

Uso de microvibración e inhibidores de la catepsina K en tratamientos de regeneración ósea dental.

Use of micro-vibration and cathepsin K inhibitors in dental bone regeneration treatments.

Yomira Salgado Martínez,* Rosina Eugenia Villanueva Arriaga,‡
Nelly Molina Frechero,§ Magali González Rodríguez,* Salvador García López¶

RESUMEN

Introducción: el hueso está en remodelación constante para mantener la estructura del esqueleto, tener un ciclo de resorción por los osteoclastos y formación de hueso nuevo a cargo de los osteoblastos; el hueso también es susceptible a enfermedades sistémicas, traumas, edad y trastornos genéticos que afectarán el remodelado óseo, produciendo una pérdida masiva de masa ósea regulado por hormonas, citocinas, enzimas, etcétera. El objetivo es realizar una revisión sistemática de artículos que muestren cambio o alteración al utilizar tratamientos con microvibraciones y farmacológicos sobre la catepsina K en el hueso alveolar. **Material y métodos:** para realizar una comparación entre la efectividad del tratamiento a base de microvibraciones y con inhibidores de la catepsina K, se realizó una revisión sistemática en nueve bases de datos (Wiley Online Library, PubMed, Google Academic, Scopus, ScienceDirect, SciELO, Medline, EBSCO y Springer Link). La población de estudio fueron ratas y ratones. **Resultados:** en este estudio se incluyeron 20 artículos cuya investigación se realizó en estudios clínicos. En los resultados podemos observar cómo todos los tratamientos de alguna forma mejoran el proceso de remodelado óseo. Es difícil comparar cuál de los tratamientos dentro de cada grupo es mejor que otro, debido a que los resultados expresados son cualitativos. **Conclusión:** acorde a los resultados expresados se opta por realizar un tratamiento con microvibraciones debido a que el uso de inhibidores de la catepsina K aún no se encuentra completamente desarrollado y no se comprenden sus consecuencias debido a su manera sistémica de actuar.

Palabras clave: hueso, osteoclasto, vibración, inhibidor, catepsina K.

ABSTRACT

Introduction: the bone is in constant remodeling to maintain the skeletal structure, having a cycle of resorption by osteoclasts and formation of new bone by osteoblasts, the bone is also susceptible to systemic diseases, trauma, age and genetic disorders that affect bone remodeling, producing a massive loss of bone mass regulated by hormones, cytokines, enzymes, etcetera. The objective is to perform a systematic review of articles that show a change or alteration when using micro-vibration and pharmacological treatments on cathepsin K in the alveolar bone. **Material and methods:** in order to make a comparison between the effectiveness of micro-vibration and cathepsin K inhibitor treatments, a systemic review was carried out in nine databases (Wiley Online Library, PubMed, Google Academic, Scopus, ScienceDirect, SciELO, Medline, EBSCO and Springer Link). The study population was rats and mice. **Results:** this study included 20 articles whose research was carried out in clinical studies. In the results we can see how all the treatments in some way improve the bone remodeling process, it is difficult to compare which treatment within each group is better than the other, because the results expressed are qualitative. **Conclusion:** according to the results expressed, it is decided that it is better to perform a treatment with micro vibrations because the use of cathepsin K inhibitors are not yet fully developed and their consequences are not understood due to their systemic way of acting.

Keywords: bone, osteoclast, vibration, inhibitor, cathepsin K.

* Estudiante de Maestría en Ciencias Odontológicas.

‡ Docente de Maestría en Ciencias Odontológicas.

§ Coordinadora de la Maestría en Ciencias Odontológicas.

¶ Maestría en Ciencias Odontológicas. Profesor honorario del Departamento de Ortodoncia, Hospital General «Dr. Manuel Gea González», UNAM.

Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México.

Recibido: 13 de diciembre de 2022. Aceptado: 28 de abril de 2023.

