tal motivo, comenzó con romosozumab y la respuesta fue adecuada, con formación de puentes óseos a las 6 semanas y curación completa de la infección.¹

Por último, Lee y cols., en 2022, observaron un aumento séptuple (705%) de la fosfatasa alcalina y la actividad osteoblástica a los 28 días ($p < 0,0031$) de administrar teriparatida 400 ng/ml, cada 48 h, por 7 días, junto con isoniazida y rifampicina, contra células MG-63 con tuberculosis vertebral; además, la infección estaba erradicada a los 7 días. No se produjeron reacciones adversas ni disminuyó la eficacia de los antibióticos.²¹

DISCUSIÓN

El defecto óseo y la baja densidad mineral asociados a una infección vertebral representan un enorme reto para el cirujano espinal, dado por pérdidas irreparables, alteración funcional, dolor y más intervenciones quirúrgicas para los pacientes, con un gran impacto económico.¹ El proceso infeccioso se manifiesta rápidamente con una lisis severa y destrucción ósea acelerada.²²

En estudios moleculares, la infección suprime el proceso de osteoblastogénesis y aumenta la actividad osteoclástica a través de la liberación en macrófagos y linfocitos de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina B e interleucina 6, que se unen al ligando RANKL con el receptor RANK.²³⁻²⁸ Por otra parte, la pérdida ósea no solo está asociada al mecanismo de la bacteria y a la respuesta inflamatoria, sino también al reposo prolongado en cama y la falta de actividad física.²⁹

En la actualidad, no hay consenso sobre el uso de fármacos osteoformadores en pacientes con infección.¹ Estos fármacos se han utilizado para el manejo de la osteoporosis en pacientes con osteomielitis, no solo vertebral, sino también en otras regiones óseas, como fémur y tibia, esto con el fin de evitar la reabsorción osteoclástica y así disminuir la destrucción vertebral.³⁰ En el laboratorio, se analizaron dos grupos grandes de medicamentos: los anabólicos, entre los cuales, los más utilizados son la teriparatida y el romosozumab, y los antirresortivos que comprenden los bifosfonatos y el denosumab.

La teriparatida, un análogo de la hormona paratiroidea, es un anabólico cuyas funciones son inhibir la actividad osteoclástica, pero, a su vez, estimular la formación ósea: un efecto a favor respecto a los antirresortivos que inhiben la reabsorción, pero, por otro lado, suprimen la osteogénesis y el recambio óseo.¹

Cada vez hay más evidencia científica que relaciona la osteonecrosis del maxilar desde el punto de vista histológico como la primera manifestación de una infección.^{31,32} Se han comunicado diferentes infecciones asociadas al uso de antirresortivos. Curiosamente, la teriparatida es el medicamento de elección por sus propiedades osteoformadoras para tratar la necrosis del maxilar.^{33,34} Por otra parte, la bibliografía es muy escasa respecto a su uso en pacientes con un defecto óseo asociado a una infección, solo hay algunos reportes de caso. Sin embargo, los resultados fueron buenos en pacientes con artroplastia de cadera infectada, artritis séptica del codo y pseudoartrosis infectada de tibia, sin empeorar la infección.³⁵⁻³⁷

El romosozumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de la esclerotina a receptores de lipoproteínas de baja densidad (LRP-5) y (LRP-6), aumentando los niveles de β -catenina en el osteoclasto, lo cual favorece la supresión de la reabsorción ósea y activa la osteoformación.³⁸

Respecto a los antirresortivos, el denosumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el precursor del osteoclasto en la célula madura mediante el bloqueo del RANKL. A pesar de sus efectos positivos para la osteoporosis,³⁹ en varios ensayos clínicos, se han observado eventos infecciosos, como celulitis, erisipela, infección del sitio quirúrgico, infección urinaria y gastrointestinal.^{40,41} Catton y cols., en un metanálisis de 20.470 pacientes y 24 ensayos clínicos controlados, observaron un aumento importante de la tasa de infección (riesgo relativo 1,11; intervalo de confianza del 95%, 1,02-1,20; $p = 0,02$) en pacientes con baja densidad mineral ósea que recibían denosumab,⁴² esto ha permitido concluir en que podría ser una mala alternativa en pacientes con espondilodiscitis al empeorar el cuadro infeccioso. Se requieren más estudios para clarificar esta información.

