

doi: 10.30827/ars.v65i4.30321

Artículos de revisión

Comparación de la estimulación por microvibración versus inhibidores de catepsina K a nivel molecular y celular: una revisión sistemática

Comparison of microvibration stimulation versus cathepsin K inhibitors at molecular and cellular level: a systematic review

Yomira Salgado Martínez¹  0000-0002-7161-4822

Rosina Eugenia Villanueva Arriaga¹  0000-0002-0552-0158

Salvador García López¹  0000-0003-1391-738X

Nelly Molina Frechero¹  0000-0002-0435-053X

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Maestría en Ciencias Odontológicas, CDMX, Ciudad de México, México.

Correspondencia

Yomira Salgado Martínez
yomismtz@hotmail.com

Recibido: 05.03.2024

Aceptado: 28.08.2024

Publicado: 20.09.2024

Agradecimientos

Universidad Autónoma Metropolitana

Financiación

Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de interés

Resumen

Introducción: El hueso está en remodelación constante para mantener la estructura del tejido óseo que lo compone. Este es susceptible a cambios que pueden ser tanto favorables como perjudiciales, marcados por ciertas variables como lo son la edad, sexo, enfermedades, alteraciones hormonales, traumas, entre otras

Método: Debido a lo anterior se planteó la idea de estudiar que tratamiento es mejor en la regeneración del tejido óseo, comparando tratamientos farmacológicos (inhibidores de la catepsina K) contra tratamiento de estimulación micro-vibratoria o no farmacológicos.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de tratamientos con microvibraciones e inhibidores de la catepsina K en relación con la remodelación ósea. Para realizar una comparación entre la efectividad del tratamiento basado en micro-vibraciones y con inhibidores de la catepsina K, se realizó una revisión sistemática en nueve bases de datos (Wiley Online Library, Pubmed, Google Academic, Scopus, Science Direct, Scielo, Medline, EBSCO y SpringerLink).

Resultados: En este estudio se incluyeron 20 artículos, los cuales demostraron que ambos tratamientos mejoran el proceso de remodelado óseo.

Conclusiones: Tomando en consideración la revisión sistemática realizada, se ha determinado que el tratamiento de micro-vibraciones de baja intensidad alta frecuencia incrementa la cortical externa, sin embargo, el uso de inhibidores de la catepsina k, promete tratamientos innovadores en la regeneración del tejido óseo, no obstante, se requiere de más estudios en ambos tipos de tratamientos a nivel celular y molecular para determinar su mecanismo de acción.

Palabras clave: hueso; osteoclasto; osteoporosis; enzima; catepsina; tratamiento.

Abstract

Introduction: Bone is constantly remodeling to maintain the structure of the bone tissue that composes it. This is susceptible to changes that can be both favorable and harmful, marked by certain variables such as age, sex, diseases, hormonal alterations, trauma, among others.

Method: Due to the above, the idea was raised to study which treatment is better in the regeneration of bone tissue, comparing pharmacological treatments (cathepsin K inhibitors) against micro-vibratory stimulation or non-pharmacological treatment.

Objective: To carry out a systematic review of treatments with microvibrations and cathepsin K inhibitors in relation to bone remodeling. To make a comparison between the effectiveness of treatment based on micro-vibrations and with cathepsin K inhibitors, a systematic review was carried out in nine databases (Wiley Online Library, Pubmed, Google Academic, Scopus, Science Direct, Scielo, Medline, EBSCO and SpringerLink).

Results: Twenty articles were included in this study, which demonstrated that both treatments improve the bone remodeling process.

Conclusions: Taking into consideration the systematic review carried out, it has been determined that the treatment of low-intensity, high-frequency micro-vibrations increases the outer cortex; however, the use of cathepsin k inhibitors promises innovative treatments in tissue regeneration.

Keywords: bone; osteoclast; osteoporosis; enzyme; cathepsin; treatment.

Puntos clave

Las enfermedades sistémicas, traumas, edad y trastornos genéticos actúan en el comportamiento de la osteogénesis o formación del tejido óseo. Estas afecciones producen una pérdida masiva de masa ósea regulado por hormonas, citocinas, enzimas, entre otros factores. La actividad física ha mostrado que ejerce micro-vibraciones en el cuerpo, destinándose al hueso, donde la señal se reconoce y se estimula la expresión de factores de crecimiento para incrementar la densidad ósea, tal principio, permitió estimular al hueso por medio de la micro-vibración, tratamiento que mostró remodelación y aumento de la cortical externa (periostio o recubrimiento del tejido óseo) en el esqueleto de los pacientes.

Las micro-vibraciones son una estrategia no farmacológica, segura, que ha demostrado favorecer la regeneración ósea, aumentado la dimensión mineral ósea. Los tratamientos con inhibidores no han sido implementados en humanos, pero el amplio estudio de estos ayudara a la creación de apósitos que al

ser colocados localmente apoyaran en la terapia ósea de los tratamientos odontológicos. Estos inhibidores siguen en estudio para descartar efectos secundarios, debido a su administración sistémica.

En cuanto al tratamiento con micro-vibraciones, 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.

Introducción

El término de tratamientos con micro vibraciones óseas, fue introducido a la odontología con el objeto de acelerar el movimiento dentario y terminar en menor tiempo el tratamiento ortodóntico⁽¹⁾.

Se ha planteado que 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 de la matriz orgánica y cuya función se centra en la destrucción de las proteínas de matriz, como los colágenos tipo I y II⁽²⁾.