Citar como: Salgado MY, Villanueva ARE, Molina FN, González RM, García LS. Uso de microvibración e inhibidores de la catepsina K en tratamientos de regeneración ósea dental. Rev ADM. 2023; 80 (4): 220-227. <https://dx.doi.org/10.35366/112312>



INTRODUCCIÓN

En el sistema estomatognático encontramos el hueso alveolar, que forma parte del periodonto, es decir, el conjunto de estructuras que rodean y dan soporte al diente, conformado por la encía, el ligamento periodontal, el cemento y el hueso alveolar¹ con las apófisis alveolares, denominadas también procesos y bordes alveolares, que forman parte de los huesos maxilares superior e inferior.^{2,3}

El hueso se remodela en distintas fases para mantener la estructura del esqueleto, tener un ciclo de resorción y formación de hueso, como respuesta a señales nutricionales, mecánicas⁴ y hormonales para mantener la firmeza del hueso y prevenir su daño (Figura 1).¹

El término de tratamientos con microvibraciones óseas fue introducido a la odontología con el objeto de acelerar el movimiento dentario y terminar en menor tiempo el tratamiento ortodóncico.⁵

En el proceso de remodelado óseo participan células, proteínas, citocinas y enzimas. En los últimos años se le ha prestado atención a la catepsina K, una enzima secretada por el osteoclasto; su función principal es la resorción para la remodelación de la matriz orgánica, cuya función se centra en la destrucción de las proteínas de la matriz

ósea, como los colágenos tipo I y II.⁶ El proceso de osteoclastogénesis se aprecia en la Figura 2.

La estimulación por microvibración de la catepsina ha sido poco estudiada, pero se sabe que un aumento de la catepsina K puede acelerar el proceso de osteoclastogénesis y, por el contrario, se ha descubierto que una inhibición o disminución de la catepsina K aumenta la dimensión mineral ósea (DMO), pero trae consecuencias adversas en los sistemas respiratorio, cardiovascular y neurológicos en experimentos realizados en ratas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática siguiendo los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) de 2020;⁷ el protocolo de búsqueda se centró en la pregunta de investigación realizada acorde a la metodología PICO (Patient, problem or Population, Intervention, Comparison, Outcomes).⁸

Para la formulación de la pregunta se usa la metodología PICO para formular las preguntas y facilitar la búsqueda bibliográfica para identificar los recursos apropiados y buscar la evidencia más relevante para la práctica o EBP (evidence-based practice) (Tabla 1).

