

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO



**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD**

MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

**REMODELADO ÓSEO CON MICROVIBRACIÓN Y ESTRÓGENO EN LA FUNCIÓN DE LA
APOPTOSIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

PRESENTA

ALUMNA: MAGALI GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

MATRICULA: 2211802552

COMITÉ TUTORAL

TUTORA: MSc. Rosina Eugenia Villanueva Arriaga

CO-TUTOR: Dr. Salvador García López

ASESORA: Dra. Elizabeth Hernández Pérez

ENERO, 2025

La Maestría en Ciencias Odontológicas de la
Universidad Autónoma Metropolitana está incluida en el
Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del
CONAHCYT y cuenta con el apoyo del mismo Consejo a través del
convenio PFP 006077.58



El Jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Unidad
Xochimilco aprobó la tesis que presentó

MAGALI GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

FECHA

30 de enero de 2025

HONORABLE JURADO DE EXAMEN

PRESIDENTE

MTRA. ROSINA EUGENIA VILLANUEVA ARRIAGA

SECRETARIO

DR. SALVADOR GARCÍA LÓPEZ

SINODALES

DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ PÉREZ

MTRA. LORENA LÓPEZ GONZÁLEZ

DRA. NELLY MARÍA MOLINA FRECHERO

Agradecimientos institucionales

Mi más sincero agradecimiento a mi tutora Dra. Rosina Eugenia Villanueva Arriaga, por su apoyo tanto personal como científico, el tiempo y dedicación brindada durante mis dos años de maestría, sin duda alguna es una persona que posee una gran calidad humana. Así mismo a la coordinadora de la Maestría en Ciencias Odontológicas la Dra. Nelly Molina Frechero por las facilidades durante la realización de este proyecto. Por último, al Dr. Salvador García López, que además de haber sido mi profesor durante la carrera universitaria, tuve la suerte de contar con su extraordinario asesoramiento e invaluable ayuda.

De igual forma a mi querida y alma mater Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco junto con el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) autorizando el proyecto con número CVU 1115642 por su valioso soporte en la realización de este trabajo.

Agradecimientos personales

Primero le agradezco a mi hijo Farid que es la luz de mi vida, gracias mi niño por tu comprensión, paciencia y amor durante este tiempo, tú eres el motivo por el que seguimos avanzando. A mis padres y hermanas que siguen apoyándome incondicionalmente para obtener este grado. Y finalmente a Dios que me sigue llenando de bendiciones y luz para seguir mis sueños.

Índice

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Abstract..... | 2 |
| 3. Introducción | 3 |
| 4. Marco Teórico..... | 4 |
| 4.1 Tejido Óseo | 4 |
| 4.2 Células Oseas | 5 |
| 4.3. Matriz Osea | 15 |
| 4.4. Remodelado óseo..... | 17 |
| 4.5. Factores que regulan la remodelación ósea..... | 19 |
| 4.6. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo | 26 |
| 4.7. El estudio de las vibraciones o microvibraciones..... | 27 |
| 4.8. Vibración Mecánica..... | 29 |
| 4.9. La Vibración Mecánica aplicada como focal y de cuerpo entero | 29 |
| 4.10. La vibración aplicada como terapia en el organismo | 31 |
| 4.11. Microvibración o vibracion en el tejido óseo | 34 |
| 4.12. Dispositivo Acceledent..... | 36 |
| 5. Justificación | 37 |
| 6. Planteamiento del problema | 38 |
| 7. Objetivos..... | 39 |
| 7.1 Objetivo General..... | 39 |
| 7.2 Objetivos Específicos..... | 39 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 8. Hipótesis | 39 |
| 9. Metodología | 39 |
| 9.1 Criterios de selección..... | 40 |
| 9.2 Bases de Datos | 41 |
| 9.3 Extracción de datos | 41 |
| 9.4. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo a sesgo de los artículos | 41 |
| 10. Resultados..... | 42 |
| 10.1. Evaluación de la calidad metodológica | 45 |
| 10.2. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios | 47 |
| 10.3.Síntesis de datos y Análisis Estadístico..... | 47 |
| 10.3. Características de la población estudiada | 48 |
| 10.4.Outcomes esperados..... | 50 |
| 11. Discusión | 60 |
| 12. Conclusiones | 65 |
| 13. Referencias..... | 66 |
| 14. Anexos..... | 72 |

Índice de Esquemas

| | |
|------------------------------------------------------------------|----|
| Esquema 1 Componentes que integran el tejido óseo..... | 6 |
| Esquema 2 Estrategia pico..... | 41 |
| Esquema 3 Criterios de selección..... | 41 |
| Esquema 4 Estrategia de búsqueda se la revisión sistemática..... | 42 |
| Esquema 5 Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios..... | 44 |

Índice de Ilustraciones

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ilustración 1. Vista esquemática de un osteoclasto reabsorbiendo hueso (MGR)..... | 10 |
| Ilustración 2. Mecanismo de organización de un osteoclasto reabsorbiendo en el esqueleto (MGR)..... | 11 |
| Ilustración 3. Activadores e inhibidores del osteoclasto(MGR)..... | 12 |
| Ilustración 4. Imagen histológica que muestra osteocitos..... | 13 |
| Ilustración 5. Células fusiformes que rodean la periferia del hueso..... | 14 |
| Ilustración 6. Etapas de la remodelación ósea..... | 20 |
| Ilustración 7. Sistema consistente en una masa constreñida a un resorte..... | 31 |
| Ilustración 8. Características básicas de la sinusoide..... | 31 |
| Ilustración 9. Efectos combinados de remodelado y remodelación..... | 33 |
| Ilustración 10. Interrelación entre ciclos de carga y adaptación ósea..... | 34 |
| Ilustración 11. Estructura jerárquica del hueso compacto..... | 35 |
| Ilustración 12. Estructura de tenseguridad jerárquica de un ligamento..... | 36 |
| Ilustración 13. Representación esquemática de la transmisión de estímulos mecánicos..... | 36 |
| Ilustración 14. Gráfica de semáforo de riesgo a sesgo de los artículos seleccionados..... | 48 |
| Ilustración 15. Promedio en porcentaje del riesgo a sesgo por categoría de los artículos seleccionados..... | 49 |

Índice de Tablas

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1 Componentes celulares del estroma medular y tejido óseo (MGR)..... | 7 |
| Tabla 2 Composición de la sustancia osteoide (MGR)..... | 16 |
| Tabla 3 Factores locales que regulan la remodelación ósea (MGR)..... | 25 |
| Tabla 4 Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (MGR)..... | 29 |
| Tabla 5 Resumen de los artículos incluidos..... | 45 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 6 Evaluación de validez mediante la escala jaded de los artículos seleccionados..... | 47 |
| Tabla 7 Características de la población..... | 50 |
| Tabla 8 Evaluación de los resultados con estimulación vibratoria..... | 51 |
| Tabla 9 Evaluación de los resultados con tratamiento de estrógeno..... | 53 |
| Tabla 10 Resultados con tratamiento de estimulación vibratoria o microvibración en la células apoptóticas, dmo y proteínas óseas..... | 55 |
| Tabla 11 Resultados con tratamiento de estrógeno en las células apoptóticas, dmo y proteínas óseas..... | 56 |

Índice de Gráficas

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfica 1 Resultados con estimulación vibratoria <i>in vitro</i> | 57 |
| Gráfica 2 Frecuencias de microvibración que aumentaron Dmo <i>in vivo</i> | 57 |
| Gráfica 3 Porcentaje de los resultados obtenidos con estimulación vibratoria de los artículos seleccionados..... | 58 |
| Gráfica 4 Tipo de ratones utilizados por los autores con estimulación vibratoria de los artículos seleccionados..... | 58 |
| Gráfica 5 Porcentaje de los resultados obtenidos con tratamiento de estrógeno In vivo de los artículos seleccionados..... | 59 |
| Gráfica 6 Resultados obtenidos con estrógeno y estimulación vibratoria In vivo de los artículos seleccionados..... | 60 |
| Gráfica 7 Tipo de ratones utilizados por los autores con tratamiento de estrógeno In vivo de los artículos seleccionados..... | 60 |

1. RESUMEN

Antecedentes: El tejido óseo es un tipo especializado de tejido conectivo en donde la mayor parte se encuentra mineralizada lo cual le brinda rigidez y dureza. Lleva a cabo un proceso de remodelación o recambio constante para poder renovarse y llevar a cabo sus funciones principales en respuesta a estímulos mecánicos o a las necesidades del organismo. La pérdida de hueso relacionada con la edad es un fenómeno generalizado que afecta a la totalidad del esqueleto, es por eso por lo que los trastornos musculoesqueléticos afectan a millones de personas en todo el mundo y se encuentran entre las causas más frecuentes de dolor crónico. Existen diversos tratamientos que estimulan el proceso de remodelación ósea, como la vibración mecánica que se ha propuesto como tratamiento no farmacológico al aumentar la densidad mineral ósea e inducir diferenciación celular; así como la administración de estrógeno el cual desempeña una función importante en el mantenimiento del tejido óseo al inhibir la reabsorción excesiva.

Metodología: El presente estudio realizó una revisión sistemática de la literatura para examinar los efectos de la microvibración y estrógeno en el remodelado óseo; se realizó la búsqueda en siete bases de datos, se incluyeron estudios clínicos controlados realizados en ratas o ratones en un periodo de publicación del 2004 hasta 2022. La calidad de la evidencia sintetizada se evaluó con la Escala de Jadad.

Resultados: en esta revisión sistemática se identificaron 15 artículos de los artículos de revisión como estudios primarios de un grupo inicial de 171 artículos que abordaban el tema, de los cuales 7 estudios emplearon microvibración (3 *in vitro*, 3 *in vivo* y 1 utilizó ambos) y 8 estudios *In vivo* administración estrógeno. La microvibración reportó cambios en la dimensión mineral ósea, apoptosis celular, así como en las proteínas óseas, aunque los resultados dependían totalmente del estímulo y con la administración de estrógeno se reportan cambios en la DMO, el hueso en especial el trabecular, el periostio, así como colágeno inmaduro que indica un recambio óseo.

Conclusión: dentro de las limitaciones de esta revisión sistemática la evidencia indica que la microvibración, así como la administración de estrógeno coadyuvan al mantenimiento del tejido óseo y se puedan emplear como tratamiento en el momento que exista un problema de pérdida ósea.

Palabras Clave: Estrógeno, Hueso, Remodelación ósea, Microvibración, Vibración

2. Abstract

Background: Bone tissue is a specialized type of connective tissue where most of it is mineralized, which gives it rigidity and hardness. It carries out a constant remodeling or replacement process in order to renew itself and carry out its main functions in response to mechanical stimuli or the needs of the organism. Age-related bone loss is a widespread phenomenon that affects the entire skeleton, which is why musculoskeletal disorders affect millions of people worldwide and are among the most common causes of chronic pain. There are various treatments that stimulate the bone remodeling process, such as mechanical vibration, which has been proposed as a non-pharmacological treatment by increasing bone mineral density and inducing cell differentiation; as well as the administration of estrogen which plays an important role in the maintenance of bone tissue by inhibiting excessive resorption.

Methodology: The present study conducted a systematic review of the literature to examine the effects of microvibration and estrogen on bone remodeling; Seven databases were searched, including controlled clinical studies conducted in rats or mice in a publication period from 2004 to 2022. The quality of the synthesized evidence was evaluated with the Jadad Scale.

Results: in this systematic review, 15 articles of the review articles were identified as primary studies of an initial group of 171 articles that addressed the subject, of which 7 studies used microvibration (3 *in vitro*, 3 *in vivo* and 1 used both) and 8 studies *in vivo* estrogen administration. The microvibration reported changes in bone mineral dimension (BMD), cell apoptosis as well as in bone proteins, although the results totally depended on the stimulus and with the administration of estrogen changes in BMD, especially trabecular bone, periosteum as well as immature collagen are reported. indicating a bone turnover.

Conclusion: Within the limitations of this systematic review, the evidence indicates that microvibration, as well as the administration of estrogen, contribute to the maintenance of bone tissue and can be used as a treatment when there is a bone loss problem.

Keywords: Estrogen, Bone, Bone remodeling, Microvibration, Vibration.

3. INTRODUCCIÓN

El tejido óseo histológicamente es un tipo especializado de tejido conectivo, lo integran células óseas, sustancia fundamental (MEC) la cual en su mayor parte ésta mineralizada lo cual le proporciona una de sus principales características que es la rigidez y dureza. ¹

El esqueleto desempeña diversas funciones como protección de órganos, soporte; también es un sitio de anclaje muscular tanto homeostática y locomotora, ya que es considerado como un órgano en el cual existe reserva de iones (calcio, fosforo) que son funcionales para el organismo. ²

El remodelado óseo es un proceso constante en el cual el hueso se renueva y recambia; esto le permite responder a las necesidades del organismo ya sean mecánicas o metabólicas. En este proceso se involucran osteoblastos, osteoclastos, osteocitos que en conjunto se denominan células osteoprogenitoras. ^{3 4}

El mecanismo de remodelación se puede llevar a cabo mediante un acoplamiento entre dos procesos, el de reabsorción ósea efectuado por los osteoclastos y el de formación de tejido óseo desarrollado por los osteoblastos; estos procesos deben estar en balance y son regulados por factores mecánicos, nutricionales, locales, genéticos vasculares y hormonales los cuales poseen relación entre sí. ⁵ Es importante mencionar que durante el remodelamiento esquelético no cambia la estructura ni en el volumen óseo y éste puede evaluarse mediante los marcadores bioquímicos. ⁶

La vibración mecánica es la forma más simple y pura de aplicación de la energía vibratoria en medicina física y rehabilitación. Después de las primeras observaciones de los efectos de las vibraciones, la investigación científica se ha dirigido a la identificación de los mecanismos moleculares que median la transducción de señales a nivel tisular. Aunque estos mecanismos aún no se comprenden completamente, y a pesar de los efectos adversos observados en sujetos expuestos inadecuadamente a fuentes vibratorias por diversas razones, durante el siglo pasado, el modo de aplicación de la vibración mecánica ha evolucionado gradualmente de todo el cuerpo a formas focales y mecano-acústicas, tanto como el campo de aplicación ha

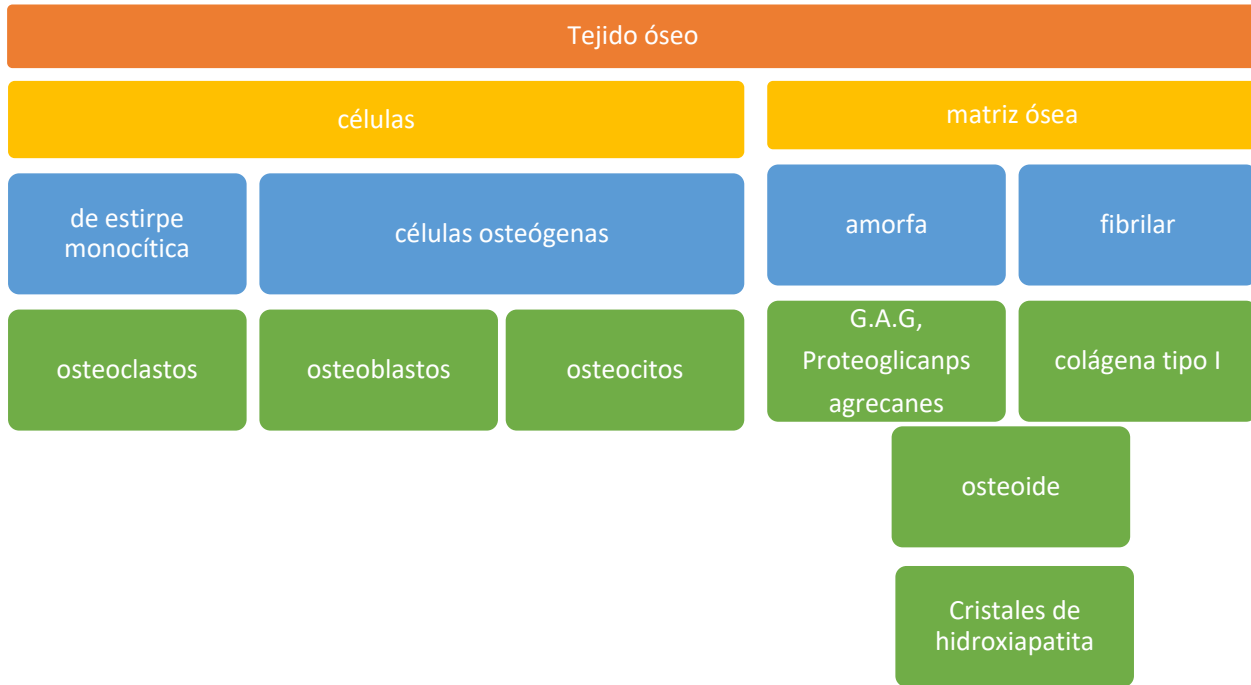
ido ampliándose paulatinamente desde las aplicaciones iniciales esqueléticas y musculares hasta las actuales afecciones motoras asociadas a las enfermedades neurológicas más comunes.

Se ha demostrado que la vibración de alta frecuencia de baja magnitud (LMHFV), una señal mecánica, puede mejorar la remodelación esquelética al disminuir la actividad osteoclástica⁷, aumenta la densidad mineral ósea en la cadera⁸ y la columna durante la pérdida ósea posmenopáusica.⁹¹⁰¹¹¹²

4. MARCO TEORICO

4.1. Tejido óseo

El tejido óseo, denominado comúnmente hueso, forma la base o sostén del sistema locomotor, el cual es el esqueleto del organismo. Los humanos podemos conservar nuestra forma y ser capaces de realizar diversas posturas debido a los huesos y la disposición dentro del mismo cuerpo.¹³ Los huesos ejecutan otros roles importantes, el albergar y proteger a otros órganos vitales y tejidos, como lo ejecuta resguardando y protegiendo al cerebro dentro de la cavidad craneana, también protege a la médula espinal por medio del agujero vertebral; de igual manera a los pulmones y corazón dentro de la cavidad torácica y finalmente dentro de los huesos se encuentra la médula hematopoyética o médula ósea. El tejido óseo también funciona como reservorio de sales de fósforo y calcio. También en los huesos se van a insertar músculos, ya sea directamente sobre su superficie o mediante de los tendones. Es importante también mencionar la acción de contracción y relajación que lleva a cabo la función de palanca la cual va a permitir el movimiento entre un grupo de huesos, realizando un movimiento que va a ser facilitado por las articulaciones que los mantiene unidos.¹⁴



Esquema 1. Diagrama de flujo de los componentes del tejido óseo.

El tejido óseo se describe como un tejido duro, que contiene una solidez rígida, integrado por una matriz ósea y células (Esquema 1) la cual es una sustancia intercelular calcificada, que va a estar conformada por diferentes componentes orgánicos (fibrilar, amorfo e inorgánicos: sales de fosforo y calcio).

4.2. Células Oseas

Una célula es una unidad básica de construcción de cualquier tejido u órgano. Las células óseas constituyen tejido óseo que están dispuestos a formar la estructura que vemos externamente. En el tejido óseo se van a encontrar diferentes tipos celulares (Tabla 1). Éstas se encuentran en dos lugares, en el estroma conjuntivo de la médula ósea (abundante de células mesenquimales pluripotenciales) o en el interior del propio tejido óseo. A partir de las publicaciones realizadas en 1976 por Friedenstein, se describe que estas células madre tienen la capacidad de originar a cinco distintas especies celulares que son: mioblastos, fibroblastos,

adipocitos, osteoblastos y condroblastos¹⁵, que se van a originar como respuesta a las señales moleculares que van a iniciar en la cascada de activación de algunos componentes celulares.

| TABLA 1. COMPONENTE CELULARES DEL ESTROMA MEDULAR Y TEJIDO ÓSEO | |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|
| ESTROMA MEDULAR | TEJIDO OSEO |
| Células madre hematopoyéticas | Osteoblastos |
| Células madre mesenquimales | Pre-osteoblastos |
| Adipocitos | Osteocitos |
| Macrófagos | Osteoclastos |
| Mastocitos | Pre- osteoclastos |
| Células endoteliales | Células linfoides |

Diferenciación en los osteoblastos

Genética y factores de crecimiento: va a estar regulada por distintos genes que integran los Hedgehog, la Ihh (Indianhedgehog) y Shh (Sonic hedgehog) son los que más se han estudiado. ¹⁶¹⁷

Otro es el factor de transcripción Runx2 o core-binding factor a-1 (Cbfa1)^{18, 19, 20, 21} y las proteínas BMPs o morfogenéticas óseas, que son los más fuertes reguladores para la diferenciación de los osteoblastos.

Marcadores de diferenciación: en el proceso de diferenciación las células en su membrana expresaran proteínas que funcionaran como marcadores. La primera muestra de la diferenciación de las células óseas es cuando se expresa Cbfa1 y que llega su máximo nivel cuando llegan a preosteoblastos.¹⁶ La osteopontina (OPN) y el colágeno tipo I, se van a expresar en los inicios de las células óseas. La proteína fosfatasa alcalina (ALP), que es de superficie, se ha descrito que tiene actividad regulando la migración, diferenciación y proliferación de las células osteoblásticas. También es importante mencionar que cuando se inicia la mineralización se expresan los marcadores como la osteocalcina (OCN) y sialoproteína ósea (BSP), que son marcadores del pre-osteoblasto al osteoblasto,

Las proteínas antes mencionadas son de utilidad ya que funcionan como marcadores osteogénicos en las etapas finales de la diferenciación osteoblástica.