Por lo tanto, es importante conocer el proceso de remodelado óseo a nivel molecular y celular, debido a los nuevos descubrimientos implicados en este proceso como la catepsina K, además de conocer los beneficios y efectos adversos que estos tratamientos puedan ocasionar.

Métodos

Se realizó una revisión sistémica siguiendo los criterios PRISMA, 2020⁽³⁾, El protocolo de búsqueda se centró en la pregunta de investigación realizada acorde a la metodología PICO⁽⁴⁾.

P: Degradación la matriz orgánica del hueso

I: Estimulación por micro vibraciones o usando inhibidores de la catepsina K

C: Tratamiento de micro vibración e inhibidores de la catepsina K

O: Asociación entre el tratamiento con micro-vibración e inhibidores de la catepsina K

Se incluyeron estudios del 2011-2022, donde haya realizado algún tratamiento con estimulación vibratoria y farmacológica y este presentara un efecto en la catepsina K en idioma inglés o español y 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.

La búsqueda se realizó en 9 bases de datos (Wiley Online Library, Pubmed, Google Academic, Scopus, Science Direct, Scielo, Medline, EBSCO, Springer-Link), con la siguiente estrategia de búsqueda:

TI (Vibration Or vibratory Or Inhibitory or Inhibition) AND AB (Cathepsin k OR catk) AND AB/TX(Bone).

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos se realizó con la escala Jadad⁽⁵⁾, también conocida como sistema de puntuación de la calidad de Oxford. Fue descrita en 1996 por Alex Jadad. Para la evaluación del sesgo de los artículos se tomaron se utilizaron los criterios de Cochrane⁽⁶⁾, para la realización de las gráficas en le herramienta *ROBVIS (ROB-2)*⁽⁷⁾.

Resultados

La búsqueda bibliográfica acorde a los criterios PRISMA, 2020, arrojó 165 artículos, de los cuales 20 cumplieron los criterios de selección acordados para el análisis final, explicado en el diagrama PRISMA (figura 1.)

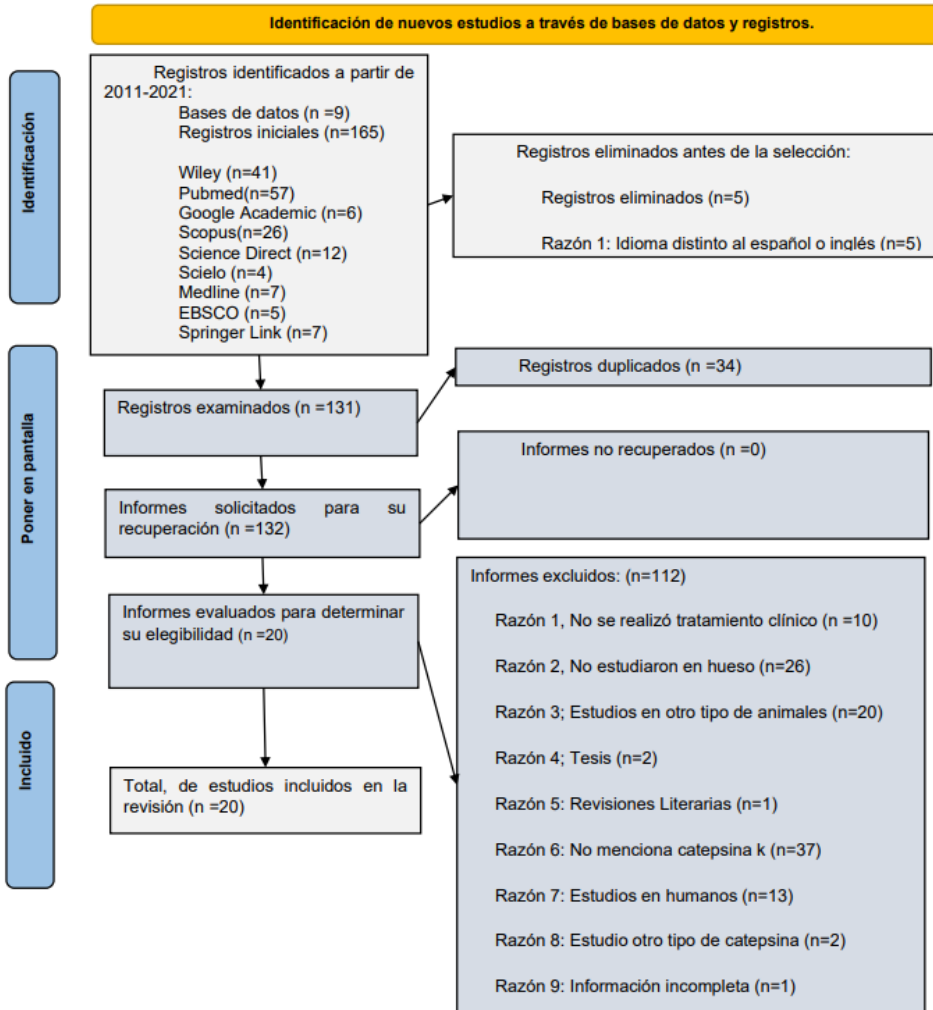


Figura 1. Diagrama PRISMA

Los resultados de la evaluación de riesgo a sesgo de los artículos demuestran como hay mayor riesgo a sesgo en la manera de medir los resultados, seguida de la manera en la que expresaron sus resultados, el sesgo es bajo es el proceso de selección y desviaciones en las intervenciones, el riesgo a sesgo va de bajo a moderado en datos de resultados faltantes. (Figura 2).