Los bifosfonatos son fármacos análogos de los pirofosfatos que se unen a la hidroxiapatita de la superficie ósea. Se dividen en nitrogenados y no nitrogenados. Se ha demostrado la apoptosis del osteoclasto con los primeros y los segundos son los que más se utilizan en casos de pérdida ósea.⁴³ Sin embargo, la molécula nitrogenada permite un mayor anclaje de bacterias a la superficie ósea y, por ende, refleja el empeoramiento del cuadro infeccioso. Asimismo, se los ha relacionado con eventos inflamatorios gestores de osteomielitis. Como conclusión, no se recomienda su administración en casos de osteomielitis vertebral, ya que, a pesar de mejorar la reabsorción ósea, se asocian a un empeoramiento del cuadro infeccioso.^{44,45}

La primera línea de manejo para la espondilodiscitis es el tratamiento conservador con antibióticos y analgésicos. Desde el principio, la infección tiene un componente lítico que evoluciona al defecto óseo, la destrucción vertebral y la inestabilidad, con repercusiones neurológicas en algunos pacientes.^{1,6,21} En estos casos, la cirugía ofrece la mejor alternativa para el manejo, pero se condena al fracaso ante el progreso de la osteólisis y falla del implante en pacientes sin manejo osteoformador, esto provoca reintervenciones quirúrgicas que ponen en riesgo la vida y no favorecen la industria.

Por tal motivo, se recomienda, además, cuantificar las UH por tomografía computarizada en la planificación espinal con el fin de disminuir las complicaciones.²

Respecto a las reacciones adversas, Shinohara y cols., y Onishi y cols., en sus series de casos, registraron eventos leves, como exantema, cefalea, náuseas y vómitos causados por los anabólicos, que fueron fáciles de manejar y no repercutieron en el tratamiento antibiótico, la resolución de la infección ni en el estado de salud de los pacientes. Por el contrario, identificaron signos de formación ósea temprana hacia la tercera semana.^{1,6}

Además de la espondilodiscitis piógena, Lee y cols. ratificaron el efecto osteoformador de la teriparatida en un caso de espondilodiscitis por tuberculosis con destrucción vertebral, sin reacciones adversas ni interacción medicamentosa.²¹

Uno de los antibióticos que más se ha usado en el manejo de la infección vertebral es la vancomicina, que ha causado efectos negativos de citotoxicidad en el osteoblasto.⁴⁶ Tsuji y cols. resaltaron el efecto protector de la teriparatida, luego de administrar 7,5 µg, en 24 horas, a células cultivadas de suero bovino con infección espinal, se logró disminuir la citotoxicidad de la vancomicina.⁴⁷

Aún no están definidos la dosis ni el intervalo de administración de estos anabólicos. Lo cierto es que se inició el tratamiento en la fase aguda de la infección, y se obtuvieron signos de osteoformación acelerada en las primeras 3 semanas. Esta, a su vez, aumentó a las 6 semanas y 3 meses en los casos registrados^{1,6,21} y con una dosis de 56 µg semanal, en el estudio de Shinohara y cols.⁶

Las limitaciones del estudio son: la falta de ensayos clínicos controlados para determinar una guía e intervalo adecuados de administración de la teriparatida y el romosozumab; las muestras pequeñas de pacientes; la evaluación adecuada de la relación costo-efectividad de la teriparatida y el romosozumab; la medición de las UH por tomografía computarizada es un método no estandarizado en la población médica y la falta del concepto multidisciplinario de infectología y endocrinología.