Osteoblastos

Los osteoblastos se describen como células óseas mononucleares de forma cuboide. Los osteoblastos tienen una longitud de 15-30 μm . Estas células óseas forman una monocapa continua sobre la superficie del hueso. ²²

Origen

Es derivado de células mesenquimales indiferenciadas. Las células mesenquimales luego se diferencian en células osteoprogenitoras. Su estructura contiene mayores cantidades de retículo endoplásmico, aparato de Golgi y mitocondrias que otras células, permite la síntesis y secreción de matriz ósea.

Función: formar hueso produciendo una matriz no mineralizada

- fosfatasa alcalina
- colágeno tipo I
- osteonectina
- osteocalcina
 - estimulado por 1,25 dihidroxivitamina D
- regular la función de los osteoclastos

Señalización

Diferenciación osteoblástica

- BMP estimula las células mesenquimales para que se conviertan en células osteoprogenitoras
- factor de unión central alfa-1 (cbf alpha -1: RUNX2)
- La beta-catenina estable juega un papel importante en la inducción de células para formar osteoblastos con la formación de hueso intramembranoso resultante.

- El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) induce la diferenciación de osteoblastos
- El factor de crecimiento derivado de la insulina (IDGF) induce la diferenciación de los osteoblastos.

Producción de hueso de osteoblastos

- Receptor de PTH
- estimula la producción de fosfatasa alcalina y colágeno tipo I
- Receptor de 1,25 dihidroxivitamina D
- estimula la síntesis de la matriz y la fosfatasa alcalina
- producción de proteínas óseas específicas (osteocalcina)
- el estrógeno inhibe la resorción ósea y estimula la producción ósea al inhibir la adenilil ciclasa
- los glucocorticoides inhiben la producción de colágeno y matriz ósea
- las prostaglandinas estimulan la resorción ósea activando la adenilil ciclasa

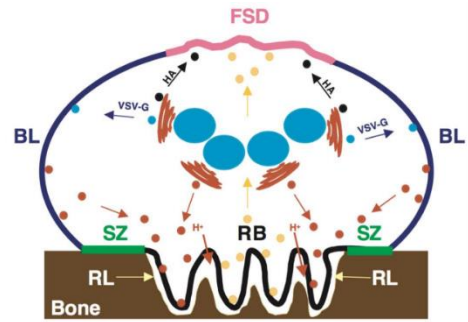
Señalización de osteoclastos

- La señalización interconectada permite el acoplamiento de la reabsorción y formación ósea.
- activación de osteoclastos
 - Los receptores de PTH en los osteoblastos se unen a la PTH que cuando conduce a la expresión de RANKL
 - RANKL se une al receptor RANK en los osteoclastos y la resorción ósea
- inhibición de osteoclastos
 - los osteoblastos pueden secretar OPG (osteoprotegerina)
 - OPG se une a RANKL en el osteoblasto, evitando la activación de RANK
 - inhibe la actividad de los osteoclastos

Regulación de las células hematopoyéticas y respuesta inmune

- ocurre a través de la vía Jagged1-Notch
 - La PTH induce a Jagged1 en los osteoblastos

- Jagged1 estimula los receptores Notch en la membrana de las células madre hematopoyéticas, lo que da como resultado la proliferación celular.



Localización

- células metabólicamente más activas en la superficie ósea
- células menos activas en el hueso más central

Ilustración 1. Vista esquemática de un osteoclasto reabsorbiendo hueso.

Activado por la interrupción de los osteoblastos más periféricos

Osteoclastos

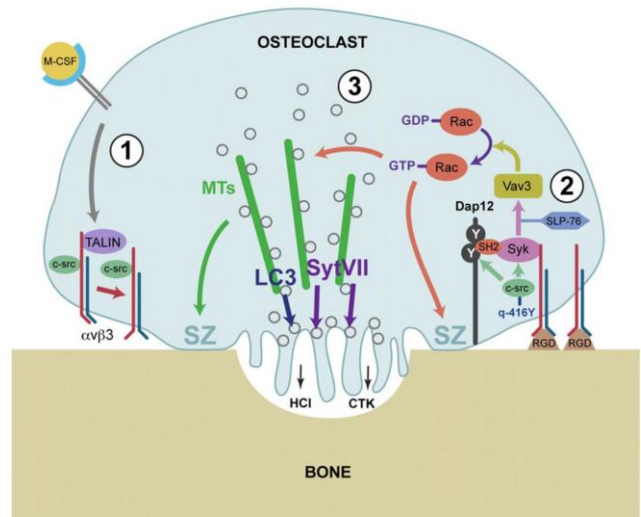
Los osteoclastos son una célula ósea gigante multinuclear, muy grande unida a la superficie ósea. Tiene 15-20 núcleos y puede medir varios cientos de micrómetros de ancho. (9)

Función: reabsorber hueso

- los osteoblastos regulan la reabsorción ósea de los osteoclastos.
- pasos en el ciclo de reabsorción
 - migración al sitio de reabsorción
 - unión ósea
 - polarización (formación de dominios de membrana)

- disolución de hidroxapatita
- degradación de la matriz orgánica
- eliminación de productos de degradación de lagunas de reabsorción
- apoptosis de los osteoclastos o retorno a la etapa de no reabsorción.

Ilustración 2. Mecanismo de organización de un osteoclasto reabsorbiendo en el esqueleto.



Origen

Se originan a partir de células hematopoyéticas mieloides de linaje celular de monocitos / macrófagos. Los progenitores de monocitos se fusionan para formar células multinucleares maduras.

Biología celular

Su anatomía celular se define como células gigantes multinucleadas

Fisiología celular

- la reabsorción ósea ocurre en el borde ondulado
 - Lagunas de Howship son un sitio de reabsorción ósea donde el borde ondulado se encuentra con la superficie del hueso
 - fosfato ácido resistente al tartrato: secretado por los osteoclastos para reducir el pH (utilizando anhidrasa carbónica) y aumenta la solubilidad de los cristales de hidroxapatita. La deficiencia de anhidrasa carbónica previene la resorción ósea
 - digestión proteolítica: la matriz orgánica se elimina mediante digestión proteolítica. La catepsina K es una de las principales enzimas proteolíticas que descompone la matriz orgánica en el borde ondulado
 - mecanismo de bisfosfonatos: evita que los osteoclastos formen bordes ondulados y produzcan hidrolasas ácidas

Biología Molecular

- unión osteoclasto-hueso
 - el osteoclasto se adhiere a la matriz ósea en la zona de sellado
 - adherirse a las superficies óseas a través de integrinas en la superficie de los osteoclastos

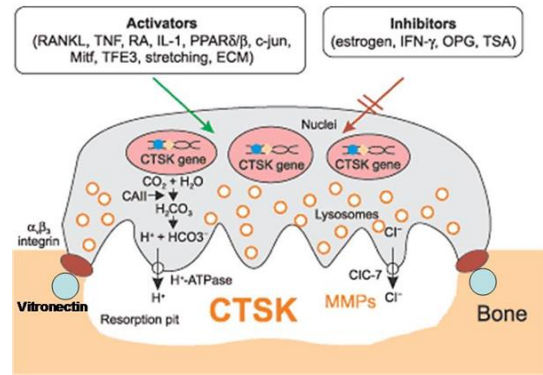


Ilustración 3. Activadores e inhibidores del osteoclasto.

- las integrinas incluyen $\alpha V\beta 3$, $\alpha V\beta 5$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha V\beta 1$
- $\alpha V\beta 3$ (en los osteoclastos) es un receptor de la vitronectina (en la superficie del hueso)
- La secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) de proteínas óseas extracelulares permite la unión directa a las integrinas. Los anticuerpos contra $\alpha V\beta 3$ y RGD inhiben la resorción ósea

Polarización de osteoclastos

- contienen dominios de membrana especializados
 - borde con volantes (RB)
 - dominio secretor funcional (FSD)
 - membrana basolateral (BL)

Degradación de la matriz ósea mineralizada

Los Cristales de hidroxapatita son disueltos por HCl secretado a través del borde ondulado en la laguna de reabsorción (RL). RL es un espacio extracelular entre RB y la matriz ósea, sellado de ECF por zona de sellado, utiliza bombas de protones que consumen ATP en RB y en vacuolas intracelulares. H^+ proviene de la anhidrasa carbónica II. RB tiene una gran cantidad de canales de cloruro (mantiene la electroneutralidad).

Degradación orgánica de la matriz ósea

- cisteína proteinasas lisosomales

- metaloproteinasas de matriz (MMP), especialmente MMP-9
- catepsina K, mutación en el gen de la catepsina K conduce a picondisostosis

Eliminación de productos de degradación

- por transcitosis a FSD, donde se secretan en ECF
- La fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) se localiza en vesículas transcitóticas, genera especies reactivas de O^2 que destruyen el colágeno.

Señalización osteoclasto-osteoblastos

Los osteoblastos regulan positiva y negativamente la actividad de los osteoclastos. La activación de osteoclastos se da por RANKL (ligando NF-kB); expresado por osteoblastos y células tumorales para activar osteoclastos, y por la IL-1 que se encuentra adyacente a implantes articulares totales sueltos y se sabe que activa los osteoclastos La inhibición de osteoclastos se da por la calcitonina e IL-10.¹

Osteocitos

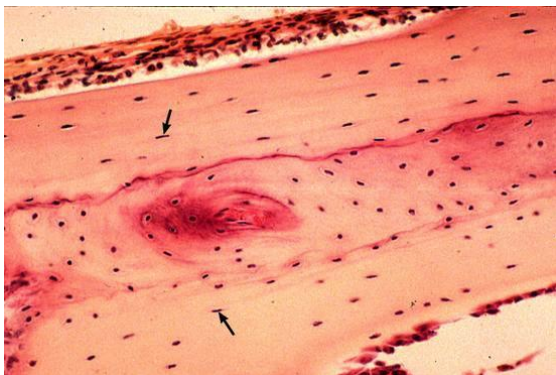


Ilustración 4. Imagen histológica que muestra osteocitos como lo indican las flechas

Su origen, son antiguos osteoblastos atrapados en la matriz que produjeron, representan el 90% de las células del esqueleto maduro.

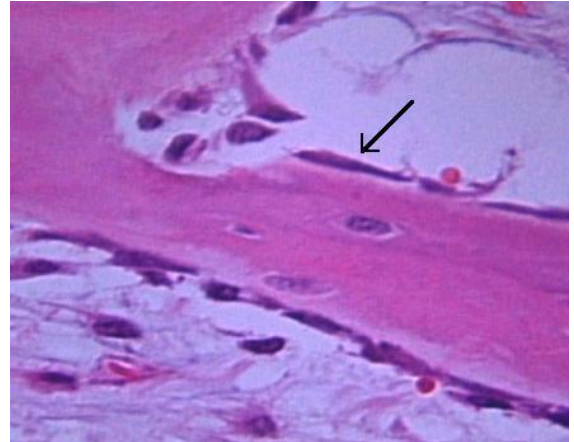
Estructura

Tienen una alta proporción de núcleo a citoplasma, tienen procesos celulares largos que se comunican con otras células a través de canículos en el hueso. Su función es mantener la matriz ósea y

celular, es importante en la regulación de las concentraciones de calcio y fósforo en los huesos. No expresan fosfatasa alcalina.

Señalización

- estimulado por calcitonina
- inhibido por PTH
- comunicarse con los osteocitos adyacentes a través de uniones gap en canalículos



Células osteoprogenitoras

Se originan a partir de células madre mesenquimales y el medio ambiente determinará su función.

Ilustración 5. La flecha indica las células fusiformes que rodean la periferia del hueso. Estas células osteoprogenitoras pueden diferenciarse en osteoblastos cuando se activan.

Función

Se convierten en osteoblastos bajo tensión baja y alta tensión de oxígeno. Pueden convertirse en cartílago bajo tensión intermedia y baja tensión de oxígeno. También pueden convertirse en tejido fibroso sometido a una gran tensión.

Perciben tensión mecánica en el hueso y pueden secretar factores de crecimiento para activar las células del revestimiento o estimular los osteoblastos. Se cree que los osteocitos dirigen la remodelación ósea para adaptarse a la tensión mecánica y reparar el daño por fatiga.

Células osteoprogenitoras

Son células que van a ser alargadas con un citoplasma poco realzado, que van provienen de las células mesenquimáticas primitivas y van a formar una población de células madre que van a poseer la capacidad de dividirse y dar origen a células que se van a poder diferenciar a osteoblastos.

Revestimiento de células

Estas células óseas son antiguos osteoblastos que se han vuelto planos y con forma de panqueque y recubren toda la superficie del hueso. Son responsables de la liberación inmediata de calcio del hueso si el calcio en sangre es demasiado bajo. También protegen el hueso de las sustancias químicas de la sangre que disuelven los cristales (como el pirofosfato). También tienen receptores de hormonas y factores que inician la remodelación ósea.

Otras células óseas

Las células reticulares que se encuentran dentro del estroma en forma de malla de la médula ósea y poseen capacidades tanto osteogénicas como hematopoyéticas.

Interacción de las células óseas en la dinámica ósea

El hueso actúa para sostener los tejidos, las vísceras y el sistema nervioso. También actúa como palanca para las acciones musculares. El hueso es tejido vivo y, para evitar la fatiga, los huesos experimentan una reabsorción continua realizada por los osteoclastos y la formación por los osteoblastos. Los dos procesos están en continuo equilibrio para mantener el hueso constante.

En los niños, la formación de hueso es más que la reabsorción para lograr el crecimiento. En la vejez y en algunas enfermedades de los huesos que provocan más reabsorción que formación, se produce osteoporosis.

No está claro cómo estas células óseas interactúan entre sí, pero se muestra que los osteoblastos maduros y los osteoclastos naturales tienen una comunicación dinámica para lograr la homeostasis de los tejidos óseos.

4.3. Matriz ósea

La sustancia osteoide o matriz orgánica va a representar 1/3 del peso óseo. Constituida por proteínas, de la cual la principal con un 90% es el colágeno (Tabla 2). La matriz es primordial en el sistema óseo, lo cual se evidencia cuando se presenta una enfermedad de la misma, un ejemplo es la osteogénesis imperfecta. En la actualidad a la matriz extracelular, se le considera algo más que una fuente de almacenaje; porque desempeña como almacén de proteínas que van a participar regulando la diferenciación de las células, en su función e integridad.²³

| TABLA 2. COMPOSICION DE LA SUSTANCIA OSTEOIDE | |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Colágeno | XII. I, V ,III, |
| Proteoglicanos | Biglicano, Condroitin sulfato, Hialuronano, Decorina |
| Proteínas c/ácido γ-carboxi-glutámico | Proteína de la matriz con ácido γ -carboxi-glutámico, Osteocalcina |
| Glicoproteínas | Fosfatasa alcalina, Proteínas con RGD (Trombospondina, Vitronectina, Sialoproteinas óseas, Osteopontina, Fibronectina), Osteonectina. |
| Proteínas del plasma | a2-SH-glicoproteína, Albúmina |
| Factores de crecimiento | PDGF (platelet derived growth factor), TGF-B (transforming growth factor-beta), IGF-I y II (insulin growth factor I, II) |

Colágeno: constituye el 90% de la sustancia osteoide, en su mayoría el tipo I representando un 95% y tipo V (<5%). También presenta en pequeñas cantidades colágeno tipo III, que se relaciona con las fibras de Sharpey; y el tipo XII que es formado solamente cuando se encuentra en situaciones de estrés mecánico. Dentro de la molécula de colágeno se encuentra la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD), la cual va a ser reconocida por integrinas de superficie de las células óseas.²⁴ Otra característica que podemos encontrar son los aminoácidos hidroxilisina e hidroxiprolina (marcador específico de fenotipos de colágeno), cuando se encuentra en la excreción urinaria va a estar relacionado directamente con la reabsorción ósea.²⁵

Proteínas no colágenas:

- a) **Proteoglicanos:** van a constituir el 10% de las proteínas no colágenas. Se describen como moléculas de gran tamaño. Dentro de la sustancia osteoide vamos a encontrar cuatro tipos de proteoglicanos: Hialuronano y Condroitín-sulfato (molécula grande), que estas van a intervenir en las primeras etapas de la morfogénesis ósea; Biglicano y Decorina (molécula más pequeña), las cuales solo van a aparecer en las etapas posteriores de la formación ósea.

- b) **Proteínas c/ ácido γ -carboxi-glutámico:** La osteocalcina (OCN) y la proteína de la matriz con ácido γ -carboxiglutámico. Es un aminoácido que va a llevar la función de ligar el calcio y que además necesita de vitamina K para llevar a cabo su síntesis. Es sintetizada por osteoblastos y plaquetas, que son dependientes de las vitaminas D y K. Van a representar el 15% de las proteínas no colágenas y además contiene tres restos de ácido γ -carboxiglutámico. Es considerado como un marcador bioquímico de la osteogénesis ya que está relacionado con la actividad y el número de los osteoblastos.

- a) **Glicoproteínas:** dentro de este grupo tenemos a la Osteonectina, que posee una gran afinidad por el colágeno tipo I, por el calcio y por la hidroxapatita, va a representar el 25% de las proteínas no colágenas; al parecer interviene en la regulación de la adhesión celular entre la matriz y las células, para el hueso es indispensable para la mineralización normal. La fosfatasa alcalina La fosfatasa alcalina es una enzima la cual libera fosfato inorgánico a partir de ésteres fosfóricos, que van a ser necesarios para la mineralización, es considerada como un gran marcador de la actividad de los osteoblastos. Las proteínas con el tripéptido RGD (Arg-Gly-Asp) también son llamadas SIBLINGS (Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoprotein), dentro de estas son básicamente cinco: sialoproteínas óseas, osteopontina, trombospondina, fibronectina y vitronectina. Son fundamentales en los procesos de regeneración y remodelado óseo. También van a actuar como receptores en la superficie de las células óseas lo cual va a permitir la adhesión de las células a la matriz extracelular y a su vez activando señales.

Proteínas procedentes del plasma: este tipo de proteínas se van a encontrar en mayor proporción en la matriz orgánica ósea que en el plasma. Se describe que la albúmina y la α_2 -SH-glicoproteína, están relacionadas con la incorporación de calcio a la matriz osteoide.

Factores de Crecimiento: se describen como polipéptidos sintetizados dentro del hueso o provenientes de diferentes lugares (hígado, plaquetas, etc.), éstas van a intervenir en la diferenciación, el crecimiento y la proliferación de las células ya sea de forma autocrina o paracrina.²⁶

Fase mineral

El componente mineral del hueso representa el 65% del total del peso óseo. Lo constituye el calcio, fosfato y carbonato, que van a estar representadas en proporciones 10:6:1; se van a encontrar en forma de pequeños cristales de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), también se encuentra en una proporción menor el magnesio, sodio, potasio, manganeso y flúor. Se ha descrito que el plasma se va a encontrar con una saturación de calcio y fósforo en lo que respecta a la hidroxiapatita, por lo cual deben existir sustancias que puedan inhibir la mineralización. Existen proteínas que poseen la capacidad adhesiva la cual favorece la mineralización, mientras que se encuentran otras que la inhiben como son el pirofosfato, magnesio, ATP y los proteoglicanos.

4.4. Remodelado óseo

La regeneración tisular es la reacción que se da de la restitución y la integridad del tejido tras haberse ejercido un trauma, que, a diferencia del proceso de reparación, en el cual el tejido es cicatricial, que va a poseer singularidades diferentes. En ese aspecto es importante mencionar que el hueso posee la cualidad de ser el único tejido del organismo, excepto el embrionario, que tiene la capacidad de poder restituirse totalmente tras tener una lesión.²⁷ Al iniciar la regeneración ósea se va a originar una respuesta en la que van a estar implicados los vasos sanguíneos, las células y la matriz extracelular. Con los estudios publicados por

Trueta (1966)²⁸ se comenzó a conocer la importancia que tienen los vasos sanguíneos en el proceso de la osteogénesis. Cuando se ejerce una lesión o trauma, se origina una respuesta de carácter inflamatorio y un hematoma inicial, que va a contener fibrina, plaquetas y hematíes. Las células que se generaron en el coágulo van a liberar interleucinas y factores de crecimiento, las cuales dan inicio a la llegada de linfocitos, macrófagos, antecesoros de osteoclastos y células mesenquimales pluripotenciales; lo cual originan señales moleculares que van a causar la diferenciación para células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, originando nuevo tejido fibrovascular que va a sustituir al coágulo que se creó inicialmente. Todo lo anterior está administrado por una secuencia de correlaciones entre citosinas, hormonas y factores de crecimiento. Es indispensable el aporte vascular, la síntesis proteica y la mineralización en todo este proceso

El proceso de remodelación ósea se puede dividir en las siguientes etapas (Fig. 7):²⁹

- 1) Fase quiescente o reposo: en esta etapa los factores que originan el remodelado aún no son identificados.
- 2) Fase de activación: lo primero que se da es la activación en la superficie ósea que es una reacción previa a la reabsorción, se da a través de la retracción de osteoblastos maduros que son elongados y se encuentran en la superficie endóstica y la deglución de la membrana endóstica que se da por la labor de las colagenasas. Al momento que se encuentra expuesta la superficie mineralizada es cuando se origina la adherencia de los osteoclastos móviles procedentes de los vasos más cercanos.
- 3) Fase de reabsorción: esta etapa empieza cuando los osteoclastos inician a diluir la matriz mineralizada y al mismo tiempo deshacen la matriz osteoide. El proceso es finalizado por macrófagos, lo cual permite la liberación de factores de crecimiento que contenía la matriz, principalmente IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II), PDGF y TGF- β (factor transformante del crecimiento β).
- 4) Fase de formación: al mismo tiempo en los sitios reabsorbidos se origina el fenómeno de reunión de los preosteoblastos captados por factores de crecimiento liberados desde la matriz que actúan como quimiotácticos y también van a estimular su proliferación.³⁰

Los preosteoblastos van a sintetizar una sustancia cementante donde se va a fijar el nuevo tejido y van a expresar proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), conscientes de la diferenciación. Al cabo de unos días, los osteoblastos que ya están diferenciados van a tener la función de sintetizar la sustancia osteoide que ocupara el lugar de las zonas perforadas.