| | Riesgo a sesgo | | | | | Overall |
|-----------------------------|----------------|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | |
| Zhang W y cols, 2021 | + | + | + | + | + | + |
| Garcia-Lopez S y cols, 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Higashi Y y cols, 2020 | + | + | + | + | - | + |
| Cai J y cols, 2020 | + | + | + | + | - | + |
| Alkhani M y cols, 2019 | + | + | + | + | - | + |
| Li X y cols, 2019 | + | + | + | + | + | + |
| Liu H y cols, 2018 | + | + | + | + | + | + |
| Yamashita T y cols, 2018 | + | + | - | + | X | - |
| Pawar P y cols, 2017 | + | + | + | + | + | + |
| Yoshioka Y y cols, 2017 | + | + | - | + | X | - |
| Ren Z y cols, 2015 | + | + | + | + | + | + |
| Hao L y cols 2015 | + | + | + | + | + | + |
| Yu N y cols, 2015 | + | + | + | + | X | - |
| Suzuki N y cols, 2015 | + | + | + | + | X | - |
| Zhou J y cols, 2014 | + | + | + | + | + | + |
| Araújo AA y cols, 2014 | + | + | + | + | + | + |
| Shi X y cols, 2014 | + | + | - | + | + | - |
| Ochi Y y cols, 2013 | + | + | + | + | X | - |
| Wu S y cols, 2012 | + | + | + | + | + | + |
| 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

Judgement
 X Sesgo alto
 - Sesgo moderado
 + Sesgo bajo

Figura 2. Gráfica de semáforo de riesgo a sesgo

Una vez analizado el tratamiento y descripción que dio cada autor al tratamiento, se procedió a analizar la metodología utilizada y sus resultados expresados en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1. Metodología utilizada por los investigadores

| Metodología utilizada por los autores que experimentaron con estimulación vibratoria | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|--|-------------------|---------------|----------------|---------------|--------------|---|--|-------------------------------|------------|---------------------|----------------------|
| Autor/País | Estudio | Aparato utilizado | Tipo de vibración | Población | Especie | Genero | Edad | Lugar de carga | Forma | Magnitud | Frecuencia | Tiempo de carga | Días de carga |
| García-López, 2020 ⁽⁸⁾ México | <i>in vitro</i> | Aparato acelerador (ortho accel, eua) | LMHFV | No específica | BALB / c | No específica | Neonatales | Pocillos | Vertical | 0.25 N | 30 hz | 20 minutos | 3 días |
| Higashi, 2020 ⁽⁹⁾ Japón | <i>in vitro</i> | Exposición a ultrasonidos | LIPUS | No específica | Murinos | No específica | Neonatales | Pocillos | Vertical y oscilación | 30, 40, 60 mw/cm ² | 1.5 hz | 10, 20 y 30 minutos | 3 veces 3 días |
| Cai 2020 ⁽¹⁰⁾ China | <i>in vivo</i> | Plataforma vibratoria | PEMF Y LMHFV | 64 | Sprague-Dawley | No específica | 5 y 20 meses | Cuerpo entero | Vertical | 0.5 g | 45 hz | 60 minutos | 24 días |
| Alikhani, 2019 ⁽¹¹⁾ USA | <i>in vivo</i> | Dispositivo de aceleración de alta frecuencia | HFA | 144 | Sprague-Dawley | No específica | 16 semanas | Molares | Medial-lateral, anteroposterior y vertical | 0.3 g | 120 hz | 5 minutos | 28 y 56 días |
| Li, 2019 ⁽¹²⁾ China | <i>in vivo/in vitro</i> | Carga Mecánica | CM | No específica | C57bl/ 6 | Hembra | 6 semanas | Columna | Vertical | 4 N | 10 hz | 5 minutos | 14 días |
| Wu, 2012 ⁽¹³⁾ China | <i>in vitro</i> | Plataforma vibratoria | LMHFV | No específica | Murinos | No específica | Neonatales | Pocillos | Vertical | 0.3 g | 45 hz | 15 minutos | 1 día |
| Zhou, 2014 ⁽¹⁴⁾ China | <i>in vivo</i> | Agujas de acupuntura y estimulador terapéutico SDZ-V | Electroacupuntura | 70 | Sprague-Dawley | Hembras | 3 meses | Puntos SP6 (san-yinjiao) y ST36 (zusanli) | Vertical y oscilante | 1 ma | 3 hz | 30 minutos | 5 días en 12 semanas |
| Yamaguchi, 2010 ⁽¹⁵⁾ Japón | <i>in vivo</i> | Irradiación con Laser de Diodo | LD | 50 | Wistar | Machos | 6 semanas | Molares | Multi-direccional | 14 J | 100 mW | 3 minutos | 1 vez al día 8 días |