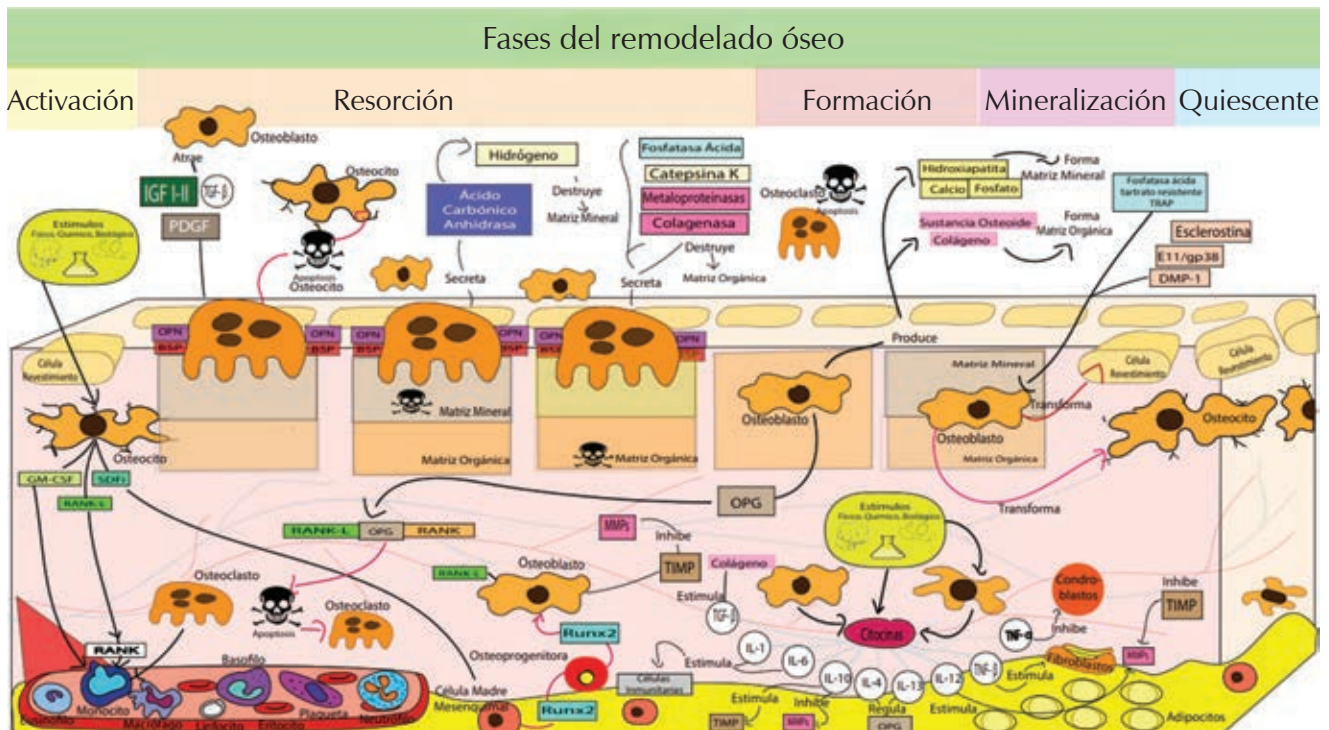


Figura 1: Proceso de remodelado óseo (YSM).