- 5) Fase de mineralización: cuando ya han pasado 30 días de que se realizó el depósito osteoide es cuando comienza la mineralización, que termina en un tiempo de 130 días en el hueso cortical y 90 días en el hueso trabecular.

Y aquí es donde se comienza de nuevo la fase quiescente o de descanso.

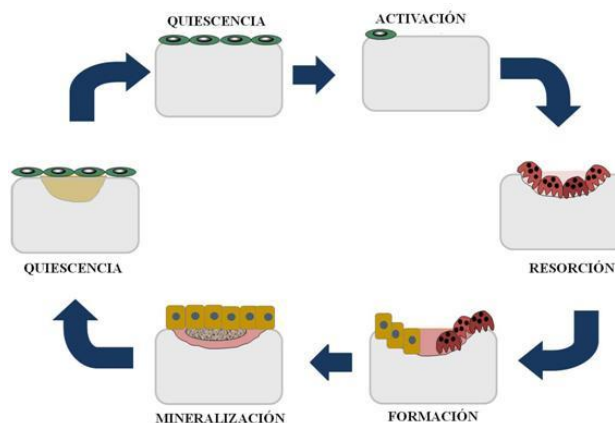


Ilustración 6. Etapas de remodelación ósea.

4.5 Factores que regulan la remodelación ósea

En los procesos de reabsorción y formación ósea debe existir un balance en el que intervienen una serie de factores, comunicados entre sí, como son los factores locales, hormonales, nutricionales, vasculares, mecánicos y genéticos.

Factores genéticos

Son factores muy importantes de la cúspide de masa ósea, pues el 60 y 80% viene decretado genéticamente³¹. La masa ósea es transmitida de padres a hijos, por lo cual la tendencia a padecer osteoporosis es más frecuente en hijas de madres que han padecido esta enfermedad.

Factores mecánicos

La actividad física es un factor muy importante para un correcto desarrollo del hueso. Se ha descrito que la acción del músculo transmite al hueso una tensión que será reconocida por una

red de osteocitos contenida dentro del fluido óseo. Los osteocitos elaboran mediadores como IGF-I, óxido nítrico y prostaglandinas, las cuales van a estimular su actividad y también la de los osteoblastos, que producirá un aumento de la formación ósea. Por otra parte, cuando existe una falta de actividad muscular, el reposo o la ligereza ejercen un efecto tóxico sobre el hueso, que tendrá como consecuencia el aceleramiento de la reabsorción.³²

Factores vasculonerviosos

Como ya se ha mencionado anteriormente, a partir de los trabajos publicados por Trueta²⁸, la vascularización se considera indispensable para un correcto desarrollo óseo, que permite el aporte adecuado de células sanguíneas, factores de crecimiento, oxígeno, hormonas, minerales, glucosa y iones. La vascularización conforma la primera etapa para la osificación, en donde los vasos sanguíneos penetran el cartílago y luego se producirá la reabsorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos, derivados de los vasos más cercanos. La regeneración vascular es la primera etapa en la restauración de fracturas o de la regeneración ósea, ya que el oxígeno es primordial para la producción de la restitución e integridad y no se genere tejido fibroso. En 1952 fue Ham quien constató este evento cuando observó que los osteocitos al estar lejos de un capilar se mueren, lo máximo de distancia que pueden estar es de 0.1 mm³³.

Es necesario para una normal fisiología ósea que tenga la adecuada inervación. Esta inervación es por el sistema nervioso autónomo y por las fibras nerviosas sensoriales. Pueden encontrarse fibras autónomas en diferentes lugares como son el hueso cortical, el endostio y el periostio, que van a estar relacionadas a vasos sanguíneos de conductos de Volkmann, también se encuentran neuropéptidos al igual que sus receptores en el hueso. Algunos ejemplos muy importantes sobre la inervación en la fisiología ósea, es la osteopenia y la fragilidad ósea, que se presentan en pacientes con problemas neuronales, también se encuentra una menor densidad mineral ósea en mandíbulas sin inervación nerviosa.

Factores nutricionales

Este factor puede modificarse, ya que es necesario poco calcio para aprobar la mineralización, la mayoría de los autores han reportado la cantidad de 1.200 mg. diarios hasta los 25 años; posteriormente y hasta los 45 debe ser mínimo 1 gramo y después de la menopausia como mínimo 1.500 mg al día. Es importante mencionar que existen hábitos tóxicos como es el

exceso de sal, el alcohol, la cafeína y el tabaco, que componen factores de riesgo para que aparezca la osteopenia.

Factores hormonales

Un desarrollo normal del esqueleto se basa en las correctas condiciones sobre el funcionamiento del sistema endocrino, principalmente de la hormona somatotropa (GH) y las hormonas calcitrópicas que están compuestas por la parathormona, calcitonina y metabolitos de la vitamina D. Las hormonas funcionan como mensajeros que van a actuar a distancia del lugar donde se producen (efecto endocrino), también ajustan la síntesis y la acción de los factores locales, que van a intervenir con el metabolismo celular (efectos autocrino y paracrino). Las hormonas principales que intervienen en la fisiología ósea se mencionan a continuación:

a) Hormonas tiroideas: tienen dos acciones contrarias, sobre el tejido óseo. Primero inducen síntesis de la matriz osteoide (osteoblastos) así como su mineralización, que va a favorecer la síntesis de IGF-I. Y, en segundo lugar, estimula también la reabsorción cuando aumenta el número y la función de los osteoclastos.³⁴

b) PTH (parathormona): controla la homeostasis del calcio por medio de la acción directa sobre el hueso y el riñón, y de forma indirecta en el intestino. Su producción se da en las glándulas paratiroideas, se le denomina hormona hipercalcemiente por excelencia, ya que favorece la reabsorción. En los últimos años se ha registrado que desempeña también un papel estimulador en la formación ósea, ya que sintetiza IGF-I y TGF- β . Este doble efecto se puede entender porque la PTH cuando se administra continuamente estimula la reabsorción ósea por medio de la síntesis de un factor que favorece la osteoclastogénesis (RANKL) por parte de los osteoblastos, mientras que si su administración se da de forma intermitente estimularía la formación de hueso, que está asociado a un aumento de los factores de crecimiento que ya se hizo mención anteriormente y a una disminución de la muerte celular programada (apoptosis) de los osteoblastos.³⁵

c) Calcitonina: su producción se da en las células C o parafoliculares del tiroides, tiene un efecto inhibitor en la reabsorción ósea; ya que reduce el número y la actividad de

los osteoclastos. Aunque, esta acción se da de forma transitoria porque los osteoclastos se tornan "impermeables" a la calcitonina al cabo de pocos días.³⁶

d) Calcitriol o 1,25(OH)₂ vitamina D₃: es una hormona esteroidea que va a facilitar la absorción intestinal del calcio y el fosfato y, por consiguiente, a la mineralización ósea. Es indispensable para un normal crecimiento del esqueleto. Se ha descrito por varios autores que su producción se da por células linfocíticas o monocíticas del hueso, desempeñando la regulación en la diferenciación de los osteoclastos.

e) Andrógenos: actúa favoreciendo el crecimiento del hueso, estimulando los receptores de los osteoblastos. Una deficiencia androgénica está relacionada a una menor densidad ósea. Cuando se administra testosterona en jóvenes antes del cierre epifisario genera un incremento en la masa ósea.

f) Estrógenos: es fundamental para que se pueda dar el cierre de los cartílagos de conjunción y desempeña un papel primordial en el desarrollo esquelético en la adolescencia. Estos también tienen un doble efecto en el metabolismo del hueso; ya que favorecen la formación ósea ya que aumenta el número y función de los osteoblastos y, por otra parte, disminuyen la reabsorción. Los receptores de estrógenos se ha mencionado que los poseen los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. En los últimos años de investigación han verificado que los estrógenos tienen la capacidad de aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), que es una proteína producida por los osteoblastos la cual tiene la función de inhibir la reabsorción³⁷, por lo que desempeña un rol elemental en la regulación de la osteoclastogénesis. Es por esto por lo que cuando se presenta una deficiencia de estrógenos durante la menopausia ejerce un factor perjudicial importante en la pérdida ósea que se asocia a la osteoporosis.

g) Progesterona: favorece el crecimiento del hueso a través de los osteoblastos, ya que tienen receptores para la hormona de forma directa y también pueden hacerlo de forma indirecta cuando compiten por los receptores osteoblásticos de los glucocorticoides.

h) Insulina: provoca la síntesis de la matriz de manera directa e indirectamente por medio del aumento de la síntesis hepática de IGF-I (factor de crecimiento análogo a la insulina-I).

i) Glucocorticoides: si se encuentran en dosis elevadas ejerce un efecto adverso sobre el hueso, inhibiendo algunos factores críticos para la osteoblastogénesis como la síntesis de IGF-I por los osteoblastos y extirpa de forma directa BMP-2 y Cbfa1.³⁸ En los últimos años se ha comprobado que beneficia la diferenciación de los osteoblastos cuando se administra a dosis fisiológicas.³⁹

j) Hormona de crecimiento (GH): Actúa sobre los osteoblastos que estimula su actividad, produciendo un aumento en la síntesis de fosfatasa alcalina, osteocalcina y colágeno. También induce elevación en la síntesis de IGF-I y II por medio de los osteoblastos de una forma indirecta. Lo mencionado anteriormente ayuda a la proliferación y diferenciación de los osteoblastos lo cual producirá un aumento en su número y función.

La GH se ha considerado como una causa en el crecimiento local, ya que puede sintetizarse en casi todas las células del organismo, incluidos los osteoblastos.⁴⁰

Factores locales

Dentro de esta categoría sobresalen las citoquinas, los factores de crecimiento y también se han integrado recientemente las proteínas de la matriz ósea, porque actúa como modulador de la acción de los demás factores locales (tabla 1). Es importante mencionar que las células que se encuentran en el tejido óseo tienen un rol significativo, ya que indican la producción de óxido nítrico, factores de crecimiento, citocinas y prostaglandinas.

Factores de crecimiento

Estos polipéptidos se producen en las propias células óseas o en tejidos extra-óseos, que van a ejercer como moduladores de las diferentes funciones que llevan a cabo las células, esencialmente en la proliferación, diferenciación y crecimiento celular (Tabla 3).

TABLA 3. DESCRIPCION DE LOS FACTORES LOCALES QUE REGULAN LA REMODELACION ÓSEA

| Factor | Tipo de estimulación | | |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | Inducen formación | Inducen reabsorción | Reprime la reabsorción |
| Factores de crecimiento | BMP-2 BMP-4 BMP-6 BMP-7 IGF-I IGF-II TGF-B FGF PDGF VEGF | TNF EGF PDGF FGF M-CSF GM-CSF | |
| Citocinas | | IL-1 IL-6 IL-8 IL-11 PGE2 PGE1 PGG2 PGI2 PGH2 | IFN- γ IL-4 |

BMP-2 (Proteína morfogenética ósea-2), BMP-4 (Proteína morfogenética ósea-4), BMP-6 (Proteína morfogenética ósea-6), BMP-7 (Proteína morfogenética ósea-7), IGF-I (Factor análogo a la insulina I), IGF-II (Factor análogo a la insulina II), TGF-B (Factor transformante del crecimiento B), FGF (Factor de crecimiento fibroblástico), PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas), VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial), TNF (Factor de necrosis tumoral), EGF (Factor de crecimiento epidérmico), PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas), FGF (Factor de crecimiento fibroblástico), M-CSF (Factor estimulante de colonias de macrófagos), GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), IL-1 (Interleuquina-1), IL-6 (Interleuquina-6), IL-8 (Interleuquina-8), IL-11 (Interleuquina-11), PGE2 (Prostaglandina E-2), PGE1 (Prostaglandina E-1), PGG2 (Prostaglandina G-2), PGI2 (Prostaglandina I-2), PGH2 (Prostaglandina H-2, IFN- γ (Interferón γ), IL-4 (Interleuquina-4)

- *IGF-I y II (Factor análogo a la insulina I y II)*: Son polipéptidos que se sintetizan en el hígado y también en los osteoblastos. Los podemos encontrar en elevadas concentraciones dentro la matriz osteoide⁴¹. Actúan incrementando la función y el número de los osteoblastos, lo cual ayuda con la síntesis de colágeno. Moderan la relación del osteoblasto-osteoclasto y también van a actuar de manera activa en la remodelación ósea.⁴² El IGF-II es el factor más rico en la matriz ósea.⁴³
- TGF- β funciona como un gran estimulador en el proceso de formación ósea, ya que promueve la diferenciación de los osteoblastos al igual que la síntesis de la matriz osteoide, también actúa reprimiendo la síntesis de proteasas, principalmente a la metaloproteasa de la matriz (MMP). Por lo tanto, reprime la reabsorción, ya que provoca una disminución en la diferenciación y formación de las células osteoclasticas, así como en las acciones que llevan a cabo los osteoclastos maduros y promueven su apoptosis.
44
- *BMPs (Proteínas morfogenéticas óseas)*: estas proteínas se anexan en la familia de los TGF- β . Se integran por 15 proteínas que van a poseer la capacidad de conseguir la transformación del tejido conjuntivo en tejido óseo, es por esto por lo que son consideradas proteínas osteoinductivas. De igual forma van a tener la capacidad de inducir diferenciación en las células pluripotenciales en otras líneas de células (hueso, cartílago y tejido adiposo). Colaboran en la formación del tejido óseo y del cartílago, además de que son numerosas en el tejido óseo. Son conocidos como factores más fuertes de la diferenciación de los osteoblastos.⁴⁵ Canalis et al⁴⁶ piensan que inhiben la función y diferenciación de los osteoclastos ya que estimulan la osteogénesis. ⁴⁷

Proteínas de la matriz

En los últimos estudios se ha descrito que estas proteínas van a ejercer la función como moduladores en los factores de crecimiento.²³ Se encuentran en concentraciones muy altas, por lo que podrían tener un rol más significativo que en la regulación de las diferentes funciones celulares. ⁴⁸ Participan regulando la diferenciación de las células dentro de la matriz.

Citocinas

Polipéptidos que son sintetizados en los linfocitos y monocitos tomando un rol significativo en las diferentes funciones celulares, tales como en, la inflamación, la respuesta inmunológica y la hematopoyesis, representando un efecto paracrino y autocrino. Describiremos las más importante en el tejido óseo:

- *IL-1*: induce la reabsorción que llevan a cabo los osteoclastos al aumentar la proliferación y diferenciación de los pre-osteoclastos, también actúa inhibiendo la muerte programada (apoptosis) en las células osteoclásticas.⁴⁹ Son tres las que tiene relación directa con lo anterior descrito que son: IL-1 α , IL-1 β y la antagonista del receptor de IL-1 (también puede inhibir el efecto de las otras dos). Por lo cual su papel sobre la reabsorción en el tejido óseo es directa e indirecta, mediante la síntesis de las prostaglandinas.

- *IL-6*: induce la reabsorción del hueso y se le ha involucrado en el desarrollo de la enfermedad de Paget.⁵⁰ Esta interleucina se va a producir como respuesta a la PTH, IL-1 y 1,25(OH)2D3. Al parecer tiene un rol significativo en las primeras etapas de la formación del hueso.

- *IL-11*: es de los hallazgos más recientes, su producción se da en la médula ósea y provoca la diferenciación y formación de los osteoclastos.

Prostaglandinas (PG): promueven la reabsorción del tejido óseo, especialmente con la PGE2, al igual que en la PGE1, PGG2, PGI2 y PGH2; de forma in vitro.⁵¹ Se ha descrito que actúan en la destrucción del tejido óseo en la enfermedad periodontal, esto de una forma *in vivo*.⁵²

4.6 Marcadores bioquímicos del metabolismo del hueso

Estos marcadores nos ayudan a poder evaluar las condiciones de la remodelación ósea, ya que se pueden medir mediante análisis clínicos. Existen marcadores que inducen la formación del hueso como son el procolágeno tipo I (PICP), la osteocalcina y la fosfatasa alcalina; dentro de los marcadores de la resorción ósea tenemos la fosfatasa ácida resistente a tartrato y la hidroxiprolinuria. Se usan principalmente 11 marcadores bioquímicos para medir

la formación y reabsorción del tejido óseo, de las cuales 9 son proteínas de la matriz extracelular.²³ Los marcadores de la formación ósea son derivados de los osteoblastos que se encuentran en diferentes las diferentes etapas de diferenciación (Tabla 4).⁵³

4.7. El estudio de las vibraciones o micro vibraciones

La materia se compone de partículas, firmemente ensambladas, como en los sólidos, o enrarecidas, como en los gases. Cuando una fuerza actúa sobre una partícula ésta se mueve determinando diferentes fenómenos físicos dependiendo de las diferentes características de esa partícula y las que la rodean. Este modelo representa la acción de un pulso mecánico, de un solo golpe y el sistema puede gestionar la energía suministrada amortiguando y distribuyéndolo. Cada sistema tiene un comportamiento específico, dependiendo principalmente de la frecuencia de la fuerza de tensión. La vibración de un sistema físico puede propagar el movimiento a través de una onda vibratoria, que es generada por la aplicación de fuerzas externas que generan tensión interna, tensión y reacción, una perturbación que viaja a través de un medio de un lugar a otro como una ola. Cuando la vibración es forzada por un sistema mecánico, se puede aplicar el estímulo para generar un tipo diferente de vibración. Para generar vibración es necesario aplicar una fuerza externa: sin embargo, la respuesta de un sistema mecánico a una fuerza externa puede variar no solo dependiendo de la naturaleza del estímulo, sino también de acuerdo con la composición del sistema mismo.⁵⁴

TABLA 4. MARCADORES BIOQUIMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO

| | FORMACIÓN | REABSORCIÓN |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PLASMA | <p>Osteocalcina: propia del tejido óseo y la dentina que ya se encuentran mineralizados. Se sintetiza en los osteoblastos y cuando se libera la podemos encontrar circulando en pequeñas concentraciones. Es totalmente dependiente de la vitamina K y D. Si se encuentra elevada, indica una elevación remodelado óseo.</p> <p>Propéptido carboxiterminal de procolágeno 1: ligera sensibilidad. Al liberarse su proporción es de 1 a 1,</p> <p>Fosfatasa Alcalina: ligera sensibilidad y especificidad en la osteoporosis.</p> <p>Calcio/ creatinina.</p> | <p>Fosfatasa ácida tartrato resistente: ligera especificidad</p> <p>Telopéptico carboxiterminal del procolágeno 1</p> |
| ORINA | | <p>Calcio</p> <p>Hidroxirolina: ligera sensibilidad. Es un gran indicador de la reabsorción ósea exagerada (enfermedad de Paget).</p> <p>Hidroxisilina: es mejor indicador que el anterior.</p> <p>Piridolinas: es el marcador más favorable en la reabsorción. Tiene una proporción de 3 a 1 de piridolinas respecto a deoxipiridinolinas, es liberado por la orina de forma libre en un 40% y está unido a proteínas plasmáticas en un 60%. Es el marcador más sensible. Es característico en el remodelado óseo, tiene relación con la perdida de la masa ósea en la osteoporosis.</p> <p>Telopéptico aminoterminal del procolágeno 1</p> |

4.8. Vibración mecánica

Una vibración mecánica es un movimiento periódico de ida y vuelta de las partículas de un cuerpo o medio anelástico (es decir, con masa y volumen). El fenómeno ocurre cuando el sistema físico se desplaza de su condición de equilibrio y responde a la estimulación con un movimiento interno que tiende a restablecer el equilibrio. La vibración de un sistema físico puede propagar el movimiento a través de ondas vibratorias, que se generan mediante la aplicación de fuerzas externas que generan tensión interna, deformación y reacción, una perturbación que viaja a través de un medio de un lugar a otro como una ola.⁵⁵

Las vibraciones se pueden dividir en dos categorías principales: libres y forzadas. Las vibraciones libres ocurren cuando el sistema es perturbado transitoriamente por una fuerza externa (como un impulso) y luego se le permite moverse sin restricciones. Un ejemplo clásico es el sistema masa-resorte. Las vibraciones forzadas ocurren si un sistema es impulsado continuamente por una fuerza externa. Considerando el ejemplo anterior, si la fuerza aplicada a la masa es una función del tiempo, la oscilación resultante del sistema será dependiente de esta fuerza y de las características geométricas del sistema masa-resorte. La señal forzada puede ser generada por algún tipo de fuentes, como generadores de ondas acústicas, generadores láser y vibradores mecánicos.