Metodología utilizada por los autores que experimentaron con tratamientos Inhibidores de la catepsina k

| Autor | Estudio | Población | Especie | Genero | Edad | Peso | Estudio Histológico | Vía de administración | Dosis de administración |
|--|-------------------------|-----------|----------------|--------|-------------|------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Panwar, 2017 ⁽¹⁶⁾ Canadá | <i>in vivo/in vitro</i> | 42 | C57bl6 / j | Hembra | 3 meses | 25 g | Plasma, médula ósea y lumbar (L5) | Oral | 40 mg/ kg / d |
| Liu, 2018 ⁽¹⁷⁾ China | <i>in vivo</i> | 27 | Sprague-Dawley | Hembra | No menciona | 220 ± 10 g | Suero, útero, fémures bilaterales | Oral | 5 g / kg/d |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------|----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|----------|-------------------------------|
| Yamashita, 2018 ⁽¹⁸⁾ Japón | <i>in vivo</i> | 55 | Sprague-Dawley | Hembra | 7 meses | 278-410 g | Extremidades | Oral | 15 mg / kg / d |
| Shi, 2014 ⁽¹⁹⁾ China | <i>in vivo</i> | 72 | Sprague-Dawley | Hembra | No menciona | No menciona | Tibia | Oral | 0.216, 0.108 y 0.054 g / kg/d |
| Ochi, 2013 ⁽²⁰⁾ China | <i>in vivo</i> | 70 | F344 / nslc | Hembra | 24 semanas | No menciona | Tibia | Oral | 3 mg / kg / d |
| Yu, 2015 ⁽²¹⁾ Australia | <i>in vivo/in vitro</i> | No menciona | C57bl6 / j | Hembra | 8-10 semanas | 18,6 g | Extremidades | Oral | 25 mg / kg / d |
| Suzuki, 2015 ⁽²²⁾ Japón | <i>in vivo</i> | 12 | Wistar | No menciona | 6 semanas | No menciona | Mandíbulas | Oral | 150 mg / kg / d |
| Yoshioka, 2017 ⁽²³⁾ Japón | <i>in vivo</i> | 35 | Wistar | Hembra | No menciona | No menciona | Mandíbulas | Oral | 1,8 mg / kg / d |
| Araújo, 2014 ⁽²⁴⁾ Brasil | <i>in vivo</i> | 10 | Wistar | Macho | No menciona | 180-220 g | Maxilares | Oral | 1, 5, 20 mg / kg/d |
| Hao, 2015 ⁽²⁵⁾ Alemania | <i>in vivo</i> | 75 | BALB / cJ | Hembra | 8 semanas | No menciona | Maxilares | Oral | 3.606 mg / kg/s |
| Zhang, 2021 ⁽²⁶⁾ China | <i>in vitro</i> | No menciona | Wistar | No menciona | No menciona | No menciona | Maxilares | Pocillos | 1 µL |
| Ren, 2015 ⁽²⁷⁾ Francia | <i>in vitro</i> | 6 | C57bl6 / j | No menciona | 6 días | No menciona | Cráneo | Pocillos | 100 nMCKI |

Tabla 2. Artículos mostrados por autores sobre la DMO, osteoclastos y Catepsina K

| Tratamientos con Microvibraciones | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------|---|-----------------|-----|--------------|-------------|
| Autor | Tratamiento | Especifique tratamiento | Tipo de estudio | DMO | Osteoclastos | Catepsina K |
| Cai, 2020 ⁽¹⁰⁾ | Micro vibración | Campos electromagnéticos pulsados y Vibración de cuerpo entero (WBV) con baja intensidad y la alta frecuencia | <i>in vivo</i> | + | - | - |
| Alikhani, 2019 ⁽¹¹⁾ | | Dispositivo de aceleración de alta frecuencia | <i>in vivo</i> | + | - | - |
| Li, 2019 ⁽¹²⁾ | | Carga Mecánica | <i>in vivo</i> | + | = | - |
| | | | <i>in vitro</i> | | - | - |
| Zhou, 2014 ⁽¹⁴⁾ | | Electro acupuntura | <i>in vivo</i> | + | - | - |
| Yamaguchi, 2010 ⁽¹⁵⁾ | | Laser de Diodo | <i>in vivo</i> | = | + | + |
| García-López, 2020 ⁽⁸⁾ | | Vibración de alta frecuencia de baja magnitud (LMHFV) | <i>in vitro</i> | | = | + |
| Higashi, 2020 ⁽⁹⁾ | | Ultrasonido pulsado de baja intensidad (LIPUS) | <i>in vitro</i> | | + | + |
| Wu, 2012 ⁽¹³⁾ | | Vibración de alta frecuencia de baja magnitud (LMHFV) | <i>in vitro</i> | | - | - |