Diferenciación osteoclástica

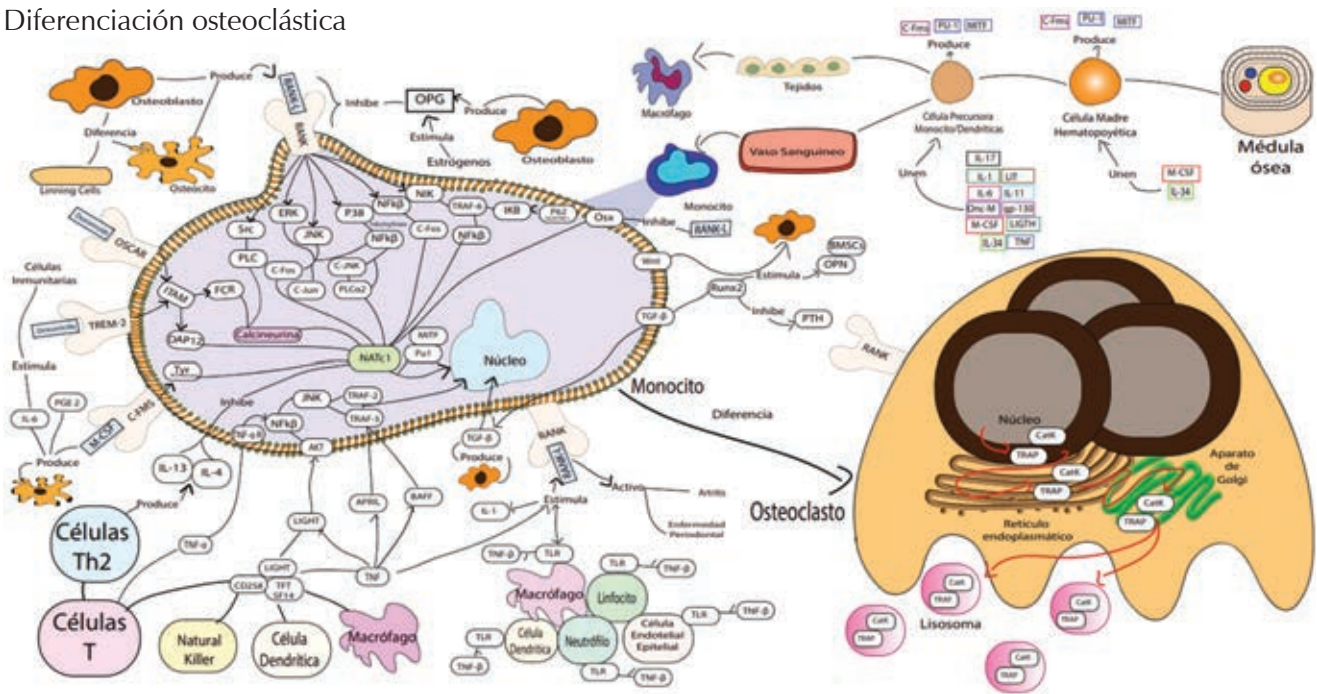


Figura 2: Osteoclastogénesis (YSM).

Tabla 1: Identificación de los cuatro componentes PICO problema o paciente (P), intervención a analizar (I), comparación (C) y resultados (O de *outcomes*).

Problema	Intervención	Control/comparación	Outcomes/resultado de interés	Pregunta de investigación
Expresión de la catepsina K, degradando la matriz orgánica del hueso alveolar	Tratamiento con microvibraciones e inhibidores de la catepsina K	Comparación entre ambos tratamientos de regeneración ósea	Conocer la asociación entre el tratamiento con microvibración e inhibidores de la catepsina K	¿Cómo actúa el tratamiento de microvibraciones e inhibidores de la catepsina K en el hueso alveolar?

Para la búsqueda se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

1. Estudios de 2011-2022.
2. Estudios en los que se haya realizado algún tratamiento con estimulación vibratoria y farmacológica y éste presentara un efecto en la catepsina K.
3. Estudios incluidos deben estar en idioma inglés o español.
4. Investigaciones realizadas en ratas o ratones.

En cuanto a los criterios de exclusión se tomaron en cuenta todos los artículos que no estudiaran el hueso o la catepsina K, estudios realizados en humanos u otra especie de animal.

No se requirió la aprobación de la junta de revisión institucional para este estudio, ya que no se utilizaron pacientes.

La búsqueda se realizó en nueve bases de datos (Wiley Online Library, PubMed, Google Academic, Scopus, ScienceDirect, SciELO, Medline, EBSCO y Springer Link); la estrategia de búsqueda se muestra en la [Figura 3](#).

Un autor independiente extrajo los datos en formularios predefinidos, realizado en Excel 2016, donde se recolectaron los datos de autor principal, tipo de estudio realizado, revista y año de publicación, base de datos donde fue encontrado el artículo y país de publicación.

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos se realizó con la escala de Jadad,⁹ también conocida como sistema de puntuación de la calidad de Oxford. Fue descrita en 1996 por Alex Jadad. Consiste en una puntuación del 0 al 5, donde 0 es muy deficiente y 5 muy riguroso.⁹ Para la puntuación de esta escala se tomarán los valores superiores a 3 como de calidad alta, con puntuación de 3 como moderados y menores a tres de calidad baja.

Para la evaluación del sesgo de los artículos se utilizaron los criterios de Cochrane,¹⁰ para la realización de las gráficas se usó la herramienta ROBVIS (Risk-Of-Bias VISualization) para la visualización del riesgo de sesgo.¹¹

Al buscar resultados cualitativos, sólo se realizó un análisis de frecuencias y promedios, los análisis se realizaron utilizando el *software* estadístico IBM SPSS Statistics 26 con intervalos de confianza (IC) de 95%.