4.9. La Vibración Mecánica Aplicada como focal y de Cuerpo Entero

Para describir las condiciones que permiten el mantenimiento del sistema musculoesquelético, se formuló una teoría del estímulo del estrés cotidiano, que describe la intensidad de un estrés mecánico en términos de estimulación del estrés diario. Según esta teoría, si un estímulo estresante para el sistema es mayor que un estímulo umbral, el balance homeostático será positivo (y orientado hacia el anabolismo), mientras que, si el estímulo es menor que el estímulo umbral, el balance homeostático será negativo (y orientada hacia el catabolismo). Cuando las cargas diarias a soportar se reducen drásticamente (como ocurre en el desuso por parálisis o inmovilización, enfermedades crónico-degenerativas, o en caso de reducción de la gravedad), se produce la degradación de la estructura proteica que forma el

componente contráctil del músculo y cambios en la microarquitectura del hueso, con un tono muscular y masa ósea reducidos.

Un tipo de estrés mecánico está representado por estimulación vibratoria. Desde un punto de vista puramente mecánico, la vibración es la oscilación mecánica de alguna medida o cuerpo móvil alrededor de un punto de equilibrio; siendo la oscilación el movimiento que realiza para volver a la posición inicial. En un modelo mecánico constituido por un cuerpo de masa m , unido a un resorte cuya constante elástica se denota por k , y puesto en oscilación, la masa m se mueve con regularidad con respecto a la posición de referencia. Además, el movimiento puede reproducirse de forma idéntica a intervalos regulares de tiempo, teniendo el llamado “carácter periódico” (Fig. 7).

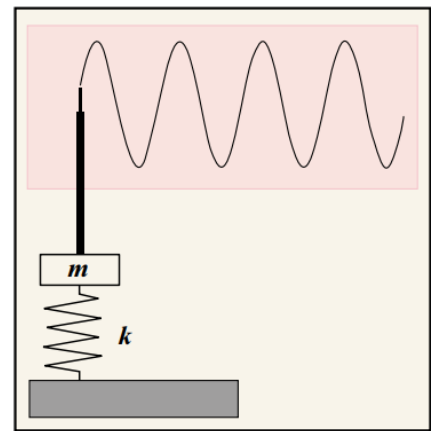


Ilustración 7. En un sistema consistente en una masa constreñida a un resorte y puesta en oscilación producirá un movimiento suave de naturaleza periódica.

La función periódica más simple es el movimiento armónico simple o natural, cuya tendencia en función del tiempo está representada por una senoide o senoidal con amplitud y período constantes. En una oscilación periódica, la amplitud o magnitud es la extensión máxima del movimiento (desplazamiento de la onda de pico a pico, medido en milímetros), mientras que el período es la duración de tiempo entre dos pasos consecutivos del cuerpo móvil en el punto de equilibrio. (un ciclo) y es el recíproco de la frecuencia, es decir, el número de ciclos por unidad de tiempo; así, el período y la frecuencia están relacionados a través de la siguiente relación:

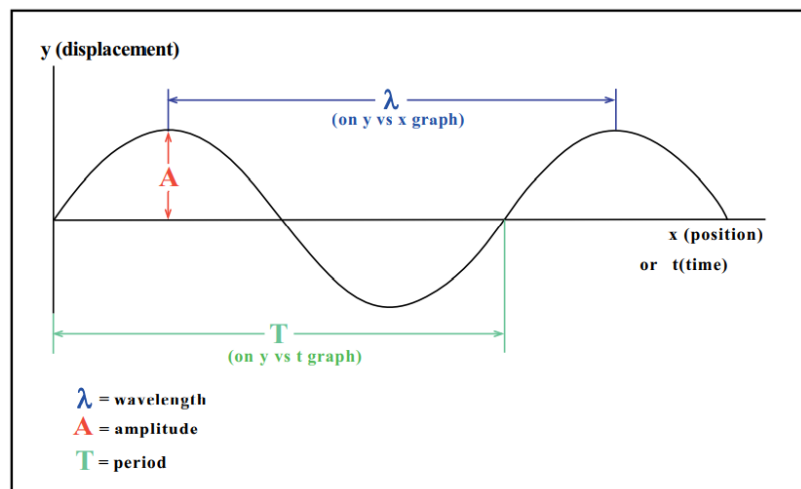


Ilustración 8. Características básicas de la senoide o senoidal.

Donde f es la frecuencia (expresada en Hertz, Hz) y T es el período (generalmente medido en segundos). La frecuencia también tiene una relación inversa con la longitud de onda, es decir,

el período espacial de la onda (generalmente determinado considerando la distancia entre dos crestas, valles o cruces por cero consecutivos):

Donde f es la frecuencia, v es la velocidad de propagación y λ (lambda) es la longitud de onda (Fig. 8).

Distribución anatómica de mecanorreceptores

La percepción vibratoria constituye un tipo de sensibilidad mecánica y, por lo tanto, involucra estructuras receptoras sensibles a la presión o distorsión mecánica, es decir, los mecanorreceptores.⁵⁶ Los mecanorreceptores se encuentran en varios tipos de tejidos, como piel, músculos, tendones, ligamentos, cápsulas articulares, periostio, vasos sanguíneos.

4.10. La vibración aplicada como terapia en el organismo

Se ha propuesto que las vibraciones pudieran usarse como ayuda para la rehabilitación y el entrenamiento. En la década de 1880, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot, al observar que los pacientes que padecían la enfermedad de Parkinson experimentaban una reducción de su temblor de reposo y un mejor sueño después de un viaje en vagón de tren o después de montar a caballo, diseñó una silla vibratoria (fauteuil trépidant) que simulaba las sacudidas rítmicas de un carro y donde replicó la experiencia de sentar al paciente durante sesiones diarias de 30 minutos.^{57,58} Su estudiante y colega junior Georges Gilles de la Tourette amplió estas observaciones y diseñó un casco que hacía vibrar la cabeza bajo la premisa de que el cerebro respondía directamente a las pulsaciones, reportando eficacia en «inválidos neurasténicos» y migraña.

Aunque después de la muerte de Charcot la terapia vibratoria no fue ampliamente seguida, sus ideas fueron desarrolladas por diferentes terapeutas y los aparatos vibratorios resurgieron en la medicina del siglo XXI: desde 1890 hasta 1910, G. Taylor y JH. Kellogg en EE. UU. y G. Zander en Suecia adaptaron los protocolos de Charcot produciendo diferentes tipos de terapia de vibración para brazos y espalda. La primera aplicación de la técnica de vibración de cuerpo completo (WBV) se remonta a 1949, cuando Whedon et al. reportaron los efectos positivos logrados a través de la aplicación de vibraciones generadas por una cama oscilante sobre alteraciones metabólicas y fisiológicas de pacientes postrados en yeso.⁵⁹ En esta dirección, en experimentos realizados en modelos animales, la estimulación vibratoria a alta frecuencia parecía ser capaz de estimular mucho la osteogénesis,^{60,61,62,63} mientras que estudios en humanos indican que mejora la densidad mineral ósea, la fuerza muscular y la propiocepción, especialmente en personas con osteoporosis o con discapacidad motora por enfermedades neuromusculares de diversas etiologías^{64,65,66,67,68}. El efecto de los ejercicios de vibración en el tejido óseo se da directamente a través de la microdeformación de la matriz del tejido y las células (en particular, los osteocitos) y las células del revestimiento óseo parecen estar ubicados en el hueso para actuar como sensores de las tensiones locales.^{69,70,71,72,73}

Independientemente de los mecanismos reales, y de acuerdo con la ley de Wolff y la teoría del estímulo de estrés cotidiano, para describir las condiciones mecánicas que permiten el mantenimiento de la masa ósea, Harold M. Frost planteó la hipótesis de un "mecanostato", que describe ventanas de usos mecánicos que deben considerarse fisiológicos o no, cada uno separado por un mínimo esfuerzo efectivo (MES): cuando las señales mecánicas locales no

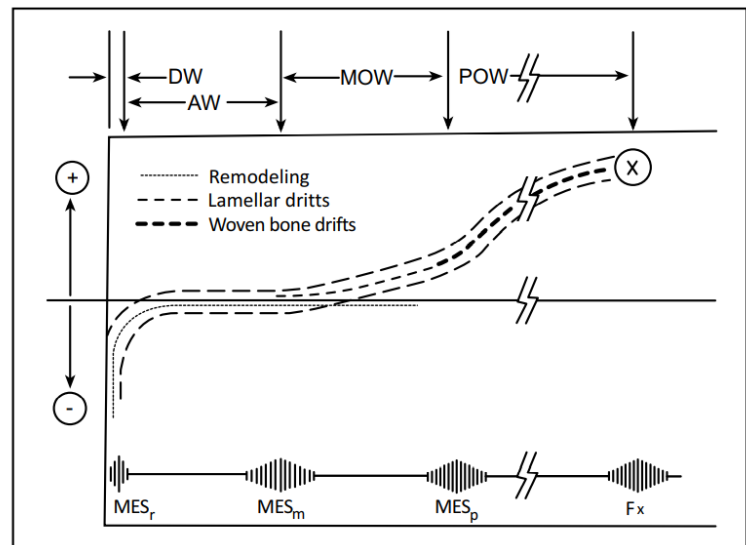


Ilustración 12. Efectos combinados de modelado y remodelación en la resistencia ósea que soporta carga. DW, ventana en desuso; AW, ventana adaptada; MOW, ventana de sobrecarga leve; POW, ventana de sobrecarga patológica; MESr, deformación mínima efectiva de remodelación; MESm, modelización de la deformación mínima efectiva; MESp, cepa efectiva mínima patológica; Fx, tensión de fractura. Para más detalles, consulte: Frost HM. Tensión y otras influencias mecánicas sobre la resistencia y el mantenimiento de los huesos. *Curr Opin Orthop* 1997; 8: 60-70.

alcanzan el límite inferior del MES fisiológico, el tejido óseo será reabsorbido (hasta que los esfuerzos locales aumenten); por otro lado, cuando las señales mecánicas locales exceden el límite superior del MES fisiológico, el hueso sufrirá un modelado creciente hasta la fractura (Fig. 9).^{74,75,76,77}

De acuerdo con la teoría del mecanostato, el efecto de las tensiones mecánicas sobre el hueso depende de la amplitud y duración de la carga aplicada. Las cargas de menor amplitud

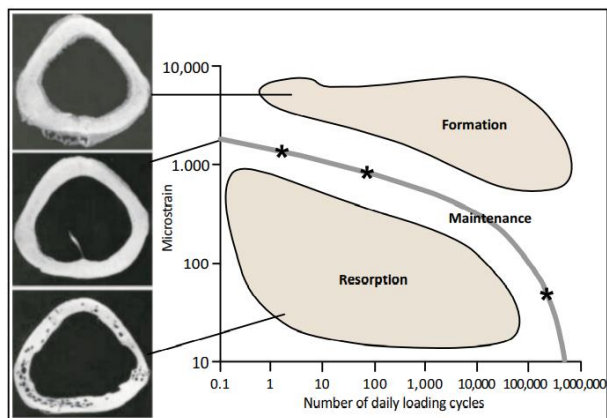


Ilustración 10. Interrelación entre ciclos de carga y adaptación ósea. Redibujado de: Qin YX, Rubin CT, McLeod KJ. Dependencia no lineal de la intensidad de carga y el número de ciclos en el mantenimiento de la masa y la morfología ósea. J Ortop Res 1998; 16: 482-9.

aplicadas durante más tiempo tienen el mismo efecto anabólico que las cargas de corta duración y gran amplitud (Fig. 10).^{78,79,80,81} Por ejemplo, Rubin y Lanyon demostraron que una tensión aplicada de 2050 microesfuerzos (1 microesfuerzo equivale a 1 micrómetro de deformación por metro de longitud) aplicada durante 4 ciclos por día producía el mismo efecto de mantenimiento de la masa ósea en las extremidades inmovilizadas que con una tensión aplicada de 1000 microesfuerzos durante 100 ciclos por día.⁸² Por lo tanto, se supone que el

hueso responde a la contracción y relajación muscular cíclica inducida por el TVR generado por la estimulación de vías neuronales mono y polisinápticas.⁸³

Además de la amplitud y la duración, los factores críticos para la respuesta del sistema esquelético a la terapia de vibración son la dirección (vertical o lateral) y la frecuencia de la vibración y la posición del cuerpo en la plataforma.^{84,85,86}

Los dispositivos comercializados actualmente que transmiten vibración a todo el cuerpo utilizan dos tipos diferentes de placas vibratorias: en un tipo, la placa oscila uniformemente hacia arriba y hacia abajo con solo una traslación vertical; en el otro tipo, la placa oscila con desplazamientos verticales recíprocos en el lado izquierdo y derecho de un fulcro. Los dispositivos de ejercicio WBV actualmente disponibles emiten vibraciones en un rango de frecuencias de 15 a 60 Hz y desplazamientos de <1 mm a 10 mm; la aceleración entregada puede alcanzar los 15 g. Teniendo en cuenta las numerosas combinaciones de amplitudes y

frecuencias posibles con la tecnología actual, está claro que existen varios protocolos WBV que podrían usarse en humanos.⁸⁷

Se recomiendan, además, ciclos de corta duración (2-20 minutos), entrelazados con periodos de descanso de duración variable.⁸⁸

4.11. Microvibración o vibración en el tejido óseo

La variedad de componentes estructurales que constituyen el sistema musculoesquelético posee un amplio espectro de propiedades mecánicas sin utilizar muchos tipos de materiales. Esto es posible debido a una organización jerárquica de los tejidos en varias escalas de longitud, de modo que los elementos de construcción más pequeños muestran una arquitectura especializada.^{89,90}

La existencia de redes discretas dentro de los huesos, cartílagos, tendones, ligamentos y músculos maximiza su eficiencia estructural (p. ej., relación fuerza/masa) tanto como la amortiguación del estrés, ya que el mismo estrés será distribuido y resistido por muchos elementos más pequeños en lugar de un continuo único.⁹¹

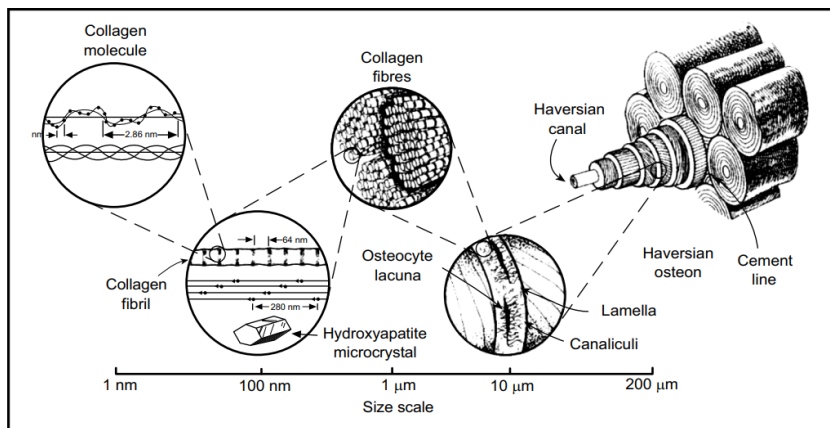


Ilustración 11. Estructura jerárquica del hueso compacto humano. De: Lakes R. *Materiales con jerarquía estructural*. *Naturaleza* 1993; 361: 511-5

Incluso en la escala de tamaño más pequeña (el nivel molecular), la organización arquitectónica contribuye significativamente a la resistencia mecánica del tejido biológico.

En el hueso, el componente mineral que contiene cristales de hidroxiapatita es responsable de la rigidez a la compresión, mientras que las fibrillas de colágeno aumentan la resistencia a la tracción⁸⁹ (Fig. 11).

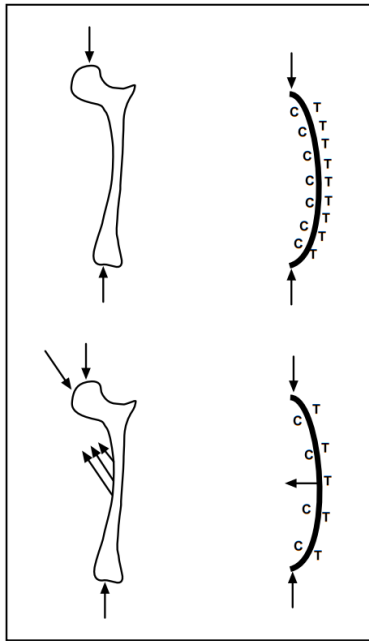


Ilustración 12. Estructura de tensesguridad jerárquica de un ligamento de una articulación articular. Las fuerzas externas que actúan sobre el ligamento se indican como de compresión (C) o de tracción (T).

La acción del estrés en el hueso está influenciada por la forma del propio hueso, sus condiciones de carga y la tensión ejercida por los músculos y tendones circundantes. Es posible que los fibroblastos contráctiles también pretensen la red de colágeno durante el proceso de desarrollo y remodelación del tejido, antes de que la matriz extracelular circundante se mineralice (Fig. 12).⁹¹

Por lo tanto, las fuerzas mecánicas, aplicadas a todo el cuerpo (por ejemplo, la gravedad) o a una parte del cuerpo (por ejemplo, el estiramiento o la compresión), se transmiten a través de elementos estructurales que resultan físicamente interconectados, induciendo una respuesta que depende del nivel de tensión previa al estrés y, lo que es más importante, se orchestra a nivel celular y molecular.^{92, 93, 94, 95}

Esto ocurre porque las células expresan en su superficie receptores transmembrana específicos (como las integrinas) capaces de reconocer y responder a estímulos mecánicos, transmitiéndolos desde la matriz extracelular a la red de filamentos del citoesqueleto (Fig. 13).

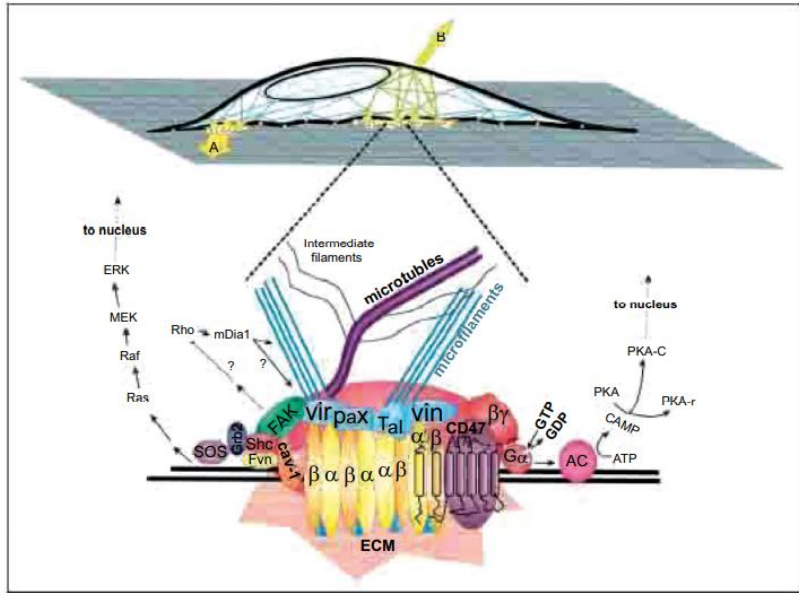


Ilustración 13. Representación esquemática de la transmisión de estímulos mecánicos desde la membrana basal (A) o la matriz extracelular (B) hasta el andamiaje del citoesqueleto, a través de la agrupación de receptores de integrina diméricos (α , β) y el reclutamiento inducido de proteínas de adhesión focal (como la vinculina). [Vin], Paxillin [Pax], Talin [Tal], y ejemplos de cascada de señalización.

El equilibrio entre las fuerzas internas y externas resulta fundamental para el control de la forma, la migración, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y, finalmente, la supervivencia o la muerte celular.⁹⁶

4.12. Dispositivo Acceledent

Se introdujo en Houston en el 2009 el cual tuvo la aprobación de la FDA (Agencia Reguladora de Medicamentos). Se ha reportado que este dispositivo puede acelerar hasta un 50% el tratamiento de ortodoncia emplea un sistema de fuerzas de 25gr en forma de microvibraciones cíclicas pulsátiles de baja intensidad con una frecuencia de 30Hz. Para su funcionamiento el tiempo mínimo es de 20 minutos al día.

La aplicación de estas vibraciones, junto con las fuerzas del tratamiento ortodóntico va a producir un incremento en el flujo de la sangre, en específico en el contorno de los dientes, lo cual provoca un aumento en el metabolismo óseo y, como consecuencia, la velocidad en el movimiento dentario.

También se ha demostrado que con este dispositivo provoca una reducción del dolor provocado por el tratamiento de ortodoncia convencional; pero para ser efectivo es necesario que sea utilizado el dispositivo antes de que se manifieste, ya que el efecto de las micro pulsaciones sería muy bajo en caso contrario.⁹⁷

5. Justificación

El control estricto de la remodelación ósea es fundamental para mantener la homeostasis ósea en respuesta a las demandas estructurales y metabólicas. La remodelación ósea está controlada estrictamente a través de una compleja red de comunicación celular con señales entre las células del linaje de osteoblastos y osteoclastos.⁹⁸

Estas dos células tienen factores que se relacionan entre sí, como son locales, mecánicos, hormonales, genéticos, nutricionales y vasculares. Es de suma importancia mencionar que cuando se da este proceso no se producen ningún cambio en la estructura del tejido óseo y en su volumen. Si en algún determinado momento se produce una alteración en el proceso, que sea dado por algunos factores, inducirá a que se puedan presentar enfermedades tales como la osteopetrosis, osteoporosis, enfermedad ósea adinámica y osteoesclerosis, etc.⁹⁹

Los estímulos mecánicos como la estimulación por micro vibraciones aumentan la densidad mineral ósea, por lo cual se ha propuesto como un amplio tratamiento no farmacológico.¹⁰⁰

El estrógeno desempeña una función importante en el mantenimiento del tejido óseo al inhibir la reabsorción excesiva, ya que añadido a las células aumenta la supervivencia de los osteoblastos.