| Tratamiento con Inhibidor de la Catepsina K | | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-----|-------------|
| Autor | Tratamiento | Inhibidor | Actividad de los osteoclastos | DMO | Catepsina k |
| Panwar, 2017 ⁽¹⁶⁾ | Inhibidores In vivo | Tanshinone IIA | - | + | - |
| Liu, 2018 ⁽¹⁷⁾ | | Radix Salviae miltiorrhizae | = | + | - |
| Yamashita, 2018 ⁽¹⁸⁾ | | ONOKK1300-01 | - | + | - |
| Shi, 2014 ⁽¹⁹⁾ | | ONOKK1300-01 + colágeno | -* | + | - |
| | | Drynaria dosis alta | = | + | -* |
| | | Drynaria dosis media | = | + | - |
| | | Drynaria dosis baja | = | + | - |
| | | Estrógenos | = | + | -** |
| Ochi, 2013 ⁽²⁰⁾ | | ONO-KK1-300-01 | = | = | - |
| | | ONO-KK1-300-01 + Hormona paratiroidea | = | + | - |
| | | Hormona paratiroidea | - | + | - |
| | | Alendronato (Bifosfonato) | - | = | - |
| | | Alendronato + Hormona paratiroidea | = | = | - |
| Yu, 2015 | | L006235 | = | + | - |
| | | rhBMP-2 | = | + | - |
| Suzuki, 2015 ⁽²²⁾ | | NC-2300 | - | - | + |
| Yoshioka, 2017 ⁽²³⁾ | | Odanacatib | - | = | - |
| Araújo AA, 2014 ⁽²⁴⁾ | | Alizartan 1 g | - | + | - |
| | | Alizartan 5 g | - | + | - |
| | | Alizartan 10 g | - | + | - |
| Hao L, 2015 ⁽²⁵⁾ | Odanacatib | + | + | - | |
| | Alendronato (Bifosfonato) | - | + | - | |
| Panwar, 2017 ⁽¹⁶⁾ | Inhibidores in vitro | Tanshinone IIA | = | | - |
| Yu, 2015 ⁽²¹⁾ | | L006235 | = | | - |
| | | rhBMP-2 | = | | - |
| Ren, 2015 ⁽²⁷⁾ | | Alizartan CKI-13 | - | | - |
| | | Alizartan CKI-8 | - | | - |
| Zhang, 2021 ⁽²⁶⁾ | | Odanacatib | - | | - |

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 signo * indica que en comparación el dato señalado tuvo mayores resultados.

Discusión

En el estudio de Wu⁽¹³⁾, LMHFV inhibió directamente la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand) en células RAW264.7, debido a que un aumento de la fase de resorción ósea dentro del proceso de la remodelación ósea desequilibra completamente esta.

García-Lopez⁽⁶⁾, mostró que la LMHFV, puede aumentar la regulación de IL-4 e IL-13, encargadas de la homeostasis ósea de los osteoclastos, al aumentar estas Interleucinas también aumento la expresión de osteoprotegerina (OPG) en los osteoblastos, decodificador natural de RANKL. OPG, es la encargada de la apoptosis de los osteoclastos. Aunque la catepsina K se incrementó en los osteoclastos estimu-

lados por la micro vibración, 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.

El tratamiento con ultrasonido (LIPUS), utilizado por Higashi⁽⁹⁾ inhibe la cascada de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, Mitogen-activated protein kinase, por sus siglas en inglés) por su vía extracelular ERK. Activada la cascada MAPK-ERK, se activa el proto-oncogén “c-fos”, el cual participa en la homeostasis tisular y desarrollo normal⁽²⁸⁾. Posteriormente se activará NFATC1 (Nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic), NFAT en su familia C1 1 es un factor de transcripción importante que es fundamental para la selección de linajes en la diferenciación de células T, la morfogénesis de válvulas cardíacas, el desarrollo del endotelio linfático, la diferenciación de osteoblastos y la osteoclastogénesis⁽²⁹⁾.

Li⁽¹²⁾ demostró que la carga espinal es eficaz para elevar la dimensión mineral ósea regulando los osteoblastos y los osteoclastos, así como las células progenitoras endoteliales en la médula ósea, actuando como estimulador en la remodelación ósea como en la angiogénesis. Debido a que el mecanismo de los efectos de carga está relacionado con Wnt3a. Se ha propuesto la vía de señalización de Wnt como un regulador del desarrollo, promoviendo la diferenciación de osteoblastos e inhibe la apoptosis de osteoblastos, inhibe la diferenciación de osteoclastos⁽³⁰⁾.

Alikhani⁽¹¹⁾ demostró que los efectos anabólicos de la aceleración de alta frecuencia (HFA, High Frequency Acceleration por sus siglas en inglés) no se limitaron huesos osteoporóticos también actuó sobre huesos sanos. Aquí la aplicación de micro vibración de manera local aumentó la diferenciación de células mesenquimales en osteoblastos, sin tener efectos secundarios sistémicos.

Zhou⁽¹⁴⁾, exploró como la electroacupuntura (EA) tratamiento que funciona para la osteoporosis en ratas con ovariectomía. En este estudio, el nivel de β -estradiol sérico fue bajo en ratas con ovariectomía. El estradiol y su relación con la remodelación ósea, es un factor importante que contribuye a evitar la pérdida ósea porque sus valores endógenos están relacionados con los de OPG circulantes, los cuales podrían reflejar la actividad de la OPG sobre el hueso⁽³¹⁾.

Cai⁽¹⁰⁾, se basó en la triada OPG / RANKL / RANK como una vía esencial en la diferenciación y activación de osteoclastos⁽³²⁾. Se demuestra en su estudio un aumento de RANKL / RANK y una disminución de OPG en el grupo con ovariectomía, simulando así el hueso osteoporótico. La vibración local disminuyó la expresión de RANKL / RANK y aumentó la expresión de OPG, obteniendo así una menor cantidad de osteoclastos en el hueso alveolar.

En el estudio de Li⁽¹²⁾, la microvibración producida por la carga espinal eleva el número de osteoblastos en la superficie del hueso trabecular del fémur, *in vitro*. En sus estudios *in vivo* con células derivadas de la médula ósea se estimuló la diferenciación y la mineralización de los osteoblastos.

Yamaguchi⁽¹⁵⁾, estudió como la irradiación láser de baja energía estimula la velocidad del movimiento dental a través del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK-L) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y su receptor (c-Fms)⁽³³⁾.