CONCLUSIONES

De acuerdo con la escasa bibliografía actual, la teriparatida y el romosozumab parecen ser excelentes opciones en el manejo del defecto óseo y la osteoporosis severa del paciente con espondilodiscitis, causan pocas reacciones adversas y no hay interacción medicamentosa. No se recomienda el uso de antirresortivos por el riesgo de empeoramiento de la infección.

Se requieren estudios clínicos y de mayor evidencia para recomendar su uso en la práctica clínica.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

ORCID de R. Cepeda Jordan: <https://orcid.org/0000-0002-4007-2610>
ORCID de G. Hernández Molina: <https://orcid.org/0009-0008-0078-7890>

ORCID de J. L. Mansur: <https://orcid.org/0000-0002-8383-9543>

BIBLIOGRAFÍA

- Ohnishi T, Ogawa Y, Suda K, Komatsu M. Molecular targeted therapy for the bone loss secondary to pyogenic spondylodiscitis using medications for osteoporosis: A literature review. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4453. <https://doi.org/10.3390/ijms22094453>
- Bettag C, Abboud T, von der Brelie C. Do we underdiagnose osteoporosis in patients with pyogenic spondylodiscitis? *Neurosurg Focus* 2020;49 (2):E16. <https://doi.org/10.3171/2020.5.FOCUS20267>

3. Yurube T, Han I, Sakai D. Concepts of regeneration for spinal diseases in 2021. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8356. <https://doi.org/10.3390/ijms22168356>
4. Nickerson EK, Sinha R. Vertebral osteomyelitis in adults: an update. *Br Med Bull* 2016;117(1):121-38. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw003>
5. Pourtaheri S, Issa K, Stewart T, Shafa E, Ajiboye R, Buerba RA, et al. Comparison of instrumented and noninstrumented surgical treatment of severe vertebral osteomyelitis. *Orthopedics* 2016;39(3):e504-e508. <https://doi.org/10.3928/01477447-20160427-07>
6. Shinohara A, Ueno Y, Marumo K. Weekly teriparatide therapy rapidly accelerates bone healing in pyogenic spondylitis with severe osteoporosis. *Asian Spine J* 2014;8(4):498-501. <https://doi.org/10.4184/asj.2014.8.4.498>
7. Bazán PL, Cepeda R, Medina JR, Godoy A, Soria J, et al. Use of the hounsfield units in the spinal surgery planning. systematic review and meta-analysis. *Coluna/Columna* 2022;21(3):e264579. <https://doi.org/10.1590/S1808-185120222103264579>
8. St Jeor JD, Jackson TJ, Xiong AE, Freedman BA, Sebastian AS, Currier BL, et al. Average lumbar Hounsfield units predict osteoporosis-related complications following lumbar spine fusion. *Global Spine J* 2022;12(5):851-7. <https://doi.org/10.1177/2192568220975365>
9. Kim KJ, Kim DH, Lee JI, Choi BK, Han IH, Nam KH. Hounsfield units on lumbar computed tomography for predicting regional bone mineral density. *Open Med (Wars)* 2019;14:545-51. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0061>
10. Choi MK, Kim SM, Lim JK. Diagnostic efficacy of Hounsfield units in spine CT for the assessment of real bone mineral density of degenerative spine: correlation study between T-scores determined by DEXA scan and Hounsfield units from CT. *Acta Neurochir* 2016;158(7):1421-7. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2821-5>
11. Tsai SHL, Chien RS, Lichter K, Alharthy R, Alvi MA, Goya A, et al. Teriparatide and bisphosphonate use in osteoporotic spinal fusion patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos* 2020;15(1):158. <https://doi.org/10.1007/s11657020-00738-z>
12. Bryant JP, Perez-Roman RJ, Burks SS, Wang MY. Antiresorptive and anabolic medications used in the perioperative period of patients with osteoporosis undergoing spine surgery: their impact on the biology of fusion and systematic review of the literature. *Neurosurg Focus* 2021;50(6):1-11. <https://doi.org/10.3171/2021.3.FOCUS201049>
13. Fatima N, Massaad E, Hadzipasic M, Shankar GM, Shin JH. Assessment of the efficacy of teriparatide treatment for osteoporosis on lumbar fusion surgery outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2021;44(3):1357-70. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01359-3>
14. Chaudhary N, Lee JS, Wu JY, Tharin S. Evidence for use of teriparatide in spinal fusion surgery in osteoporotic patients. *World Neurosurg* 2017;100:551-6. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.135>
15. Oba H, Takahashi J, Yokomichi H, Hasegawa T, Ebata S, Mukaiyama K, et al. Weekly teriparatide versus bisphosphonate for bone union during 6 months after multi-level lumbar interbody fusion for osteoporotic patients: A multicenter, prospective, randomized study. *Spine (Phila PA 1976)* 2020;45(13):863-71. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003426>
16. Ebata S, Takahashi J, Hasegawa T, Mukaiyama K, Isogai Y, Ohba T, et al. Role of weekly teriparatide administration in osseous union enhancement within six months after posterior or transforaminal lumbar interbody fusion for osteoporosis-associated lumbar degenerative disorders: A multicenter, prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99(5):365-72. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.00230>
17. Ohtori S, Inoue G, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, et al. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in women with postmenopausal osteoporosis: prospective study. *Spine (Phila PA 1976)* 2012;37(23):E1464-8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31826ca2a8>
18. Seki S, Hirano N, Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Suzuki K, et al. Teriparatide versus low-dose bisphosphonates before and after surgery for adult spinal deformity in female Japanese patients with osteoporosis. *Eur Spine J* 2017;26(8):2121-7. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-4959-0>
19. Kim JW, Park SW, Kim YB, Ko MJ. The effect of postoperative use of teriparatide reducing screw loosening in osteoporotic patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2018;61(4):494-502. <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0216>
20. Ohtori S, Inoue G, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, et al. Comparison of teriparatide and bisphosphonate treatment to reduce pedicle screw loosening after lumbar spinal fusion surgery in postmenopausal women with osteoporosis from a bone quality perspective. *Spine (Phila PA 1976)* 2013;38(8):E487-92. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31828826dd>
21. Lee S, Seo YJ, Choi JY, Che X, Kim HJ, Eum SY, et al. Effect of teriparatide on drug treatment of tuberculous spondylitis: an experimental study. *Sci Rep* 2022;12(1):21667. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25174-6>