RESULTADOS

Búsqueda de estudios y características de los estudios. La búsqueda bibliográfica acorde a los criterios PRISMA, 2020,⁷ arrojó 165 artículos, de los cuales seis cumplieron los criterios de selección acordados para el análisis final.

Se encontraron 165 artículos iniciales, en la primera revisión se encontraron 34 artículos duplicados. Se procedió a leer el título y *abstract* para verificar el acceso a todos los artículos y que éstos se encontraran completos. Al leer el *abstract* eliminamos 125 artículos, ya que eran realizados en otras especies animales o no eran referentes a la catepsina K, entre otras razones explicadas en la *Figura 4*, correspondiente a la metodología PRISMA, en la presente revisión encontramos seis artículos.

Resultados de la evaluación de la calidad metodológica y riesgo a sesgo de los artículos. Al realizar la evaluación de los artículos con la escala de Jadad,⁹ los artículos se encuentran en una evaluación de media a alta acorde a la suma de puntos que expresaron, promedio de 4.25 en la escala de Jadad.

Hay mayor sesgo en los resultados expresados por los autores, debido a la ausencia de datos o unidades de medida, el sesgo es bajo en el proceso de selección. Lo anterior se puede observar en la *Tabla 2* correspondiente ROB2.

Características de la población de estudio. Los estudios se dividieron en 50% con microvibraciones y 50% de estudios realizados con inhibidores de la catepsina K.

Se realizaron subcategorías para poder conseguir una correcta evaluación, dividiendo los estudios en *in vitro* e *in vivo*.

En cuanto a la especie animal, la más utilizada fue Wistar, representando 75%.

Respecto a la edad de las especies utilizadas, se observó que los estudios *in vitro* trabajaron con especies neonatales, mientras que para estudios *in vivo* los autores trabajaron con especies mayores a las seis semanas de edad.

Resultados esperados (*outcomes*). Para comenzar el análisis de resultados de la revisión sistemática, agrupamos los artículos de acuerdo con el tratamiento que utilizaron y la descripción que dan los autores.

Una vez conociendo la metodología utilizada por los autores, se procedió a buscar qué pasaba con la DMO, la catepsina K y los osteoclastos, también dividiendo los artículos en tratamiento con microvibraciones y con inhibidores de la catepsina K.

En la *Tabla 3* se muestra qué pasó con la DMO, la catepsina K y los osteoclastos en los tratamientos con microvibraciones. Cabe destacar que en los estudios *in vitro* los autores no realizaron medición de la DMO, ya que, como hemos estudiado antes, se requiere una imagen radiográfica para realizar esta medición.

En la *Tabla 4* se muestran los resultados obtenidos por los autores que realizaron tratamiento con inhibidores de la catepsina K. Cabe destacar que todos lograron disminuir la catepsina K, por lo que los únicos resultados relevantes son qué sucedió con los osteoclastos y la dimensión mineral ósea, misma que no muestra resultados en los estudios *in vitro*.

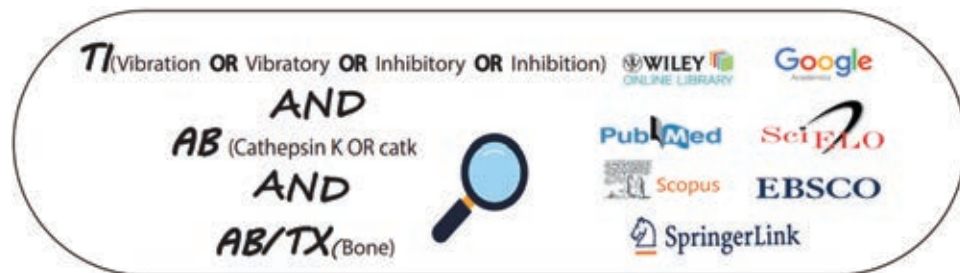


Figura 3:

Estrategia de búsqueda (YSM).