Panwar⁽¹⁶⁾, estudió un derivado de Tanshinona, DHT1, que puede bloquear selectivamente la actividad colagenasa de la catepsina K sin inhibir su actividad proteasa⁽³⁴⁾. En específico uso Tanshinone IIA sulfónico sódico (T06), que mostró la mayor potencia entre 31 tanshinonas. T06 se une a un sitio esteroide del dominio L de la catepsina K. T06 bloqueó el colágeno y degradación de este. La catepsina K podría estar involucrada en la degradación intra y extracelular del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1, Transforming growth factor beta 1 por sus siglas en inglés). Los fibroblastos segregan catepsina K en los medios de cultivo, lo que puede explicar una contribución en la degradación extracelular de TGF- β 1⁽³⁵⁾.

Yu⁽²¹⁾, utilizó L002365, para aumentar la formación ósea inducida por rhBMP-2. Basándose en otro componente de alta viscosidad la carboximetilcelulosa y acetato de sacarosa isobutirato (SAIB)⁽³⁶⁾. Yu describe un método para generar nano esferas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) encapsulan el inhibidor.

Zhang⁽²⁶⁾ encuentra que la deficiencia de catepsina K podría regular la regeneración del hueso alveolar promoviendo la proliferación y diferenciación de células madre mesenquimales de la médula ósea de la mandíbula regulando positivamente la glucólisis.

Las catepsinas debido a su terminación tiol, se conocen como polares e hidrófilas. Se han desarrollado azadipéptidos nitrilos terapéuticamente relevantes con las que forman aductos de isotiosemicarbárida reversibles para la inhibición de la catepsina K. Ren⁽²⁷⁾ sintetizó dos series de inhibidores de azanitrilo ya estudiados contra la actividad de catepsina K humana *in vitro*⁽³⁷⁾. CKI-13 con notable selectividad sobre las catepsinas B y S; y CKI-8, con selectividad a la catepsina K. En sus resultados tanto CKI-8 como CKI-13 inhibieron catepsina K en extractos de osteoclastos diferenciados de RAW 264.7, estos inhibidores no mostraron toxicidad hasta 1000 nM en la línea celular Saos-2 similares a osteoblastos, pero resultaron tóxicos cuando sus concentraciones superaron los 100 nM en osteoclastos por lo que podrían afectar la movilidad de los osteoclastos y sus funciones⁽³⁸⁾.

Yamashita⁽¹⁸⁾, utilizó ONO-KK1-300-0, los parámetros de resorción ósea fueron menores en los grupos que utilizó el inhibidor que el control. ONO-5334 ha mostrado una potente inhibición selectiva de la catepsina K *in vitro* y ha dado como resultado una mejora en la dimensión mineral ósea en modelos de osteoporosis.

El objetivo de la investigación Ochi⁽²⁰⁾ fue examinar los efectos del inhibidor KK1-300 en combinación con hormona paratiroidea en ratas con ovariectomía, donde KK1-300 aumentó el hueso trabecular y cortical, y la combinación con hormona paratiroidea tuvo un efecto de aumento en la dimensión mineral ósea mayor que al usar KK1-300 solo.

Yoshioka⁽²³⁾ compara en sus resultados que las características del material del hueso mandibular recién formado en las ratas que se trataron con Odanacatib fueron diferentes de las de las ratas no tratadas. No se ha informado de osteonecrosis como efecto secundario al uso de los inhibidores de la catepsina K.

Hao⁽²⁵⁾ relaciona la catepsina K y con los receptores tipo Toll (TLR), demostrando que, al inhibir la catepsina K, reduce el número de macrófagos, osteoclastos activos, TLR4, TLR5 y TLR9 en la inflamación periodontal experimental. La catepsina K participa en la respuesta inmune innata al ADN del patógeno.

T06 utilizado por Panwar⁽¹⁶⁾ inhibe fuertemente la actividad de resorción ósea de los osteoclastos. El tratamiento con 40 mg / kg / d de T06 no tuvo ningún efecto sobre la formación de osteoclastos. Estos datos sugieren que no hay efecto de T06 sobre osteoclasto génesis. El aumento del número de osteoblastos y las concentraciones de P1NP (Propéptido amino terminal del procolágeno tipo I), indican la formación de hueso nuevo durante el tratamiento con T06. P1NP es un marcador de formación ósea que se altera en afecciones óseas tales como la osteoporosis⁽⁴²⁾.

Araújo⁽²⁴⁾ utilizó azilsartán un antihipertensivo, para disminuir la catepsina K, así afirma que dentro de la enfermedad periodontal hay una marcada pérdida ósea, causada por el aumento de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β), mediada por aumentos de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas⁽⁴³⁾.

Liu⁽¹⁷⁾ utilizó salvia (*Radix salviae miltiorrhizae*, RSM), también conocido como Danshen en China, se ha empleado en combinación con otras hierbas para tratar enfermedades esqueléticas⁽⁴⁴⁾. Panwar⁽¹⁶⁾, se demostró que la Tanshinona IIA, ingrediente activo de la RSM, inhibe la catepsina K y aumenta la densidad mineral ósea.

En la investigación de Suzuki⁽²²⁾, NC-2300 suprimió eficazmente la expansión de las lesiones periapicales. Los osteoclastos en las lesiones periapicales están mediados por los mediadores proinflamatorios como lo son la IL-1 e IL-6. La IL-1 está ampliamente involucrada en la resorción ósea de lesiones periapicales, especialmente la IL-1 α ⁽⁴⁵⁾.