22. Shousha M, Boehm H. Surgical treatment of cervical spondylodiscitis: A review of 30 consecutive patients. *Spine (Phila PA)* 2012;37(1):E30-E36. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e31821bfdb2>
23. Yang J, Tang R, Yi J, Chen Y, Li X, Yu T, et al. Diallyl disulfide alleviates inflammatory osteolysis by suppressing osteoclastogenesis via NF- κ B-NFATc1 signal pathway. *FASEB J* 2019;33(6):7261-73. <https://doi.org/10.1096/fj.201802172r>
24. Komine M, Kukita A, Kukita T, Ogata Y, Hotokebuchi T, Kohashi O. Tumor necrosis factor- α cooperates with receptor activator of nuclear factor κ B ligand in generation of osteoclasts in stromal cell-depleted rat bone marrow cell culture. *Bone* 2001;28(5):474-83. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00420-3](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00420-3)
25. Kitaura H, Kimura K, Ishida M, Kohara H, Yoshimatsu M, Takano-Yamamoto T. Immunological reaction in TNF- α -mediated osteoclast formation and bone resorption in vitro and in vivo. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:181849. <https://doi.org/10.1155/2013/181849>
26. Ruscitti P, Cipriani P, Carubbi F, Liakouli V, Zazzeroni F, di Benedetto P, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases. *Mediators Inflamm* 2015;2015:782382. <https://doi.org/10.1155/2015/782382>
27. Jules J, Zhang P, Ashley JW, Wei S, Shi Z, Liu J, et al. Molecular basis of requirement of receptor activator of nuclear factor κ B signaling for interleukin 1-mediated osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2012;287(19):15728-38. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.296228>
28. Yoshitake F, Itoh S, Narita H, Ishihara K, Ebisu S. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF- κ B signaling pathways. *J Biol Chem* 2008;283(17):11535-40. <https://doi.org/10.1074/jbc.M607999200>
29. Kim J, Jang SB, Kim SW, Oh JK, Kim TH. Clinical effect of early bisphosphonate treatment for pyogenic vertebral osteomyelitis with osteoporosis: An analysis by the Cox proportional hazard model. *Spine J* 2019;19(3):418-29. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.08.014>
30. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397(6717):315-23. <https://doi.org/10.1038/16852>
31. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30(1):3-23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
32. Hoefert S, Schmitz I, Weichert F, Gaspar M, Eufinger H. Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): Evidence of local immunosuppression of macrophages in contrast to other infectious jaw diseases. *Clin Oral Investig* 2015;19(2):497-508. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1273-7>
33. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 2011;33(9):1366-71. <https://doi.org/10.1002/hed.21380>
34. Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol* 2009;36(8):1835-7. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081176>
35. Mouyis M, Fitz-Clarence H, Manson J, Ciurtin C. Teriparatide: An unexpected adjunct for the treatment of a long-standing infected elbow prosthesis prevented arm amputation. *Clin Rheumatol* 2015;34(4):799-800. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2909-y>
36. Nishikawa M, Kaneshiro S, Takami K, Owaki H, Fuji T. Bone stock reconstruction for huge bone loss using allograft-bones, bone marrow, and teriparatide in an infected total knee arthroplasty. *J Clin Orthop Trauma* 2019;10(2):329-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.03.004>
37. Rollo G, Luceri F, Falzarano G, Salomone C, Bonura EM, Popkov D, et al. Effectiveness of teriparatide combined with the Ilizarov technique in septic tibial non-union. *Med Glas (Zenica)* 2021;18(1):287-92. <https://doi.org/10.17392/1280-21>
38. Chen Y, Alman A. Wnt pathway, an essential role in bone regeneration. *J Cell Biochem* 2009;106(3):353-62. <https://doi.org/10.1002/jcb.22020>
39. Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int* 2011;22(2):435-46. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1326-y>
40. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: Coincidence or causal association? *Osteoporos Int* 2012;23:327-37. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1755-2>
41. Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010;21:1963-4. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1145-1>