La apoptosis de las células óseas propone un nuevo binomio: proliferación celular-apoptosis, al concepto de remodelado óseo; ya que es el balance entre proliferación celular y apoptosis lo que determina la prevalencia de osteoblastos y osteoclastos.

En odontología el remodelado óseo está involucrado en distintas patologías como resorciones, reabsorciones, movilidad dental, osteonecrosis y fracturas óseas: así como en amplios tratamientos. Dentro de las especialidades como ortodoncia, periodoncia, implantología y cirugía bucal; por ejemplo, se ha descrito que la microvibración acelera el movimiento dentario en el tratamiento ortodóntico; por lo cual el éxito de los tratamientos depende en cierta forma de un correcto proceso en la remodelación ósea.¹⁰¹

Por lo cual es importante evaluar si los estímulos mecánicos, como la estimulación por microvibraciones (LMHFV) aumenta la densidad mineral ósea, ya que se ha propuesto como un amplio tratamiento no farmacológico.

6. Planteamiento del problema

El sistema musculoesquelético es una máquina biológica compleja diseñada para el movimiento y la locomoción. Este sistema está estructurado de tal forma que responde con modificaciones tanto en el metabolismo como en la estructura a las necesidades funcionales del organismo y a los estreses transmitidos desde el medio ambiente, según el principio de la llamada “ley de Wolff”, por la cual «la forma sigue a la función». ¹⁰²

Es muy importante tener una apropiada salud ósea porque de esto depende para que el esqueleto pueda desempeñar con sus funciones, en específico con su trabajo mecánico, como lo es ser el soporte del cuerpo; su papel de protección de órganos internos que delimita y su papel metabólico como provisión de Calcio.¹⁰³

El hueso se ha considerado como un tejido activo ya que continuamente se va a estar remodelando, ya sea como consecuencia al estrés mecánico que puede ser la actividad muscular y física, y a los cambios hormonales que se ejerzan como la aglomeración de citocinas, Ca^{++} , vitamina D, hormonas y fosfatos.¹⁰⁴ El 80% de la masa ósea ya viene definido genéticamente y el 20% restante depende totalmente de los hábitos adquiridos a lo largo de la vida. La pérdida de hueso relacionada con la edad es un fenómeno generalizado que afecta a la totalidad del esqueleto. ¹⁰⁵

Existe evidencia en la cual se ha demostrado que se encuentra una aceleración en la pérdida de la masa ósea en mujeres mayores de los 50 años en los cinco años iniciales diagnosticada la menopausia y que va a mantenerse de forma elevada en mujeres que padezcan osteoporosis; por lo cual se tiene la cifra aproximada de que 14 millones de mujeres pasados los 50 años padecen osteopenia y más de 5 millones sufren osteoporosis. Por lo mencionado anteriormente las enfermedades musculoesqueléticas afectan a millones de personas en todo el mundo y está posicionada en las causas más común de discapacidad y dolor crónico. ¹⁰⁶

En cuanto al área odontológica, como bien sabemos el proceso de remodelación ósea está implicado en diversos tratamientos, por lo cual es importante conocer los efectos que se pueden inducir mediante la microvibración y la administración de estrógenos.

7. Objetivos

7.1 Objetivo General

Realizar una revisión sistemática de artículos sobre los efectos de la microvibración y estrógeno en función de la apoptosis en el remodelado óseo.

7.2 Objetivos Específicos

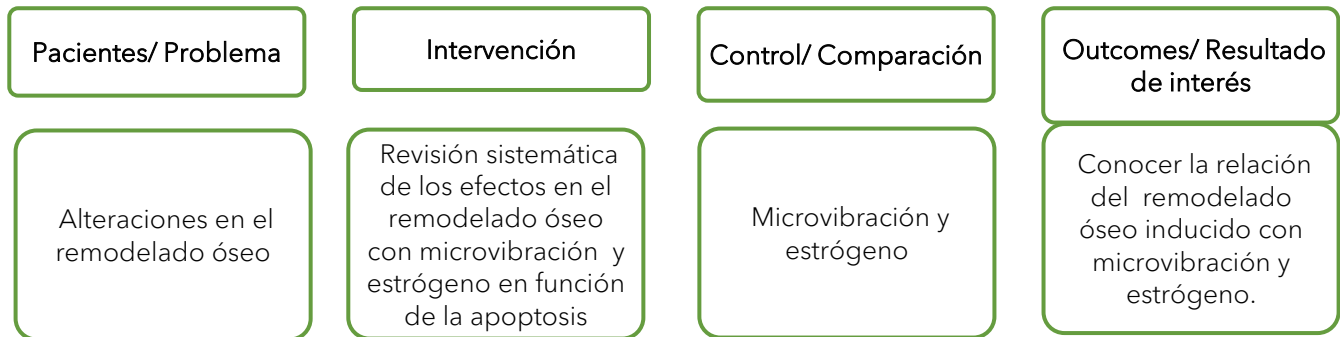
1. Realizar recopilación de artículos y captura de la información de los efectos de la microvibración y el estrógeno en el remodelado óseo.
2. Conocer si la microvibración y el estrógeno provocan cambios en el tejido óseo.
3. Conocer si la microvibración y el tratamiento con estrógeno inducen apoptosis celular.

8. Hipótesis

La microvibración y el estrógeno presentan beneficios en el proceso de remodelado óseo.

9. Metodología

Se realizó una revisión sistemática, usando artículos científicos de investigación siguiendo los criterios PRISMA 2020¹¹⁹; el protocolo de búsqueda se centró en la pregunta de investigación realizada acorde a la metodología PICO¹⁰⁷. Para la formulación de la pregunta se usa la metodología PICO, cuyo nombre viene del inglés Patient, Intervention, Comparison, Outcome, como se observa a continuación:



Esquema 2. Estrategia PICO para la elaboración de la pregunta de investigación

9.1. Criterios de selección

Se realizó una revisión sistemática con base a los criterios PRISMA 2020. Para la búsqueda se tomaron en cuenta los siguientes criterios de selección:

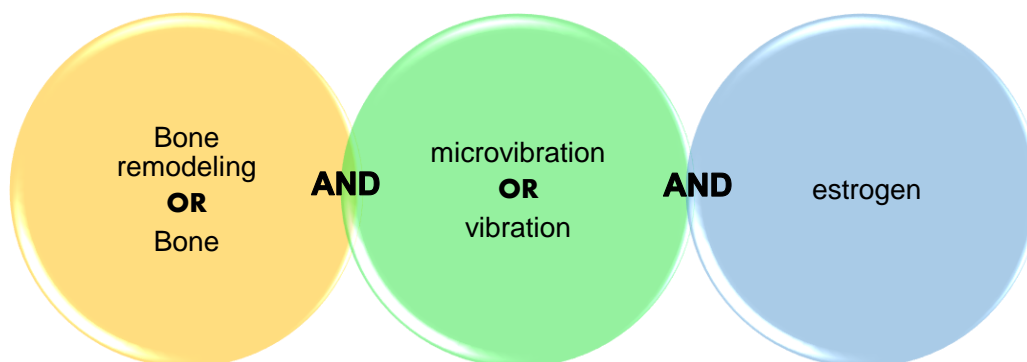
| INCLUSIÓN | EXCLUSIÓN | ELIMINACIÓN |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Periodo de publicación de 2004-2020 | <input type="checkbox"/> Artículos en Humanos | <input type="checkbox"/> Contenido Irrelevante o no asociado |
| <input type="checkbox"/> Libre acceso, originales con texto completo | <input type="checkbox"/> Artículos en otro tipo de animales | <input type="checkbox"/> Artículos duplicados |
| <input type="checkbox"/> Artículos en inglés. | <input type="checkbox"/> Artículos sin libre acceso. | <input type="checkbox"/> Tesis |
| <input type="checkbox"/> Estudios clínicos realizados en ratas o ratones | | |

Esquema 3. Criterios de selección para la revisión sistemática.

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

9.2. Bases de Datos

Esta búsqueda se realizó en siete bases de datos como: Scopus, PudMed, Sciencedirect, Elsevier, Scielo, Wiley y Springer Link. Utilizando palabras clave “bone”, “bone remodeling” “microvibración”, “vibration” “estrogen”. Se agregaron boléanos para combinaciones de búsqueda utilizando: “OR”, “AND” obteniendo la siguiente estrategia de búsqueda:



Esquema 4. Estrategia de búsqueda se la revisión sistemática.

9.3. Extracción de datos

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 como se puede observar en la tabla 5.

9.4. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo a sesgo de los artículos

Evaluación de Calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos se realizó con la escala Jadad, también conocida como sistema de puntuación de la calidad de Oxford. Fue descrita en 1996 por Alex Jadad¹⁰⁹. Consiste en una puntuación del 0 al 5, donde cero es muy deficientes y cinco muy riguroso. Para la puntuación de esta escala se tomarán los valores superiores a 3 como de calidad alta y menores a tres de calidad baja.

Evaluación de sesgo

Se utilizó la herramienta de Robvis¹⁰⁸ proporcionando funciones para convertir una tabla de resumen de evaluación de riesgo de sesgo en un gráfico de resumen o un gráfico de semáforo, formateado según la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo específica utilizada, lo cual permitió evaluar el riesgo de sesgo en los estudios utilizados para esta revisión sistemática (fig.16), se incluyeron las categorías en donde el estudio fue aleatorizado, los que pertenecieran a ensayos experimentales controlados, si se describían los objetivos del estudio, descripción del método utilizado para estimular el remodelado óseo y si se describían el método estadístico, se verificó que los resultados arrojados estuviesen completos en los ensayos, analizando que no existiera un conflicto de interés o riesgo de sesgo en alguna investigación, para la obtención y uso de los resultados en esta revisión.

10. Resultados

En la búsqueda bibliográfica acorde a PRISMA (**Page et al., 2021**), se identificaron 177 artículos, se eliminaron 27 registros que estaban en un idioma distinto al español o inglés. En la primera revisión se excluyeron 104 por herramientas de automatización y se encontraron 7 artículos duplicados.

Se evaluó para determinar su elegibilidad al examinar el título y resumen, para ir excluyendo los de poca o nula información acerca del tema. Se eliminaron 21 artículos, ya que eran estudios realizados en otros animales, en humanos y por no estar asociado al tema, entre otras razones, explicadas en el diagrama PRISMA (Esquema 4).

Se analizaron 15 artículos con texto completo haciendo referencia a los criterios de inclusión y exclusión por lo que se consideraron en el trabajo de revisión. Artículos en donde se hablará y aplicará micro-vibración en hueso.

Identificación de nuevos estudios a través de bases de datos y registros.

Identificación

Registros identificados a partir de *:
Registros (n = 177)
Scopus(n= 54)
Pubmed(n=21)
Science Direct (n=23)
Elsiever (n=12)
Scielo (n=29)
Wiley (n=12)
Springer Link (26)

Registros eliminados antes de la selección:
Registros eliminados (n = 27)
Razón 1: Idioma distinto al español o inglés

Selección y Elegibilidad

Registros examinados (n = 150)

Registros excluidos antes de la selección:
Registros excluidos por herramientas de automatización (n = 104)
Registros duplicados: (n=7)

Informes solicitados para su recuperación (n =39)

Informes no recuperados(n =0)

Informes evaluados para determinar su elegibilidad (n =39)

Informes excluidos (n= 24):
Razón 1 Estudios en Humanos (n = 10)
Razón 2 Estudios en otros animales (n = 5)
Razón 3 Contenido no asociado al tema (n=9)

Incluido

Estudios incluidos en la revisión (n =15)

Esquema 5. Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios.

En la **tabla 5**, se incluyen los estudios seleccionados, los cuales fueron ensayos experimentales controlados, cuenta con un resumen de la información general cómo: Autor, Año de la publicación, tipo de células, país de origen, estímulo de vibración, frecuencia e intensidad y título del artículo.

| TABLA 5. RESUMEN DE LOS ARTICULOS INCLUIDOS | | | |
|---------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AUTOR | PAIS | DISPOSITIVO DE VIBRACION / SOLUCIÓN ADMINISTRADA | TITULO |
| Zhang Y. et al. 2016 | China | <ul style="list-style-type: none"> Vibraciones de LMHF (40 Hz, en 0.06,0,14, 0,32, 0,49, 0,66 o 0,8 g) | <ul style="list-style-type: none"> Microvibration stimulates b-catenin expression and promotes osteogenic differentiation in osteoblasts |
| García-López S, et al. 2020 | México | <ul style="list-style-type: none"> AcceleDent® (0,25 N; 30 Hz) | <ul style="list-style-type: none"> Micro-vibrations at 30 Hz on bone cells cultivated in vitro produce soluble factors for osteoclast inhibition and osteoblast activity |
| Hou W, et al. 2020 | China | <ul style="list-style-type: none"> Plataforma de un sensor de vibración GJX-5 (0,49 g; 40 Hz) | <ul style="list-style-type: none"> Low magnitude high frequency vibration promotes chondrogenic differentiation of bone marrow stem cells with involvement of β-catenin signaling pathway |
| Cardoso AL, et al. 2021 | Brasil | <ul style="list-style-type: none"> VP de alternancia lateral (10 y 20 Hz) | <ul style="list-style-type: none"> Long-term Effects of Mechanical Vibration Stimulus on the Bone Formation of Wistar Rats: An Assessment Method Based on X-rays Images |
| Kakahata CMM, et al. 2020 | Brasil | <ul style="list-style-type: none"> Plataforma comercial oscilante triangular profesional (Arktus) (60 Hz, amplitud 2 mm) | <ul style="list-style-type: none"> Morphometric Effects of Whole-Body Vibration on the Bone in a Rat Model of Postmenopausal Osteoporosis |
| Sakamoto M, et al. 2019 | Japón | <ul style="list-style-type: none"> Motor de vibración cilíndrico (0.5 gf a 48.3 Hz) | <ul style="list-style-type: none"> Vibration enhances osteoclastogenesis by inducing RANKL expression via NF-κB signaling in osteocytes |
| Minematsu A, et al. 2019 | Japón | <ul style="list-style-type: none"> WBV (vibración en dirección vertical) BigWave G-MasterPRO (0,5 g, a 15, 30, 45, 60 y 90 Hz) | <ul style="list-style-type: none"> Possible effects of whole-body vibration on bone properties in growing rats |
| Müller ST, et al. 2018 | Alemania | <ul style="list-style-type: none"> Tubo de silicona de 5 mm de largo con estradiol cristalizado en el cuello(para reponer el estrógeno faltante) | <ul style="list-style-type: none"> Influence of estrogen on individual exercise motivation and bone protection in ovariectomized rats |
| Florencio-Silva R, et al. 2018 | Brasil | <ul style="list-style-type: none"> Inyecciones subcutáneas iones de estrógeno (OVXE) (dietilestilbestrol, Sigma-Aldrich Co. LLC,Brasil), disuelto en aceite de maíz. (30 μg / kg de peso corporal) | <ul style="list-style-type: none"> Effects of estrogen status in osteocyte autophagy and its relation to osteocyte viability in alveolar process of ovariectomized rats |

| | | | |
|------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faloni AP de S, et al. 2012 | Brasil | <ul style="list-style-type: none"> • Inyección intramuscular diaria de 0,125 mg 100 g (hexahidrobencato de estradiol, Benzoginoestril ap; Hoechst Marion Roussel, São Paulo, Brasil) diluido en aceite de maíz. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Structural and functional changes in the alveolar bone osteoclasts of estrogen-treated rats |
| Liedert A, et al. 2020 | Alemania | <ul style="list-style-type: none"> • Estradiol subcutáneogránulo (0,18 mg de 17β-estradiol por gránulo de liberación de 60 días) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effects of Estrogen Receptor and Wnt Signaling Activation on Mechanically Induced Bone Formation in a Mouse Model of Postmenopausal Bone Loss |
| Duarte PM, et al. 2004 | Brasil | <ul style="list-style-type: none"> • Inyección subcutánea diaria de 17b estradiol (Sigma Chemical, St. Louis, MO, EE. UU.), disuelto en etanol al 100% y diluido en aceite mineral a una dosis de 20 lg / kg de peso corporal | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effect of an estrogen deficient state and its therapy on bone loss resulting from an experimental periodontitis in rats |
| Moura MLA, et al. 2018 | Brasil | <ul style="list-style-type: none"> • vibración mecánica (MV) de baja intensidad y alta frecuencia • plataforma vibratoria ajustable adaptada a una jaula (aceleración vertical de 0.6 ga, 60 Hz con amplitud <1.0 mm) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrogen therapy associated with mechanical vibration improves bone microarchitecture and density in osteopenic female mice |
| Spalding M, et al. 2014 | Brasil | <ul style="list-style-type: none"> • Vía subcutánea. 17-b-estradiol a 5 lg / 100 g de peso, diluido con Liza® aceite de soja | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation of different periods of estrogen replacement onset in the tibia of ovariectomized rats |
| Giro G, et al. 2008 | Brasil | <ul style="list-style-type: none"> • Inyecciones subcutáneas de 17-estradiol (20g / kg de peso corporal) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Influence of estrogen deficiency and its treatment with alendronate and estrogen on bone density around osseointegrated implants: radiographic study in female rats |

10.1. Resultados de la evaluación de la calidad metodológica y riesgo a sesgo de los artículos

Se evaluó la calidad de los 15 estudios seleccionados basándose en el método JADAD¹⁰⁹ para esta revisión sistemática analizando la calidad y efectividad metodológica que estos presentan, para así determinar en qué medida los estudios han abordado la posibilidad de sesgo en su diseño y realización. Por medio de 5 items, se da una puntuación en una escala de 0 a 5 puntos de manera que entre más respuestas positivas **(SI)**, el artículo es de una mayor

calidad metodológica, mientras que si tiene más respuestas negativas (**NO**), siendo la puntuación inferior a 3 el ensayo es pobre en su calidad metodológica donde:

Si = 1 punto y **No** = -1 punto

Podemos observar cómo los artículos seleccionados en esta revisión sistemática se encuentran en una evaluación de mayor calidad acorde a la suma de puntos que expresaron. Los datos expresados se pueden observar en la tabla 6.

| TABLA 6. EVALUACIÓN DE VALIDEZ MEDIANTE LA ESCALA JADAD DE LOS ARTICULOS SELECCIONADOS | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----|----------------------------------------------|----|---------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|----|--------|
| Estudio | ¿Se describió el estudio como aleatorizado? | | ¿Fueron estudios experimentales controlados? | | ¿Se describieron los objetivos del estudio? | | ¿Se describe el método utilizado para estimular remodelado óseo? | | ¿Hubo un análisis estadístico? | | Puntos |
| | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No | |
| Zhang Y. et al. 2016 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| García-López S, et al. 2020 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Hou W, et al. 2020 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Cardoso AL, et al. 2021 | 1 | | 1 | | | | 0 | 1 | 1 | | 4 |
| Kakahata CMM, et al. 2020 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Sakamoto M, et al. 2019 | 1 | | 1 | | | | 0 | 1 | 1 | | 4 |
| Minematsu A, et al. 2019 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Müller ST, et al. 2018 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Florencio-Silva R, et al. 2018 | 1 | | 1 | | | | 0 | 1 | 1 | | 4 |
| Faloni AP de S, et al. 2012 | 1 | | 1 | | | | 0 | 1 | 1 | | 4 |
| Liedert A, et al. 2020 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Duarte PM, et al. 2004 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Moura MLA, et al. 2018 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Spalding M, et al. 2014 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |
| Giro G, et al. 2008 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 5 |

10.2 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios

En los resultados obtenidos de la evaluación del riesgo a sesgo en los artículos podemos observar que el sesgo es realmente bajo en los ítems de estudios aleatorizados, ensayos experimentales controlados, el método utilizado para estimular el remodelado óseo y el método estadístico, también aparece un riesgo alto al sesgo en el tercer ítem en el cual algunos estudios no describían sus objetivos. Al final los artículos seleccionados presentan un bajo riesgo al sesgo.

10.3 Síntesis de datos y Análisis Estadísticos

Al buscar resultados cualitativos, solo se realizó un análisis de frecuencias y proedios, los análisis se realizaron utilizando el software estadístico IBM SPSS STATISTICS 26 con intervalos de confianza (IC) del 95%.

| Study | Risk of bias | | | | | Overall |
|--------------------------------|--------------|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | |
| Zhang Y. et al. 2016 | + | + | + | + | + | + |
| García-López S, et al. 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Hou W, et al. 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Cardoso AL, et al. 2021 | + | + | X | + | + | - |
| Kakihata CMM, et al. 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Sakamoto M, et al. 2019 | + | + | X | + | + | - |
| Minematsu A, et al. 2019 | + | + | + | + | + | + |
| Müller ST, et al. 2018 | + | + | + | + | + | + |
| Florencio-Silva R, et al. 2018 | + | + | X | + | + | - |
| Faloni AP de S, et al. 2012 | + | + | X | + | + | - |
| Liedert A, et al. 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Duarte PM, et al. 2004 | + | + | + | + | + | + |
| Moura MLA, et al. 2018 | + | + | + | + | + | + |
| Spalding M, et al. 2014 | + | + | + | + | + | + |
| Giro G, et al. 2008 | + | + | + | + | + | + |

D1: Were the objectives adequate for the study population?
D2: Were they controlled experimental studies?
D3: Were the objectives of the study described in detail?
D4: Is the method used for bone remodeling described?
D5: Was there an adequate statistical analysis?