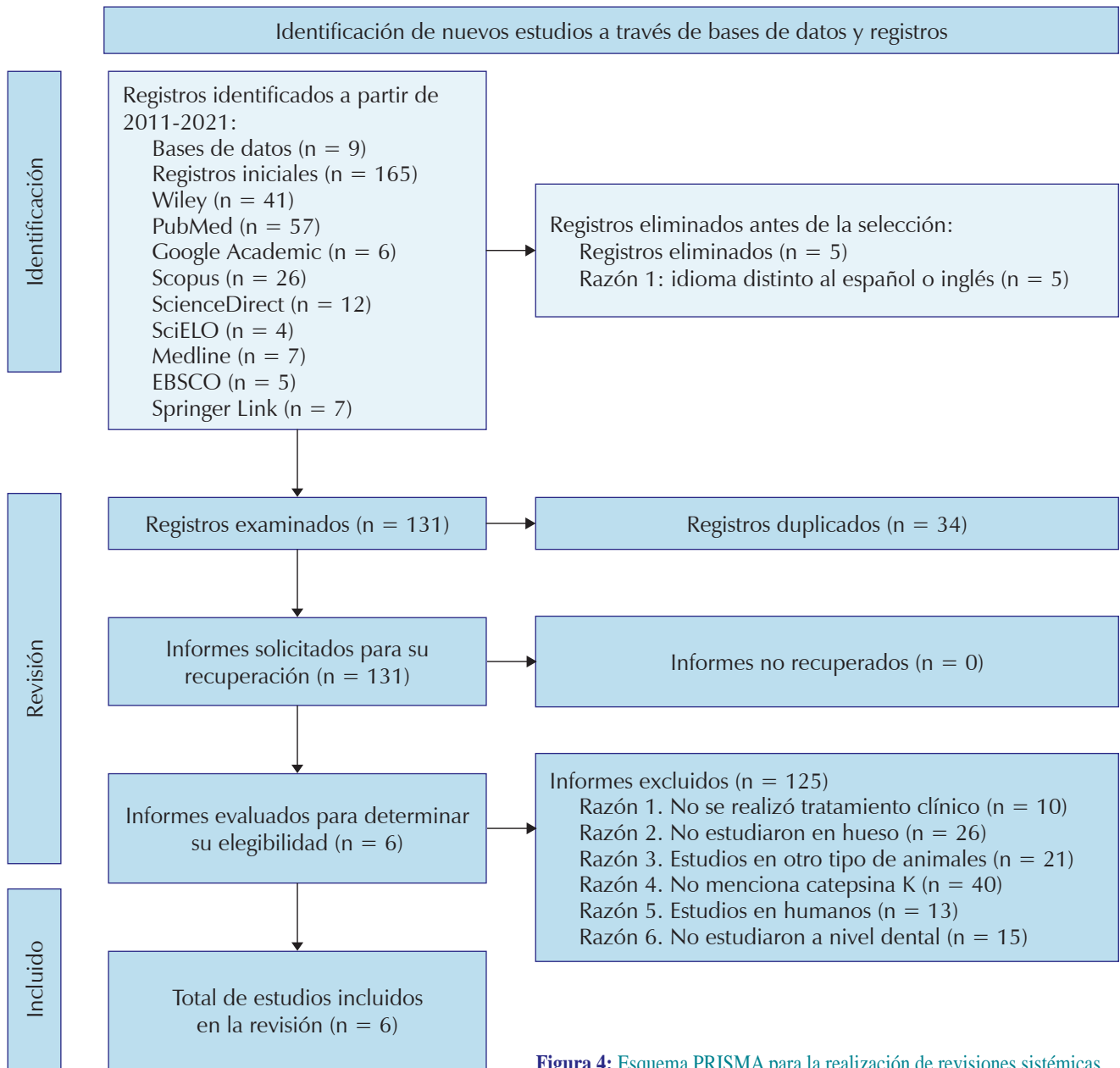


Figura 4: Esquema PRISMA para la realización de revisiones sistemáticas.

DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática se realiza una comparación entre el tratamiento a base de estimulaciones mecánicas que de algún modo producen microvibraciones en el tejido óseo, contra el tratamiento de inhibición de catepsina K, una enzima encargada de la destrucción de la matriz orgánica.

Suzuki N,¹² utilizando NC-2300, un inhibidor de la catepsina K, en un modelo experimental de periodontitis apical en ratas, mostró que el tamaño de la lesión periapical en el grupo NC-2300 fue significativamente más pequeño en comparación con el grupo de control evaluado por análisis de micro-CT. Lo anterior debido a que NC-2300 baja la síntesis de óxido nítrico de macrófagos estimulados con lipopolisacáridos, lo que sugiere

que la catepsina K puede estar involucrada en la síntesis de mediadores proinflamatorios de macrófagos activados.

Yoshioka Y¹³ utilizó odanacatib como inhibidor selectivo de la catepsina K en ratas hembra con ovariectomía, Yoshioka muestra resultados en los que se disminuyó la actividad de los osteoclastos, pero la dimensión mineral ósea no aumentó; en su investigación, el grupo tratado con odanacatib mostró una reducción significativa en la

cristalinidad y un aumento en el carbonato de tipo B, la cristalinidad disminuye si aumenta el carbonato de tipo B. El tratamiento con odanacatib creó un entorno inadecuado para la formación de apatita.

Araújo AA¹⁴ obtuvo una disminución de la actividad de los osteoclastos, aumento de la DMO e inhibición de la catepsina K; utilizando azilsartán a tres dosis distintas de 1, 5 y 10 g, obteniendo mejores resultados al utilizar

Tabla 2: Semáforo de riesgo de sesgo.

Estudio	Riesgo de sesgo					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
García-López S y cols., 2020	+	+	+	+	+	+
Higashi Y y cols., 2020	+	+	+	+	-	+
Yoshioka Y y cols., 2017	+	+	-	+	X	-
Suzuki N y cols., 2015	+	+	+	+	X	-
Araújo AA y cols., 2014	+	+	+	+	+	+
Yamaguchi M y cols., 2010	+	+	+	+	+	+

D1: sesgo en el proceso de selección.
D2: sesgo debido a desviaciones en la intervención.
D3: sesgo debido a datos de resultado faltantes.
D4: sesgo en la medición del resultado.
D5: sesgo en la selección de resultados informados.

Juicio
X Alto
- No claro
+ Bajo

Tabla 3: Resultados del tratamiento con microvibraciones en la dimensión mineral ósea, número de osteoclastos y niveles de la catepsina K.

Autor	Tratamiento	Especifique tratamiento	Tipo de estudio	DMO	Osteoclastos	Catepsina K
Yamaguchi M et al. (2010)	Microvibración	Láser de diodo	<i>In vivo</i>	=	+	+
García-López S et al. (2020)	Microvibración	Vibración de alta frecuencia de baja magnitud (LMHFV, por sus siglas en inglés)	<i>In vitro</i>	-	=	+
Higashi Y et al. (2020)	Microvibración	Ultrasonido pulsado de baja intensidad (LIPUS, por sus siglas en inglés)	<i>In vitro</i>	-	+	+

El signo - muestra una disminución de la actividad o número, el signo + un aumento de la actividad o número y, finalmente, el signo = representa que no hubo cambios.
DMO = dimensión mineral ósea.

Tabla 4: Resultados del tratamiento con inhibidores de la catepsina K, sobre la actividad de los osteoclastos y la dimensión mineral ósea.