42. Catton B, Surangiwalla S, Towheed T. Is denosumab associated with an increased risk for infection in patients with low bone mineral density? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis* 2021;24(7):1-11. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14101>
43. Gong L, Altman RB, Klein TE. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenet Genom* 2011;21(1):50-3. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e328335729c>
44. Ganguli A, Steward C, Butler SL, Philips GJ, Meikle ST, Lloyd AW, et al. Bacterial adhesion to bisphosphonate coated hydroxyapatite. *J Mater Sci Mater Med* 2005;16(4):283-7. <https://doi.org/10.1007/s10856-005-0625-x>
45. Thompson K, Freitag L, Styger U, Camenisch K, Zeiter S, Arens D, et al. Impact of low bone mass and antiresorptive therapy on antibiotic efficacy in a rat model of orthopedic device-related infection. *J Orthop Res* 2021;39(2):415-45. <https://doi.org/10.1002/jor.24951>
46. Eder C, Schenk S, Trifinopoulos J, Külekci B, Kienzl M, Schildbsock S, et al. Does intrawound application of vancomycin influence bone healing in spinal surgery? *Eur Spine J* 2016;25(4):1021e8. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3943-9>
47. Tsuji KS, Kimura K, Tateda K, Takahashi H. Protective effect of teriparatide against vancomycin-induced cytotoxicity in osteoblasts. *J Orthop Sci* 2023;28(6):1384-91. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.09.018>