Para Yu⁽²¹⁾, esperaba que los grupos de inhibidor de la catepsina K por nano partículas se tuviera una liberación sostenida durante todo el estudio de 3 semanas sin embargo la implantación de nanopartículas podría exponerlas a enzimas hidrolíticas adicionales que podrían acelerar la descomposición, lo que podría reducir o anular completamente su eficacia.

Shi⁽¹⁹⁾ utilizó drynaria flavonoides, que son los principales componentes de rhizoma drynariae (fármaco chino), estudiando sus efectos en osteoclastos, la expresión del ARNm de la catepsina K mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCR) en tiempo real. Los flavonoides totales de drynaria se extraen de los rizomas secos de drynaria fortunei y han demostrado funciones, como aumentar la masa ósea, mejorar la calidad del hueso, promover la proliferación y diferenciación de osteoblastos, promover la formación ósea, intensificar mineralización ósea, mejorando los trastornos de las hormonas reguladoras óseas e inhibiendo la resorción ósea.

Conclusión

El uso de tratamientos farmacéuticos (inhibidores de la catepsina K) ha sido la solución para diversas enfermedades; sin embargo, en patologías óseas se han reportado efectos secundarios. Debido a esto, los tratamientos no farmacéuticos, como la estimulación por micro vibraciones, están convirtiéndose en la opción preferida, aunque aún faltan estudios para comprender completamente cómo actúan estos tratamientos.

El diseño de tratamientos farmacéuticos (inhibidores de la catepsina K) en la regeneración ósea ha surgido de los conocimientos moleculares sobre la comunicación entre las células óseas (osteoclastos y osteoblastos), así como de las vías de señalización, ligandos, receptores y dianas utilizadas en el proceso de remodelación ósea. Todos estos factores se han convertido en objetivos terapéuticos para inhibir la resorción ósea patológica y estimular la formación de hueso.

Bibliografía

1. Aristizábal J. Ortodoncia acelerada y ortodoncia de transito expreso (OTE)[®], un concepto contemporáneo de alta eficiencia. *CES odontol.* 2014; 27(1): 56-73.
2. Kafienah W, Bromine D. Human Cathepsin k cleaves native type I and II collagens at the N-terminal end of the Triple Helix. *Biochem J.* 1998; 33(3): 727-732 doi: 10.1042/bj3310727.
3. Page M, McKenzie J. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ.* 2021; 372: n71. doi: 10.1136 / bmj.n71.
4. da-Costa-Santos C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007; 15(3): 508-511 Doi: 10.1590/s0104-11692007000300023.
5. Jadad AR. "Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?" *Controlled Clinical Trials.* 1996; 17(1): 1-12 doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4.
6. Higgins J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021).* Cochrane. 2021; www.training.cochrane.org/handbook.
7. McGuinness L, Higgins J. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth.* 2020; 1- 7. doi: 10.1002/jrsm.1411.
8. García-López S, Villanueva R, Massó-Rojas F. Micro-vibrations at 30 Hz on bone cells cultivated in vitro produce soluble factors for osteoclast inhibition and osteoblast activity. *Arch Oral Biol.* 2020; 110(104594): 1-9 doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104594.
9. Higashi Y. Effect of low intensity pulsed ultrasound on osteoclast differentiation. *Orthod Waves.* 2020; 74(4): 163-169 doi: 10.1080/13440241.2020.1843354.
10. Cai J, Shao X. Differential skeletal response in adult and aged rats to independent and combinatorial stimulation with pulsed electromagnetic fields and mechanical vibration. *FASEB J.* 2020; 34(2): 3037-3050 doi: 10.1096/fj.201902779R.
11. Alikhani M. Therapeutic effect of localized vibration on alveolar bone of osteoporotic rats. *PLoS ONE.* 2019; 14(1): e0211004 doi: 10.1371/journal.pone.0211004.