Judgement
X High
- Unclear
+ Low

Ilustración 14. Gráfica de semáforo de riesgo a sesgo de los artículos seleccionados.

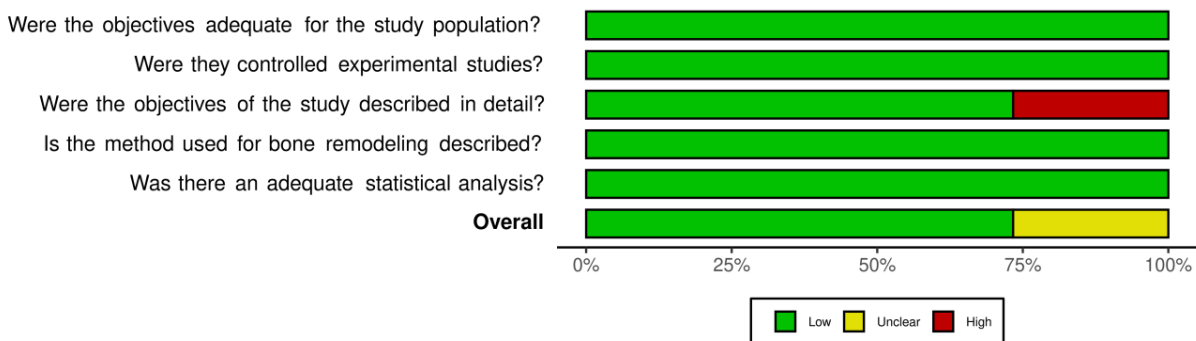


Ilustración 15. Promedio en porcentaje del riesgo a sesgo por categoría de los artículos seleccionados.

10.4. Características de la población estudiada

Los artículos se dividieron en dos categorías para la evaluación de los resultados, en estudios realizados con estimulación mecánica vibratoria que representa el 46.6% y con un 53.3% en estudios en los cuales administraron estrógeno. Dentro de los estudios también se subdividieron es estudios realizados in vivo o in vitro.

De los 15 estudios seleccionados, 9 utilizaron Ratas Wistar representando el 60%, 2 emplearon ratones suizos que sería el 13.3%; los 4 estudios restantes representados con un 6.6% emplearon diferentes especies, uno utilizo ratas Sprague-Dawley, otro empleo ratón BALB / c, un estudio no especificó los ratones y solo uno utilizó la línea celular MC3T3-E1.

El género de ratones que más utilizaron fueron hembras representando el 60%, seguida de ratones macho con un 13.3%y en 4 estudios no mencionaron el género utilizado lo que representaría el 26.6%.

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN UTILIZADA POR LOS AUTORES EN LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.

| AUTOR | <i>in vivo/ in vitro</i> | Vibración o administración de estrógeno | Cultivo celular o especie | Genero | Edad |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|---------|------------|
| Zhang Y. et al. 2016 | <i>in vitro</i> | Vibración | MC3T3-E1 | ----- | ----- |
| García-López S, et al. 2020 | <i>in vitro</i> | Vibración | Ratón BALB / c | ----- | Neonatal |
| Hou W, et al. 2020 | <i>in vitro</i> | Vibración | Ratas Sprague-Dawley | Macho | 3 sem. |
| Cardoso AL, et al. 2021 | <i>in vivo</i> | Vibración | Ratas Wistar | ----- | 3 meses |
| Kakihata CMM, et al. 2020 | <i>in vivo</i> | Vibración | Ratas Wistar | Hembra | 8 semanas |
| Sakamoto M, et al. 2019 | <i>in vivo</i> | Vibración | Ratas Wistar | Hembra | 18-25 sem. |
| Minematsu A, et al. 2019 | <i>in vivo</i> | Vibración | Ratas Wistar | Macho | 3 sem. |
| Müller ST, et al. 2018 | <i>in vivo</i> | Administración de estrógeno | Ratas Wistar | Hembras | 20 sem. |
| Florencio-Silva R, et al. 2018 | <i>in vivo</i> | Administración de estrógeno | Ratas Wistar | Hembras | 4 meses |
| Faloni AP de S, et al. 2012 | <i>in vivo</i> | Administración de estrógeno | Ratones Suizos | Hembras | 3 meses |
| Liedert A, et al. 2020 | <i>in vivo</i> | Administración de estrógeno | Ratones | Hembras | ----- |
| Duarte PM, et al. 2004 | <i>in vivo</i> | Administración de estrógeno | Ratas Wistar | ----- | ----- |
| Moura MLA, et al. 2018 | <i>in vivo</i> | Vibración y administración de estrógeno | Ratones Suizos | Hembras | 3 meses |
| Spalding M, et al. 2014 | <i>in vivo</i> | Administración de estrógeno | Ratas Wistar | Hembras | 90 días |
| Giro G, et al. 2008 | <i>in vivo</i> | Administración de estrógeno | Ratas Wistar | Hembras | 60 días |

10.5. Outcomes esperados

Para iniciar con el análisis de los resultados de esta revisión sistémica, se dividieron los artículos seleccionados en dos grupos, el primero con tratamiento de estimulación vibratoria o micro vibraciones y el segundo con administración de estrógenos.

Los estudios utilizaron diferentes factores para poder medir la remodelación ósea, algunos fueron la DMO, marcadores de resorción o remodelado, área ósea, el espesor óseo, hueso trabecular, y otros evaluaron mediante la detección de diferentes tipos de proteínas ya que como se describió anteriormente la vibración repercute en su membrana, el núcleo y el citoesqueleto provocando una alteración en estas.

En la siguiente Tabla 8 se muestra la metodología utilizada en los artículos que emplearon estimulación vibratoria o micro vibraciones. Como podemos observar en los estudios en los que se empleó la vibración mecánica para la remodelación ósea, se describió el aparato o dispositivo vibratorio, la magnitud y frecuencia, el tiempo y días de carga, así como los factores que se evaluaron y sus resultados.

| TABLA 8. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN VIBRATORIA DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS. | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------|------------|---------------|----------------------------------------------|--------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor | Aparato utilizado | Tipo de estudio | Cultivo celular ó Especie | Género | Edad | Magnitud y Frecuencia | Tiempo | Días de carga | Factores que se evaluaron | Resultados del grupo experimental en comparación con el control |
| Zhang Y. et al. 2016 | Vibración mecánica LMHF | <i>in vitro</i> | MC3T3-E1 | ----- - | ----- ---- | 0.06,0,14, 0,32, 0,49, 0,66 o 0,8 g 40 Hz | 30 min / día | 3 días | MC3T3-E1 b-catenina CyclinD1, Runx2, Osterix y BMP2 Apoptosis celular | Expresión de b-catenina aumentó 1,6 veces (0,49 g) Aumentó la expresión de la proteína Runx2 (0,32 g.) BMP2, Osterix y Ciclina D1 t se elevaron y se expresaron más alto (0,49 g) Aumento significativo de células apoptóticas (0,66 g, 0,8 g) |
| Sakamoto M, et al. 2019 | Motor de vibración cilíndrico | <i>in vivo</i> | Ratas Wistar | H | 18-25 sem. | 0.5 gf 48.3 Hz | 1 min | ----- | NF-κB RANKL MLO-Y4 | Fosforilación del inhibidor de NF-κB (IκB) Aumentó la expresión de ARNm de RANKL Aumento de la relación RANKL / OPG. Células MLO-Y4 mejoró la osteoclastogénesis. |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|-------------|----------|-------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minematsu A, et al. 2019 | WBV (vibración en dirección vertical) BigWave | <i>in vivo</i> | Ratas Wistar | M | 3 sem. | 0,5 g, 15, 30, 45, 60 y 90 Hz | 15 min / d | 5 d / wk, durante 8 semanas. | Masa ósea trabecular TBMS (microestructura ósea trabecular) Osteocalcina (OC) Fosfatasa ácida-5b resistente al tartrato (TRACP-5b) | Mejóro la masa ósea trabecular y los parámetros de TBMS (45 Hz y 60 Hz) Niveles séricos del marcador de resorción ósea fueron significativamente más altos (45 Hz) |
| García-López S, et al. 2020 | Dispositivo AcceleDent® Aura | <i>in vitro</i> | Ratón BALB / c | ----- -- | Neonatal | 0,25 N 30 Hz | 20 min | 1 día | IL-4, IL-13, IL- 17, OPG, RANKL y TGF-β, PCNA, caspasa 3/7, catepsina K. | Niveles aumentados de IL-4, IL-13, IL-17, OPG y TGF-β Niveles disminuidos de RANKL El PCNA en los osteoblastos y la caspasa 3/7 en los osteoclastos se regularon positivamente. Catepsina K regulada al alza en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control. |
| Hou W, et al. 2020 | Plataforma de un sensor de vibración GJX-5 | <i>in vitro</i> | Ratas Sprague-Dawley | M | 3 sem. | 0,49 g 40 Hz | 30 min c/24 h | 1,3,5, 7,14 y 21 días | Proliferación, diferenciación y potencial condrogénico de BMSC | No se afectó la proliferación de BMSC Aumento de los marcadores de condrogénesis Aggrecan, Sox9 y BMP7 Colágeno X disminuyó por la vibración |
| Kakahata CMM, et al. 2020 | Plataforma comercial oscilante triangular profesional (Arktus) | <i>in vivo</i> | Ratas Wistar | H | 8 sem. | Amplitud 2 mm 60 Hz | 10 min | 3 días | Área ósea Espesor Osteocitos | Mayor porcentaje de tejido esponjoso Aumento del grosor y porcentaje de tejido cortical. Osteocitos no se alteraron |
| Cardoso AL, et al. 2021 | VP de alternancia lateral | <i>in vivo</i> | Ratas wistar | ----- -- | 3 mes. | 1g y 4 g 10 y 20 Hz | 1 min/ d | 60 días | DMO FIBD | DMO aumentó en ratas (WBV de 10 Hz y 20 Hz) La FIBD fue mayor (WBV) |

En la Tabla 9 se muestra la metodología empleada en los artículos que utilizaron la administración de estrógeno, como podemos observar todos describieron el tipo de estrógeno que utilizaron y la dosis de administración en g/kg de peso, el tiempo en que se administró, así como los factores que se evaluaron y sus resultados. En 6 estudios para la administración del estrógeno, emplearon inyección subcutánea (IS) representando el 75%, 1 utilizó inyección intramuscular (II) y solamente en un estudio no se describió la dosis ni la vía de administración. Es importante mencionar que en todas las ratas se realizó ovariectomía o cirugías simuladas para comparar con el grupo control y poder evaluar la remodelación ósea.

| Tabla 9. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON TRATAMIENTO DE ESTRÓGENO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------|------------|-----------------------------|--------------|-----------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor | Tratamiento utilizado y dosis | Cultivo celular ó Especie | Genero | Edad | Dosis | Vía de admi. | Tiempo | Factores que se evaluaron | Resultados del grupo experimental en comparación con el control |
| Duarte PM, et al. 2004 | 17B estradiol Sigma Chemical, St. Louis, MO, EE. | Ratas Wistar | ----- | ----- - | 20 lg / kg de peso corporal | IS | 4 días | Fosfatasa alcalina y calcio. | Fosfatasa alcalina y calcio fue mayor. |
| Giro G, et al. 2008 | 17-estradiol Sigma Chemical Co., St. Louis, MO | Ratas Wistar (Rattus norvegicus albinus) | Hembras | 60 dias | 20g / kg de peso corporal | IS | 5 días | DMO | Aumentó DMO |
| Faloni AP de S, et al. 2012 | Hexahidrobenzoato de estradiol Benzoginoestril ap. | Ratones suizos | Hembras | 3 meses | 0,125 mg 100 g | II | 7 días | OcA, OcN y TRAP (BS / OC) Apoptosis osteoclastos | Reducción de OcA, OcN y BS / Oc. Aumento de cuerpos apoptóticos de osteoclastos |
| Spalding M, et al. 2014 | 17-b-estradiol | Ratas Wistar (Rattus norvegicus albinus) | Hembras | 90 dias | 5 lg / 100 g de peso | IS | 4 semanas | Hueso trabecular | Porcentaje de hueso trabecular significativamente mayor |
| Müller ST, et al. 2018 | Tubo de silicona de 5 mm de largo con estradiol cristalizado | Ratas Wistar | Hembras | 20 semanas | ----- | ----- | 6 semanas | Estructura trabecular tibial | Grosor trabecular aumento un 110% (Ejer) Aumento del grosor trabecular hasta la semana 2 y una disminución constante hasta el 96% en la |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------|---------|-----------------------------------------------------|----|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | | semana 6 (sedentario E2) |
| Florencio-Silva R, et al. 2018 | Iones de estrógeno (diétilstilbestrol Sigma-Aldrich Co. LLC, Brasil) | Ratas Wistar | Hembras | 4 meses | 30 µg / kg de peso corporal | IS | 45 días | Osteocitos | Mayor número de osteocitos |
| Moura MLA, et al. 2018 | Vibración mecánica (MV) aceleración vertical 17β-estradiol | Ratones Suizos | Hembras | 3 meses | 0.6 ga, 60 Hz con amplitud <1.0 mm 10 lg kg-1 día-1 | IS | 30 min. al día, 5 días 7 días | Composición corporal y DMO | ET y MV + ET disminución del porcentaje de grasa. DMO aumentó en ET y MV + ET. MV + ET mostró el mayor volumen óseo |
| Liedert A, et al. 2020 | 17β-estradiol por gránulo de liberación de 60 días Carga de cúbito 120 ciclos, utilizando una forma de onda trapezoidal | Ratones | Hembras | ----- | 0,18 mg 2 Hz; 2,5 N | IS | 5 días durante 2 semanas | β-catenina | β-catenina aumentó |

Con los datos obtenidos anteriormente, se procedió a buscar si existían cambios en la DMO, en células apoptóticas o en las proteínas óseas, los cuales de igual forma se dividieron en dos grupos, los estudios que utilizaron microvibración y con administración de estrógeno.

En la siguiente Tabla 10 que se muestra a continuación están los estudios en donde se utilizó estimulación vibratoria o microvibración. Los estudios que se realizaron *in vitro* no realizaron medición de DMO.

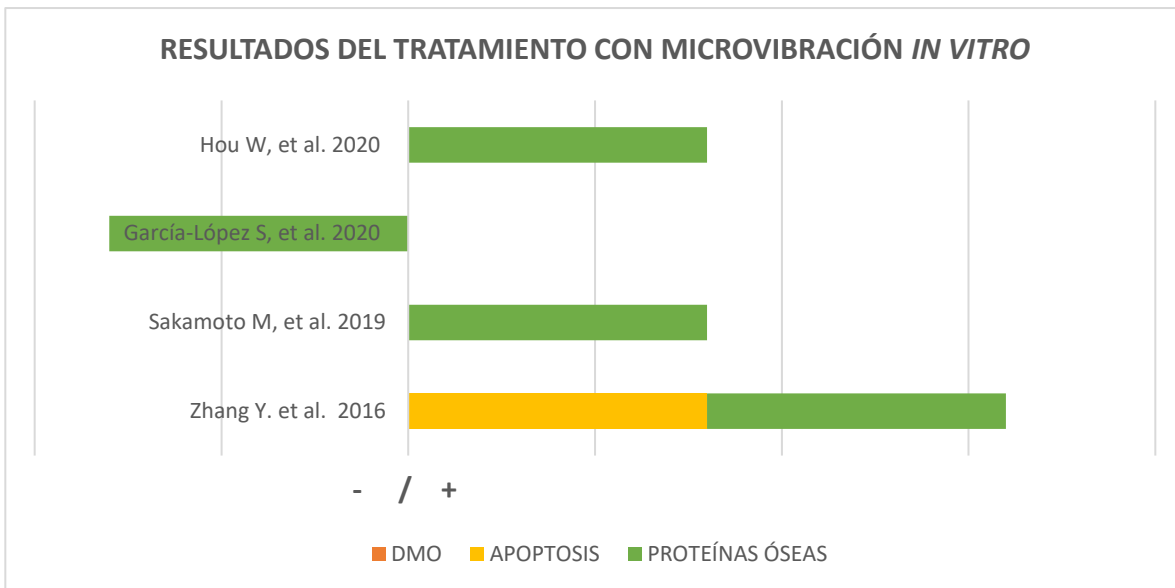
| TABLA 10. RESULTADOS CON TRATAMIENTO DE ESTIMULACIÓN VIBRATORIA O MICROVIBRACIÓN EN LA CÉLULAS APOPTÓTICAS, DMO Y PROTEÍNAS ÓSEAS. | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|------------------|------------|------------------------|
| Autor | Aparato utilizado | Tipo de estudio | Magnitud y Frecuencia | Apoptosis | DMO | Proteínas óseas |
| Zhang Y. et al. 2016 | Vibración mecánica LMHF | <i>in vitro</i> | 0.06,0,14, 0,32, 0,49, 0,66, 0,8 g 40 Hz | + | x | + |
| Sakamoto M, et al. 2019 | Motor de vibración cilíndrico | <i>in vivo</i> | 0.5 gf 48.3 Hz | x | x | + RankL |
| Minematsu A, et al. 2019 | WBV (vibración en dirección vertical) BigWave G-MasterPRO | <i>in vivo</i> | 0,5 g, 15, 30, 45, 60 y 90 Hz | x | + | x |
| García-López S, et al. 2020 | AcceleDent® | <i>in vitro</i> | 0,25 N 30 Hz | x | x | - RankL Regulo PCNA |
| Hou W, et al. 2020 | Plataforma de un sensor de vibración GJX-5 | <i>in vitro</i> | 0,49 g 40 Hz | X | X | x |
| Kakahata CMM, et al. 2020 | Plataforma comercial oscilante triangular profesional (Arktus) | <i>in vivo</i> | amplitud 2 mm 60 Hz | x | + | x |
| Cardoso AL, et al. 2021 | VP de alternancia lateral | <i>in vivo</i> | 1g y 4 g 10 y 20 Hz | X | + | x |
| El signo + es un aumento de la actividad o número, el signo – es una disminución de la actividad o número y el signo x representa que no reportaron cambios. | | | | | | |

En la Tabla 11 se muestran los resultados que se obtuvieron en la apoptosis celular, la DMO y las proteínas óseas, con los autores que realizaron tratamiento con administración de estrógeno, todos fueron estudios In vivo.

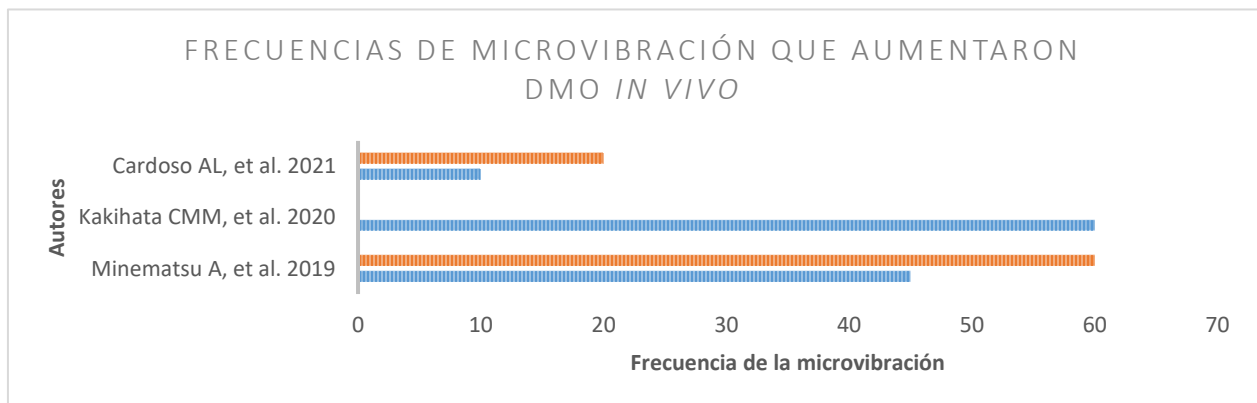
| TABLA 11. RESULTADOS CON TRATAMIENTO DE ESTRÓGENO EN LAS CÉLULAS APOPTÓTICAS, DMO Y PROTEÍNAS ÓSEAS. | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|------------|------------------|
| Autor | Tratamiento utilizado y dosis | Tipo de estudio | Tiempo | Apoptosis Osteoclástica | DMO | Proteínas |
| Duarte PM, et al. 2004 | 17B estradiol 20 lg / kg de peso corporal. | <i>in vivo</i> | 4 días | x | x | + |
| Giro G, et al. 2008 | 17-estradiol 20g / kg de peso corporal | <i>in vivo</i> | 5 días | X | + | x |
| Faloni AP de S, et al. 2012 | 0,125 mg 100 g hexahidrobenzoato de estradiol, Benzoginoestril ap. | <i>in vivo</i> | 7 días | = | x | x |
| Spalding M, et al. 2014 | 17-b-estradiol a 5 lg / 100 g de peso | <i>in vivo</i> | 4 semanas | x | + | x |
| Müller ST, et al. 2018 | Tubo de silicona de 5 mm de largo con estradiol cristalizado | <i>in vivo</i> | 6 semanas | x | + | x |
| Florencio-Silva R, et al. 2018 | lones de estrógeno dietilestilbestrol, 30 µg / kg de peso corporal | <i>in vivo</i> | 45 días | x | x | x |
| Moura MLA, et al. 2018 | Vibración mecánica (MV) 17B-estradiol 10 g /kg | <i>in vivo</i> | 30 minutos al día, 5 día 7 días a la semana | x | + | + |
| Liedert A, et al. 2020 | Estradiol subcutáneogránulo 0,18 mg de 17β-estradiol Carga de cúbito 120 ciclos, 2 Hz; 2,5 N | <i>in vivo</i> | 5 días durante 2 semanas | x | x | + |

El signo + es un aumento de la actividad o número y el signo x representa que no reportaron cambios.