Autor	Inhibidor utilizado	Actividad de los osteoclastos	DMO	Catepsina K
Suzuki N et al. (2015)	NC-2300	-	-	+
Yoshioka Y et al. (2017)	Odanacatib	-	=	-
Araújo AA et al. (2014)	Azilsartán 1 g	-	+	-
	Azilsartán 5 g	-	+*	-
	Azilsartán 10 g	-	+	-

El signo - muestra una disminución de la actividad o número, el signo + un aumento de la actividad o número y, finalmente, el signo = representa que no hubo cambios. El * indica que, en las comparaciones del autor, ese tratamiento tuvo mayor resultado.

dosis de 5 g, mejorando más la dimensión mineral ósea en este estudio; la mieloperoxidasa e IL-1B se redujeron igual que la catepsina K. El incremento de la actividad de la mieloperoxidasa se ha reportado en enfermedades infecciosas e inflamatorias.

Yamaguchi M¹⁵ mediante láser de diodo aumentó los niveles de catepsina K y osteoclastos, facilitando el movimiento dental, pero provocando una resorción ósea acelerada. La irradiación con láser estimula las expresiones de RANK/RANKL (de 1.3 a 1.5 veces) y M-CSF/c-Fms (de 1.2 a 1.7 veces) en comparación con la de los no irradiados. La irradiación láser de baja energía facilita la velocidad del movimiento dental y debido a un aumento de MMP-9, catepsina K y de la integrina, esto debido al aumento de la diferenciación osteoclástica. Se sugiere que al obtener una resorción ósea aumentada por efecto de homeostasis habrá una mayor actividad osteoblástica.

García-López S¹⁶ y colegas realizaron un estudio sobre vibración de alta frecuencia y baja magnitud o LMHFV (Low Magnitude High Frequency Vibration). El autor manifiesta que los niveles de osteoclastos se mantienen igual, pero la catepsina K se eleva. García-López sugiere que la microvibración mejora la calidad del tejido óseo. El autor mostró que la LMHFV puede incrementar la regulación de IL-4 e IL-13, encargadas de la homeostasis ósea de los osteoclastos; al aumentar estas interleucinas también aumentó la expresión de osteoprotegerina (OPG) en los osteoblastos, decodificador natural de RANKL. La OPG es la encargada de la apoptosis de los osteoclastos. Aunque la catepsina K se incrementó en los osteoclastos estimulados por la microvibración, el número de osteoclastos fue menor en el grupo experimental que en el grupo de control, la catepsina K, además de cumplir su función degradando la matriz orgánica activa TRAP, que incrementa su actividad en la degradación del colágeno de la matriz orgánica.

Higashi Y¹⁷ realizó microvibraciones a través de ultrasonido, obteniendo una vibración de manera vertical y oscilante; en sus resultados, a diferencia de los distintos autores, muestra un aumento de osteoclastos y de catepsina K, sugiriendo que, debido a lo anterior, se da una remodelación ósea acelerada. El tratamiento con ultrasonido inhibe la cascada de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK [*mitogen-activated protein kinase*, por sus siglas en inglés]) por su vía extracelular ERK. Posteriormente se activará NFATC1 (*nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic*), un factor de transcripción importante en la diferenciación de osteoblastos y la osteoclastogénesis.¹⁸

CONCLUSIONES

Las microvibraciones son una estrategia no farmacológica segura, que ha demostrado favorecer la regeneración ósea, aumentando la DMO.

En cuanto al tratamiento con microvibraciones, que es menos invasivo, ha mostrado resultados positivos en tratamientos de ortodoncia.

Al momento, estos tratamientos requieren más estudios para poder implementarse en humanos y en todas las áreas de la odontología. La investigación y desarrollo de estos fármacos será de gran apoyo en las ciencias odontológicas.

Estudios preliminares con fármacos inhibidores de catepsina K, en modelos preclínicos, han mostrado resultados prometedores.

REFERENCIAS

1. Novak D, Teitelbaum S. The osteoclast: friend or foe? *Ann Rev Pathol.* 2008; 3 (1): 457-484. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151431.