12. Li X, Liu D, Li J. Wnt3a involved in the mechanical loading on improvement of bone remodeling and angiogenesis in a postmenopausal osteoporosis mouse model. *FASEB J.* 2019; 33(8): 8913-8924 doi: 10.1096/fj.201802711R.
13. Wu S, Zhong Z, Chen J. Low-magnitude high-frequency vibration inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation of RAW264.7 cells. *Int J Med Sci.* 2012; 9(9): 801-807 doi: 10.7150/ijms.4838.
14. Zhou J, Li X, Liao Y, Feng W. Effects of electroacupuncture on bone mass and cathepsin K expression in ovariectomised rats. *Acupunct Med.* 2014; 32(6): 478-485 doi: 10.1136/acupmed-2014-010577.
15. Yamaguchi M, Hayashi M. Low-energy laser irradiation facilitates the velocity of tooth movement and the expressions of matrix metalloproteinase-9, cathepsin K, and alpha(v) beta(3) integrin in rats. *Eur J Orthod.* 2010; 32(2): 131-139 Doi: 10.1093/ejo/cjp078 .
16. Panwar P, Xue L. An Ectosteric Inhibitor of Cathepsin K Inhibits Bone Resorption in Ovariectomized Mice. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 34(4): 777-778 doi:10.1002/jbmr.3227.
17. Liu H, Zhu R. Radix Salviae miltiorrhizae improves bone microstructure and strength through Wnt/ β -catenin and osteoprotegerin/receptor activator for nuclear factor- κ B ligand/cathepsin K signaling in ovariectomized rats. *Int. j. phytother. Res.* 2018; 32: 2487– 2500 doi: 10.1002/ptr.6188.
18. Yamashita T, Hagino H, Hayashi I. Effect of a cathepsin K inhibitor on arthritis and bone mineral density in ovariectomized rats with collagen-induced arthritis. *Bone.* 2018; 9: 1-10 doi:10.1016/j.bonr.2018.05.006.
19. Shi X, Li C. Drynaria total flavonoids decrease cathepsin K expression in ovariectomized rats. *Genet Mol Res.* 2014; 13(2): 4311-4319 doi: 10.4238/2014.June.9.17.
20. Ochi Y, Yamada H, Mori H. ONO-5334, a cathepsin K inhibitor, improves bone strength by preferentially increasing cortical bone mass in ovariectomized rats. 0542-x . *J. Bone Miner. Metab.* 2013; 13(6): 645–652 doi:10.1007/s00774-013-0542-x.
21. Yu N, Fathi A, Murphy C. Local co-delivery of rhBMP-2 and cathepsin K inhibitor L006235 in poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres. *J Biomed Mater Res Part B.* 2015 2015:00B:000–000.; 00(B): 0-8 Doi:10.1002/jbm.b.33481.
22. Suzuki N, Takimoto K, Kawashima N. Cathepsin K Inhibitor Regulates Inflammation and Bone Destruction in Experimentally Induced Rat Periapical Lesions. *J Endod7.* 2015; 41(9): 1474–1479 doi: 10.1016/j.joen.2015.04.013.
23. Yoshioka Y, Yamachika E, Nakanishi M. Cathepsin K inhibitor causes changes in crystallinity and crystal structure of newly-formed mandibular bone in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 56(8): 732-738 doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.08.003.
24. Araújo AA. Azilsartan Increases Levels of IL-10, Down-Regulates MMP-2, MMP-9, RANKL/RANK, Cathepsin K and Up-Regulates OPG in an Experimental Periodontitis Model. *PLoS ONE.* 2014; 9(5): e96750 doi:10.1371/journal.pone.0096750.
25. Hao L, Zhu G, Lu Y. Deficiency of cathepsin K prevents inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis and periodontitis and reveals its shared osteoimmune role. *FEBS Letters.* 2015; 589(12): 1331–1339. doi:10.1016/j.febslet.2015.04.008.
26. Zhang W, Dong Z, Li D, Li B, Liu Y. Cathepsin K deficiency promotes alveolar bone regeneration by promoting jaw bone marrow mesenchymal stem cells proliferation and differentiation via glycolysis pathway. . *Cell Prolif.* 2021; 54(7): e13058 doi: 10.1111/cpr.13058.
27. Ren Z, Machuca-Gayet I. Azanitrile Cathepsin K Inhibitors: Effects on Cell Toxicity, Osteoblast-Induced Mineralization and Osteoclast-Mediated Bone Resorption. *PLOS ONE.* 2015; 10(7): e0132513 doi: 10.1371/journal.pone.0132513.
28. Bullitt EE. Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *J Comp Neurol.* 1990; 296(4): 517-530.

29. Zhao Q, Wang X, Liu Y, He A, Jia R. NFATc1: Functions in osteoclasts. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010; 42(5): 576–579. doi:10.1016/j.biocel.2009.12.018.
30. Khosla S, Westendorf J, Oursler M. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest.* 2008; 118(2): 421–428.
31. Rogers A, Saleh G, Hannon R, Greenfield G, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4470–4475.
32. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends in Molecular Medicine.* 2006; 12(1): 17–25. doi:10.1016/j.molmed.2005.11.007.
33. Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthod Craniofac Res.* 2008; 11(3): 143–155. doi: 10.1111/j.1601-6343.2008.00423.x. PMID: 18713151.
34. Panwar P. A novel approach to inhibit bone resorption: exosite inhibitors against cathepsin K. *British Journal of Pharmacology.* 2015; 173(2): 396–410. doi:10.1111/bph.13383.
35. Hou W, Li W, Keyszer G, Weber E. Comparison of cathepsins K and S expression within the rheumatoid and osteoarthritic synovium. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(3): 663–674. doi: 10.1002/art.10114.
36. Cheng T, Murphy C, Cantrill L. Local delivery of recombinant human bone morphogenetic proteins and bisphosphonate via sucrose acetate isobutyrate can prevent femoral head collapse in Legg-Calve-Perthes disease: a pilot study in pigs. *International Orthopaedics.* 2014; 38(7): 1527–1533.
37. Ren X. Highly selective azadipeptide nitrile inhibitors for cathepsin K: design, synthesis and activity assays. *Org Biomol Chem.* 2013; 11: 1143–1148.
38. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res.* 1997; 12(6): 869–879.
39. Ventura-Orriols E, Biosca-Adzet C. Utilidad del propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) como marcador de remodelado óseo en el paciente sometido a trasplante renal. *Rev del Lab Clin.* 2009; 2(2): 80–86.
40. Garlet G. Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *J Dent Res.* 2010; 89(12): 1349–1363.
41. Guo Y, Li Y, Xue L, Severino R, Gao S, Niu J. Salvia miltiorrhiza: an ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs. *J Ethnopharmacol.* 2014; 155(3): 1401–1416.
42. Wang C, Stashenko P. The role of interleukin-1 alpha in the pathogenesis of periapical bone destruction in a rat model system. *Oral Microbiol Immunol.* 1993; 8(1): 50–56.