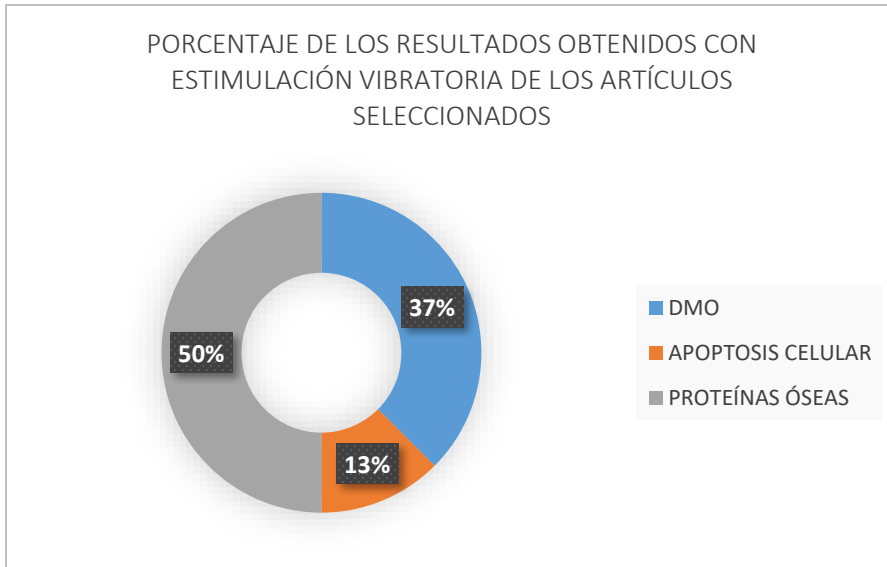
En la gráfica 1 se observa el porcentaje de los cambios que se presentaron la dimensión mineral ósea, apoptosis y en las proteínas óseas, durante el tratamiento con estimulación vibratoria *in vitro*, donde se observa que los cambios más notorios fueron en las proteínas óseas. En la gráfica 2 se muestran las frecuencias en las cuales se reportó un aumento de la densidad ósea con estimulación vibratoria *in vivo*, en donde dos autores reportaron que con 60hz la DMO aumenta más que con las otras frecuencias en el tejido óseo. En la gráfica 3 podemos observar que el 50% los cambios se presentaron en las proteínas del tejido óseo, 37% cambios en la DMO y el 13% cambios en la apoptosis celular.



Grafica 1. Resultados del tratamiento con estimulación vibratoria *in vitro* de los artículos seleccionados.

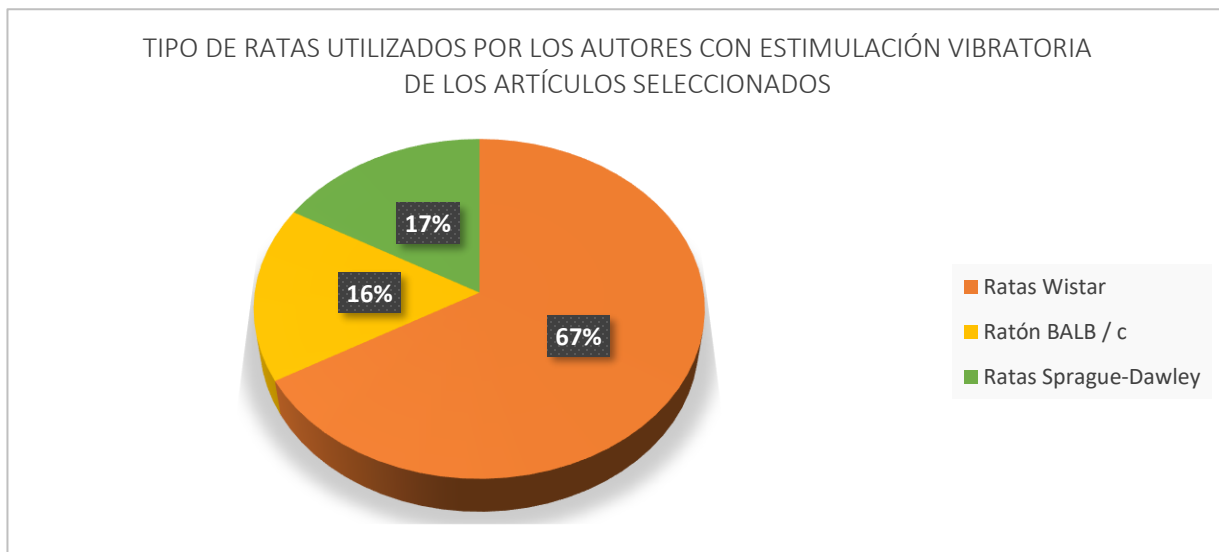


Grafica 2. Frecuencias de microvibración que aumentaron DMO *in vivo*.



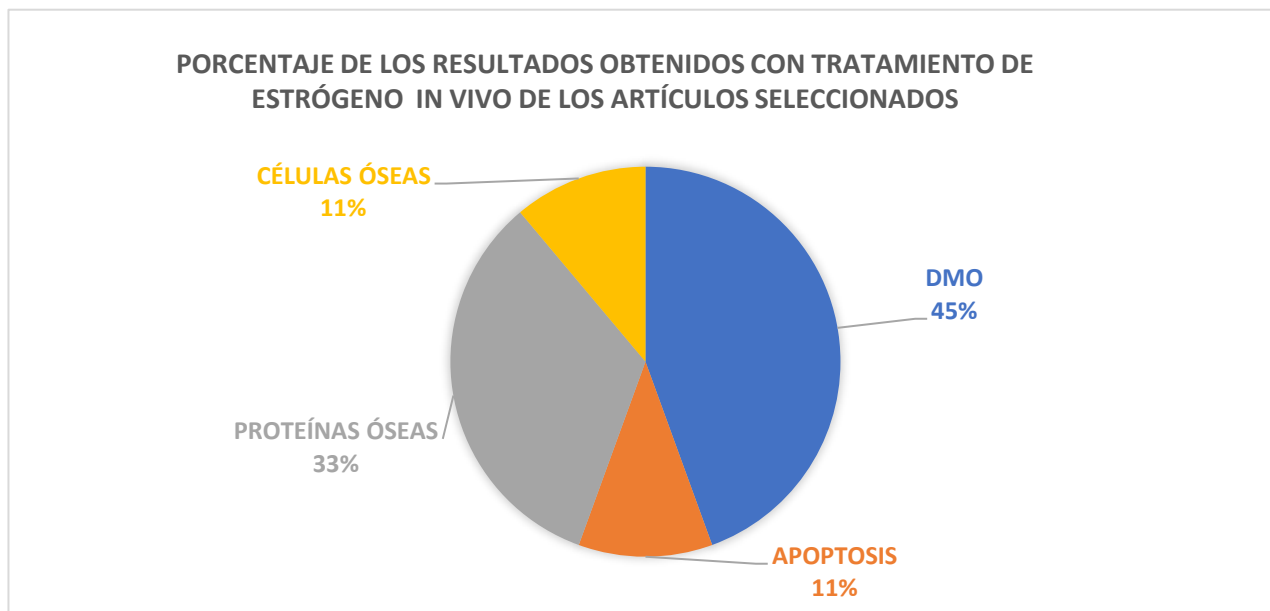
Grafica 3. Porcentaje de los resultados obtenidos con estimulación vibratoria de los artículos seleccionados.

En la gráfica 4 Observamos que las Ratas Wistar fue la más utilizada para los estudios con estimulación vibratoria, el 17% utilizo Ratas Sprague-Dawler y solo el 16% emplearon BALB/c.



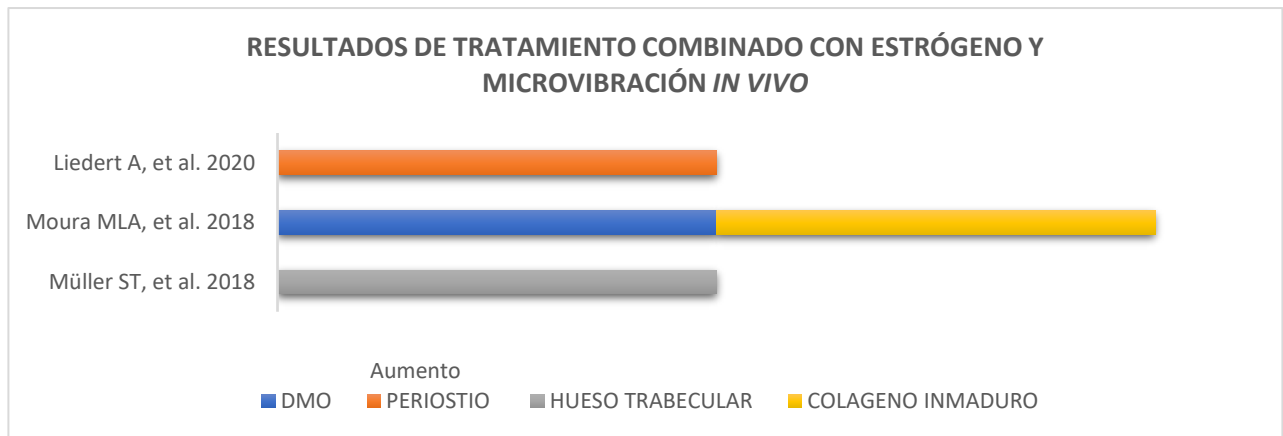
Grafica 4. Tipo de ratas utilizados por los autores con estimulación vibratoria de los artículos seleccionados.

En cuanto a los resultados con tratamiento de estrógeno, se utilizó el mismo formato que la gráfica anterior. En la gráfica 5 se muestran los resultados obtenidos con tratamiento de estrógeno *in vivo*, donde se observa que el 45% reporto cambios en la DMO, 33% identificaron cambios en las proteínas óseas, y el 11% reportaron apoptosis celular, así como cambios en las células óseas.



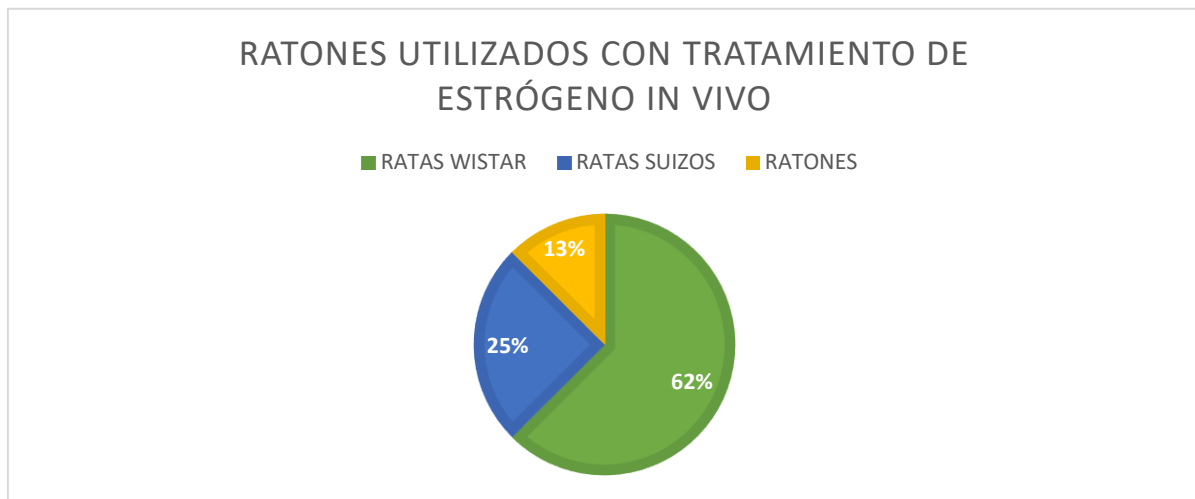
Grafica 5. Porcentaje de los resultados obtenidos con tratamiento de estrógeno IN VIVO de los artículos seleccionados.

En la gráfica 6 se muestran los resultados que obtuvieron autores que combinaron el tratamiento de estrógeno y estimulación vibratoria, en los cuales reportaron un aumento de la DMO, cambios en el tejido óseo específicamente en el periostio y el hueso trabecular, así como presencia de colágeno inmaduro.



Grafica 6. Resultados obtenidos con estrógeno y estimulación vibratoria IN VIVO de los artículos seleccionados.

En la gráfica 7 observamos el tipo de ratones que utilizaron con la administración de estrógeno, en donde 5 autores emplearon Ratas Wistar, 2 autores ocuparon Ratones Suizos y solo un autor no específico en tipo de ratón.



Grafica 7. Tipo de ratones utilizados por los autores con tratamiento de estrógeno IN VIVO de los artículos seleccionados.

11. Discusión

La presente revisión sistemática tuvo como objetivo conocer los efectos que ejercen el tratamiento mecánico como la microvibración y la administración de estrógeno en la remodelación ósea y poder comparar sus resultados; considerando que la vibración mecánica puede alterar la expresión de ciertos factores que coadyuvan en la diferenciación y proliferación celular, así como los mecanismos celulares o moleculares que inducen la inhibición de la actividad de los osteoclastos y, por otra parte, el estrógeno que desempeña una función importante en el mantenimiento del tejido óseo al inhibir la resorción ósea excesiva, por lo que la estimulación con estrógeno a las células osteoblásticas incrementa su supervivencia.

Tratamiento con microvibración o vibración mecánica

Las vibraciones mecánicas inducen la diferenciación de células del estroma de la médula ósea y aumentan la formación de tejido óseo a partir de sus células progenitoras. En un estudio al utilizar un calibrador de transductor de vibraciones a células MC3T3-E1 en distintas magnitudes de 0,14, 0,32 y 0,49 g aumentaron la calcificación y la actividad de la fosfatasa alcalina. El nivel de expresión de b-catenina aumentó a vibraciones de 0,49 g, lo cual es importante ya que regula la diferenciación de los osteoblastos. En cuanto a la expresión de proteínas que tienen una función importante en la diferenciación osteogénica, se obtuvo registros elevados de BMP2, Osterix y Cyclin D1, concluyendo que la microvibración induce la osteogénesis, ya que promueve la proliferación de osteoblastos a través de la señal de b-catenina y las otras proteínas antes mencionadas. También se obtuvo un aumento de células apoptóticas a vibraciones sometidas a magnitudes de 0,66 g y 0,8 g.²¹

Los osteocitos en el tejido óseo son mecanosensibles que actúan como activadores del receptor del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL), aplicando vibración a células parecidas a osteocitos MLO-Y4 *in vitro*, aumenta la expresión RANKL y, al mismo tiempo se afecta la expresión de la osteoprotegerina, lo que indica que aumenta la relación RANKL/OPG

mejorando el proceso de maduración de los osteoclastos. Demostrando que la vibración estimuló la resorción del tejido óseo en el lado de compresión del hueso alveolar durante el movimiento del diente en un tratamiento de ortodoncia. Luego entonces, la microvibración podría tener un efecto positivo sobre la osteoclastogénesis, lo que induciría una aceleración del movimiento dental y, además, indicaría que RANKL, expresada específicamente en los osteocitos, tiene un rol significativo en la remodelación ósea en adultos.²⁵ Por otra parte, la vibración de 0,25 N y 30 Hz a osteoblastos cultivados que se obtuvieron de calota de ratón BALB, expuso niveles bajos de RANKL y elevación en los niveles de la osteoprotegerina; un dato importante ya que es un decodificador natural de RANKL que promueve la apoptosis de los osteoclastos junto con las interleucinas IL-4 e IL-13. Asimismo, la regulación positiva de la caspasa 3/7 en los osteoclastos contribuyó a la apoptosis; por lo que la microvibración promueve factores que inhiben a los osteoclastos, inducen apoptosis y, a su vez, activan a los osteoblastos, lo que da como resultado un aumento de la densidad mineral de la superficie ósea.²²

La vibración aplicada a células madre mesenquimales, a diferencia de los otros resultados, inducen proliferación celular los primeros 7 días al estimular la formación de cartílago entre algunos fragmentos del hueso; hecho verificado al obtener niveles aumentados de Aggrecan, Sox9 y BMP7 que representan marcadores específicos en este proceso; lo cual confirma la vibración como una herramienta alternativa para inducir la diferenciación condrogénica, células especializadas del tejido esquelético.²⁰

Asimismo, está documentado que la vibración de cuerpo entero (WBV) aumenta la masa ósea y mejora los parámetros estructurales en roedores jóvenes. En un estudio se aplicó este tipo de vibración *in vivo* aumentando la masa ósea trabecular, así como en los parámetros de la microestructura ósea trabecular. Este resultado nos indica que la microvibración indujo remodelación ósea, comprobado con los niveles séricos aumentados de la osteocalcina — marcador de la formación ósea— así como de la fosfatasa ácida-5b resistente al tartrato.²⁴ Por otro lado, la WBV *in vivo* aumenta la densidad ósea, evaluación obtenida mediante escala de grises de las imágenes radiográficas que determinó un factor de aumento de densidad ósea (FIBD). Estos resultados indican que, efectivamente, existe un aumento de la densidad ósea por el efecto osteogénico resultado de la estimulación vibratoria. Sin embargo, dependen totalmente de la frecuencia del estímulo.¹⁹

La respuesta de las células óseas a la vibración depende de varios parámetros, que incluyen: la frecuencia, la magnitud/aceleración y la duración de la carga aplicada. Un estudio aplicó vibración como tratamiento donde no se afectaron los osteocitos y provocó un aumento de la masa ósea al crecer el porcentaje de tejido esponjoso y tejido cortical, así como de su grosor. Estos cambios se debieron, probablemente, al proceso de mecanotransducción, donde los osteocitos actúan como receptores de carga mecánica y transforman este tipo de estímulo en una respuesta bioquímica, lo cual nos indica que la vibración promueve el aumento de la masa ósea.²³

Tratamiento con administración de estrógeno

El reemplazo de las hormonas estrogénicas sigue siendo un tratamiento que previene la osteoporosis, ya que se han observado cambios osteoporóticos en el hueso de la cavidad oral.

Un estado deficiente de estrógenos afecta directamente el hueso alveolar, independientemente de otros factores, lo que da como resultado pérdida ósea, específicamente en la zona de la furca, pérdida que se restauró al administrar 17β -estradiol, tras lo cual se confirmaron niveles séricos altos de fosfatasa alcalina y calcio, indicadores de que se consiguió un alto recambio óseo.³⁰

En otro estudio después de la administración de hexahidrobencato de estradiol, se extrajeron fragmentos maxilares para procesar y evaluar el hueso alveolar, donde se encontraron cuerpos apoptóticos de los osteoclastos, indicadores de que el estrógeno puede actuar directamente sobre las células osteoclasticas al controlar su supervivencia además de provocar su apoptosis, ya que se obtuvo una reducción en el área, número de núcleos así como en la superficie de resorción ósea; lo que confirmó que los estrógenos provocan cambios en la estructura de los osteoclastos del hueso alveolar.²⁶

Se ha comprobado que la supervivencia de los osteocitos, el tipo de célula más abundante cuando la matriz se encuentra mineralizada, depende de la autofatiga. Esta, se describe como un mecanismo programado de supervivencia celular, como en un estudio

se tomó fragmentos del maxilar que contenían proceso alveolar de los primeros molares después de haber administrado iones de estrógeno y obtuvo una alta cantidad de osteocitos, la célula esencial para la homeostasis ósea y que, además, gestiona el proceso de remodelación. El resultado indica que el estrógeno mejora la vida de los osteocitos al inhibir su apoptosis y puede mantener su supervivencia en el proceso alveolar.²⁹

Se ha verificado que la señalización del receptor de estrógeno y la Wnt/ β -catenina se relacionan con la mecanotransducción- El primero interviene como mediador de la acumulación de masa ósea en tanto que actúa y causa efectos indirectos sobre los osteoclastos, mientras que el segundo es un señuelo para la diferenciación de células osteogénicas y la formación del tejido óseo. Al emplearse carga mecánica y administración de 17 β estradiol, los dos tratamientos interactúan directamente en la adaptación de la masa ósea y aumentan la activación del señuelo Wnt/ β -catenina. Ambos tratamientos aumentan la formación de tejido óseo, solo que con el empleo de estrógenos la formación ósea depende totalmente de su estado o cantidad.²⁷

Se ha señalado a los implantes como una gran opción de rehabilitación bucal. Sin embargo, las enfermedades sistémicas son factores potencialmente relacionados con una mala osteointegración, ya que una excesiva reabsorción causada por deficiencia de estrógenos afecta el hueso trabecular. Así lo reporta un estudio en donde se colocó implantes en las tibias de ratas Wistar y administró 17-estradiol; reportando que la densidad mineral ósea presentó valores aumentados, lo que comprueba que inhibe la pérdida de masa ósea principalmente del hueso esponjoso, lo que sugiere que es un buen tratamiento de alta eficacia para prevenir la pérdida ósea.³³ En otro estudio el aumento del porcentaje de hueso trabecular presentó variaciones de acuerdo con el período de inicio del tratamiento, al administrarse 17 β -estradiol en diferentes periodos de tiempo: al inicio, a una semana, a dos semanas así como tres y cuatro semanas posteriores. Los grupos en los que se administró de forma inmediata presentaron un aumento del porcentaje del hueso trabecular en comparación con los otros que, además, perdieron peso. Estos efectos ocurren debido a la inhibición de la resorción ósea, probablemente como efecto de la inhibición de los mecanismos de actividad de los osteoclastos. Visto esto, se debe iniciar una terapia temprana de estrógenos para poder mantener la densidad mineral ósea, así como su morfología.³²

Como ha sido mencionado, la conservación del metabolismo óseo está relacionado con los niveles de estrógeno, aunque también es importante mencionar que el ejercicio o la

estimulación con vibración de igual manera ejercen un rol importante para el mantenimiento del tejido óseo; como en un estudio donde se colocó un tubo de silicona de 5 mm de largo con estradiol cristalizado en ratas Wistar. Un grupo de estas tuvo acceso a ruedas para hacer ejercicio, mientras el grupo de control no lo tuvo. El grupo de estrógeno con acceso a ejercicio aumento un 110% el grosor trabecular, mientras que el grupo sin acceso solo tuvo un efecto protector. Concluyendo que la administración de estrógeno tiene un alto impacto en la estimulación del movimiento. El grupo sin administración de estrógenos no presentó energía para la rueda, lo que demuestra —al igual que *Spalding et al. (2014)*— que la intervención con estrógeno tiene mayor efecto o es más eficiente a corto plazo para poder prevenir la pérdida ósea además de preservar la motivación general para realizar ejercicio.²⁸ En otra investigación en donde también se combinó la administración de 17β -estradiol junto con vibración de aceleración vertical, reportó niveles bajos en el porcentaje de grasa corporal en los grupos tratados con estrógenos y en el grupo de estrógenos más la vibración mecánica. Esto se debe a que las señales mecánicas afectan los sistemas fisiológicos y son esenciales para lograr un sólido sistema musculoesquelético, así como para reducir la formación de tejido adiposo. Asimismo, se obtuvo un aumento en la densidad mineral ósea. Sin embargo, la terapia hormonal en conjunto con la vibración tuvo mayor efecto para mejorar la microarquitectura y la dimensión mineral óseas, ya que se encontró un mayor contenido de fibras de colágeno inmaduras lo que refleja el estímulo de tejido óseo nuevo.³¹

12. Conclusión

La microvibración o estimulación mecánica, así como la administración de estrógeno coadyuvan al mantenimiento del tejido óseo. La estimulación mecánica *in vitro* produce incentivo a las células óseas desde sus progenitoras, dando lugar a la proliferación de células de la línea osteoclástica, osteoblástica y condrogénica, así como marcadores de inhibición o estimulación mientras que la estimulación *in vivo* proporciona una modalidad para aumentar la densidad mineral ósea, así como su masa; sin embargo, depende totalmente del estímulo.

La administración de estrógenos sigue siendo una opción muy recomendable para ayudar al tejido óseo, pues induce un alto recambio óseo, lo que protege a las partes dañadas del hueso, principalmente del hueso esponjoso al inhibir la apoptosis de los osteoblastos, así como su actividad. El resultado es una mayor vida a los osteoblastos, aumento de los osteocitos y de la densidad mineral ósea, o simplemente, conservando la morfología ósea.

Finalmente, esta revisión sistemática pretende ayudar a tomar decisiones que buscan comprender el impacto de la estimulación mecánica y el estrógeno en la salud general, específicamente en la salud dental e identificar las diferentes alternativas que pueden usarse para guiar tratamientos con un buen pronóstico y dar una mejor calidad de salud bucal.

13. Referencias

- ¹ Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I et al. Physiological bases of bone regeneration. Parte I: Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006: E47-E51. 5.
- ² Rubin, C., Recker, R., Cullen, D., Ryaby, J., McCabe, J., & McLeod, K. (2004). Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: A clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19, 343–351
- ³ Moreira-Marconi E, Dionello CF, Morel DS, et al. Could whole body vibration exercises influence the risk factors for fractures in women with osteoporosis? *Osteoporos Sarcopenia*. 2016;2(4):214-220.
- ⁴ Kerr TF, Wylie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26: 239-257
- ⁵ Barletta VJ. Correlación de la determinación de desoxipiridinolina con los valores de densitometría ósea en mujeres postmenopáusicas. Tesis digitales UNMSM
- ⁶ Menchén L, Ripoll C, Bretón C, Cuerda C, Cambor M, GarcíaPeris P, González-Lara V, Cos E. Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2005; 20 (1): 26-37. 15.
- ⁷ Fernández Solá J , Arfelis J MN. Apoptosis e implicaciones clínicas. *MTA-Med Int* 1999; 17: 425-468.
- ⁸ Khosla S, Atkinson EJ, Dunstan CR, O'Fallon WM. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(4): 1550–1554, 2002
- ⁹ Hughes DE, Boyce BF. Apoptosis in bone physiology and disease. *J ClinPathol Mol Pathol* 1997; 50: 132-137
- ¹⁰ Young MF. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. *Osteopor Int* 2003; 14 (suppl 3): S35-S42. 13.
- ¹¹ Cortina GR, Calderón JS. Modelos de experimentación para el estudio del tejido óseo. *REB* 2004; 23 (3): 107-116. 14.
- ¹² Bianchi ML. El problema de la osteoporosis en niños y adolescentes: diagnóstico y tratamiento. *Rev Arg Osteol* 2007; 6 (3): 18-26. 16.
- ¹³ Gartner LP y Hiat JL. Histología. Texto y atlas. 3ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México. 2008
- ¹⁴ Karp G. Biología Celular y Molecular. 5ª edición McGraw-Hill Interamericana. México. 2009.
- ¹⁵ Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. *Int Rev Cytol* 1976;47:327-55.
- ¹⁶ Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411
- ¹⁷ Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411. Aubin JE. Osteogenic cell differentiation. En: Davies JE ed. *Bone Engineering*. Toronto: Davies JE ed.; 2000. p. 19-30.
- ¹⁸ Heersche JNM. Mesenchymal stem cells and their involvement in bone remodeling, repair, and regeneration. En: Zarb G, Leckholm U, Albrektsson T, Tenenbaum H eds. *Aging, Osteoporosis, and Dental Implants*. Carol Stream: Quintessence Publishing Co.; 2002. p. 17-23.

-
- ¹⁹ Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K et al. Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997;89:755-64.
- ²⁰ Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblasts differentiation. *Cell* 1997;89:747-54.
- ²¹ Hoshi K, Komori T, Ozawa H. Morphological characterization of skeletal cells in *Cbfa1*-deficient mice. *Bone* 1999;25:639-51.
- ²² Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res.* 2018;59(2):99–107
- ²³ Young MF. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcif Tissue Int* 2003;72:2-4.
- ²⁴ Gehron Robey P, Fedarko NS, Hefferan TE, Bianco P, Vetter UK, Grzesik W et al. Structure and molecular regulation of bone matrix proteins. *J Bone Miner Res* 1993;8:483-7.
- ²⁵ Schonau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism. Problems and perspectives in Pediatrics. *Horm Res* 1997;48:50-9.
- ²⁶ Canalis E, Economides AN, Gaggero E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 2003;24:218-35.
- ²⁷ Davies JE, Hosseini MM. Histodynamics of endosseous wound healing. En: Davies JE ed. *Bone Engineering*. Toronto: Davies JE ed.; 2000. p. 1-14
- ²⁸ Trueta J. The role of blood vessels in osteogenesis. *J Bone Joint Surg Br* 1963;45:402.
- ²⁹ Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001;81:419-47.
- ³⁰ Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, Soballe K, Eriksen EF, Bunger C. Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors. *APMIS* 1995;103:140-6.
- ³¹ Grant SFA, Ralston SH. Genes and osteoporosis. *Endocrinology* 1997;8:232-9.
- ³² Morey ER, Baylink JJ. Inhibition of bone formation during space flight. *Science* 1978;19:172-6.
- ³³ Ham AW. Some histophysiological problems peculiar to calcified tissue. *J Bone Joint Surg Am* 1952;34:701.
- ³⁴ Jódar Gimeno E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada Charneco M, Luna del Castillo JD, Olea N. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: Role of biological markers of bone turn-over. *Calcif Tissue Int* 1997;61:370-6.
- ³⁵ Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:903-18.
- ³⁶ Prieto S. Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. En: Tresguerres JAF, ed. *Fisiología Humana*, 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1999.p.979-93.
- ³⁷ Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999;140:4367-70.
- ³⁸ Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
- ³⁹ Lukert BP, Kream BE. Clinical and basic aspects of glucocorticoid action in bone. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*. San Diego, California: Academic Press;1996.p.533-48.
- ⁴⁰ Harvey S, Hull KL. Growth hormone: A paracrine growth factor? *Endocrine* 1998;7:267-79.
- ⁴¹ Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1993; 55:131-53.
- ⁴² Hill PA, Reynolds JJ, Meikle MC. Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and -II stimulation of osteoclasts formation and function. *Endocrinology* 1995;136:124-31.
- ⁴³ Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991;263:30-48.

-
- ⁴⁴ Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res* 1993;8:565-72.
- ⁴⁵ Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411.
- ⁴⁶ Canalis E, Economides AN, Gaggero E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 2003;24:218-35.
- ⁴⁷ Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling controlling osteoblast differentiation. *Gene* 2003;316:23-32.
- ⁴⁸ Horowitz M. Matrix proteins versus cytokines in the regulation of osteoblasts function and bone formation. *Calcif Tissue Int* 2003;72:5-7.
- ⁴⁹ Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001;81:419-47.
- ⁵⁰ Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, Kukita A, Hosking D, Demulder A. Interleukin-6: A potential autocrine/paracrine agent in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 1992;89:46-52.
- ⁵¹ Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995;313:36-46.
- ⁵² Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993;64:432-44.
- ⁵³ Schonau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism. Problems and perspectives in Pediatrics. *Horm Res* 1997;48:50-9.
- ⁵⁴ Saggini, R. (2017). *The Mechanical Vibration: Therapeutic Effects and Applications*. Bentham Science Publishers Ltd.
- ⁵⁵ MLA, 8.^a edición (Modern Language Assoc.
- ⁵⁶ Mountcastle VB, Rose J. *Touch and Kinesthesia in Neurophysiology*. 1959.
- ⁵⁷ Charcot J-M. La médecine vibratoire – Application des vibrations rapides et continues a traitement de quelques maladies du système nerveux. *Prog Méd* 1892; 16: 149-51.
- ⁵⁸ Charcot J-M. Vibratory therapeutics – The application of rapid and continuous vibrations to the treatment of certain diseases of the nervous system. *J Nerv Ment Dis* 2011; 199(11): 821-7
- ⁵⁹ Whedon GD, Deitrick JE, Shorr E. Modification of the effects of immobilization upon metabolic and physiologic functions of normal men by the use of an oscillating bed. *Am J Med* 1949; 6(6): 684-711
- ⁶⁰ Rubin CT, McLeod KJ. Promotion of bony ingrowth by frequency-specific, low-amplitude mechanical strain. *Clin Orthop Relat Res* 1994; (298): 165-74.
- ⁶¹ Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *FASEB J* 2001; 15(12): 2225-9.
- ⁶²] Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K. Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature* 2001; 412(6847): 603-4.
- ⁶³ 116 Rubin C, Turner AS, Müller R, et al. Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention. *J Bone Miner Res* 2002; 17(2): 349-57.
- ⁶⁴ Fontana TL, Richardson CA, Stanton WR. The effect of weight-bearing exercise with low frequency, whole body vibration on lumbosacral proprioception: a pilot study on normal subjects. *Aust J Physiother* 2005; 51(4): 259-63.
- ⁶⁵ Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 343-51.

-
- ⁶⁶ Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 352-9.
- ⁶⁷ Armbrecht G, Belavý DL, Gast U, et al. Resistive vibration exercise attenuates bone and muscle atrophy in 56 days of bed rest: biochemical markers of bone metabolism. *Osteoporos Int* 2010; 21(4): 597-607.
- ⁶⁸ Reyes ML, Hernández M, Holmgren LJ, Sanhueza E, Escobar RG. High-frequency, low-intensity vibrations increase bone mass and muscle strength in upper limbs, improving autonomy in disabled children. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1759-66.
- ⁶⁹ Turner CH, Forwood MR. ¿What role does the osteocyte network play in bone adaptation? *Bone* 1995; 16(3): 283-5.
- ⁷⁰ Hert J, Lisková M, Landa J. Reaction of bone to mechanical stimuli. 1. Continuous and intermittent loading of tibia in rabbit. *Folia Morphol (Praha)* 1971; 19(3): 290-300.
- ⁷¹ Chamay A, Tschantz P. Mechanical influences in bone remodeling. Experimental research on Wolffs law. *J Biomech* 1972; 5(2): 173-80.
- ⁷² Lanyon LE, Baggott DG. Mechanical function as an influence on the structure and form of bone. *J Bone Joint Surg Br* 1976; 58-B(4): 436-43.
- ⁷³ Burr DB, Schaffler MB, Yang KH, et al. Skeletal change in response to altered strain environments: is woven bone a response to elevated strain? *Bone* 1989; 10(3): 223-33.
- ⁷⁴ Frost HM. Laws of bone structure. Springfield, IL: Charles C. Thomas 1964. [159] Frost HM. A determinant of bone architecture. The minimum effective strain. *Clin Orthop Relat Res* 1983; (175): 286-92.
- ⁷⁵ Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987; 2(2): 73-85.
- ⁷⁶ Frost HM. Perspectives: bones mechanical usage windows. *Bone Miner* 1992; 19(3): 257-71.
- ⁷⁷ Skerry TM. One mechanostat or many? Modifications of the site-specific response of bone to mechanical loading by nature and nurture. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6(2): 122-7.
- ⁷⁸ Carter DR. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1984; 36 (Suppl. 1): S19-24.
- ⁷⁹ Fyhrie DP, Carter DR. A unifying principle relating stress to trabecular bone morphology. *J Orthop Res* 1986; 4(3): 304-17.
- ⁸⁰ Carter DR, Fyhrie DP, Whalen RT. Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy. *J Biomech* 1987; 20(8): 785-94.
- ⁸¹ Carter DR. Mechanical loading history and skeletal biology. *J Biomech* 1987; 20(11-12): 1095-109
- ⁸² Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66(3): 397-402.
- ⁸³ Cardinale M, Bosco C. The use of vibration as an exercise intervention. *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31(1): 3-7.
- ⁸⁴ Pitukcheewanont P, Safani D, Gilsanz V, Rubin C. Short term low level mechanical stimulation increases cancellous and cortical bone density and muscles of females with osteoporosis: A pilot study. 84th Meeting of the Endocrine Society. 19-22 June 2002; San Francisco (CA). 2003; pp. 2-725.

-
- ⁸⁵ Judex S, Lei X, Han D, Rubin C. Low-magnitude mechanical signals that stimulate bone formation in the ovariectomized rat are dependent on the applied frequency but not on the strain magnitude. *J Biomech* 2007; 40(6): 1333-9.
- ⁸⁶ Totosy de Zepetnek JO, Giangregorio LM, Craven BC. Whole-body vibration as potential intervention for people with low bone mineral density and osteoporosis: a review. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46(4): 529-42.
- ⁸⁷ Cardinale M, Wakeling J. Whole body vibration exercise: are vibrations good for you? *Br J Sports Med* 2005; 39(9): 585-9.
- ⁸⁸ Srinivasan S, Weimer DA, Agans SC, Bain SD, Gross TS. Low-magnitude mechanical loading becomes osteogenic when rest is inserted between each load cycle. *J Bone Miner Res* 2002; 17(9): 1613-20.
- ⁸⁹ Martin RB, Burr DB. *Structure, Function, and Adaptation of Compact Bone*. New York: Raven Press 1989.
- ⁹⁰ Silbert JE. Advances in the biochemistry of proteoglycans. In: Uitto J, Perejda AJ, Eds. *Connective Tissue Disease: Molecular Pathology of the Extracellular Matrix*. New York: Marcel Dekker 1987; pp.83-98.
- ⁹¹ Chen CS, Ingber DE. Tensegrity and mechanoregulation: from skeleton to cytoskeleton. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7(1): 81-94.
- ⁹² Ingber D. Integrins as mechanochemical transducers. *Curr Opin Cell Biol* 1991; 3(5): 841-8.
- ⁹³ Ingber D. How cells (might) sense microgravity. *FASEB J* 1999; 13 (Suppl.): S3-S15.
- ⁹⁴ Wang N, Tolić-Nørrelykke IM, Chen J, et al. Cell prestress. I. Stiffness and prestress are closely associated in adherent contractile cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282(3): C606-16.
- ⁹⁵ Stamenović D, Mijailovich SM, Tolić-Nørrelykke IM, Chen J, Wang N. Cell prestress. II. Contribution of microtubules. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282(3): C617-24.
- ⁹⁶ Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; 285(5430): 1028-32.
- ⁹⁷ Tania Carola Padilla Cáceres, Paula Catacora Padilla. Enfoque biológico y aceleración del movimiento dental ortodóncico: Revisión de literatura. *Revista de postgrado*. 2021.
- ⁹⁸ Furuya M, Kikuta J, Fujimori S, Seno S, Maeda H, Shirazaki M, et al. Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions in vivo. *Nat Commun*. 2018;9(1):300
- ⁹⁹ Schenkein HA, Thomas RR. Anticardiolipin from periodontitis patients impact fetal loss and annexin V. *J Dent Res*. 2020;99(7):797–803.
- ¹⁰⁰ Leethanakul C, Suamphan S, Jitpukdeebodintra S, Thongudomporn U, Charoemratrote C. Vibratory stimulation increases interleukin-1 beta secretion during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*. 2015;86(1):74-80.
- ¹⁰¹ Pavlin D, Anthony R, Raj V, Gakunga PT, editors. *Cyclic loading (vibration) accelerates tooth movement in orthodontic patients: a double-blind, randomized controlled trial*. *Semin Orthod*; 2015: Elsevier.
- ¹⁰² Wolff J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin: Hirschwald 1892. [Maquet P, Furlong R (trans). *The Law of Bone Remodeling*. Berlin: Springer 1986.
- ¹⁰³ Canalis E. Effect of insulin like growth factor I on DNA and protein synthesis in cultures rat calvariae. *J Clin Invest* 1980; 66: 709-19
- ¹⁰⁴ Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281
- ¹⁰⁵ Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37

-
- ¹⁰⁶ Di Stefano M, Formoso F, Tamone C, Aimo G, Mengozzi G, Bergui S, Isaia G. Short-term urine deoxypyridinoline biological variability in the first 5 years after menopause. *Clin Chemistry* 2005; 51 (11): 2189-2192.
- ¹⁰⁷ Cristina Mamédo Da-Costa Santos CM, de Mattos-Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.),
- ¹⁰⁸ McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020; 1- 7.
- ¹⁰⁹ Jadad AR, Carrol D, jenkinson C, Reynolds DJIM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Contr Clin Trials*. 1996; 17 (1): 1-12.
- ¹¹⁰ Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I et al. Physiological bases of bone regeneration. Parte I: Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006: E47-E51. 5.
- ¹¹¹ Rubin, C., Recker, R., Cullen, D., Ryaby, J., McCabe, J., & McLeod, K. (2004). Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: A clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19, 343–351.
- ¹¹² Moreira-Marconi E, Dionello CF, Morel DS, et al. Could whole body vibration exercises influence the risk factors for fractures in women with osteoporosis? *Osteoporos Sarcopenia*. 2016;2(4):214-220.
- ¹¹³ Kerr TF, Wylie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26: 239-257
- ¹¹⁴ Fernández Solá J , Arfelis J MN. Apoptosis e implicaciones clínicas. *MTA-Med Int* 1999; 17: 425-468.
- ¹¹⁵ Hughes DE, Boyce BF. Apoptosis in bone physiology and disease. *J ClinPathol Mol Pathol* 1997; 50: 132-137
- ¹¹⁶ Ortiz J . Apoptosis y hueso. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1995; 4: 169-171
- ¹¹⁷ Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrin Rev* 2000; 21: 115-137.12.
- ¹¹⁸ Noble BS, Reeve J . Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 159: 7-13.
- ¹¹⁹ Page M, McKenzie J. La declaración de PRISMA 2020; una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ*. 2021; 372;71.

14. ANEXOS



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Odontología
Sociedad Nacional de Investigadores en Odontología, A. C.



ENIQ
XXX Encuentro Nacional y XXI Iberoamericano
de Investigación en Odontología

Otorgan el presente

RECONOCIMIENTO

MAGALI GONZALEZ RODRÍGUEZ, ROSINA EUGENIA VILLANUEVA ARRIAGA, SALVADOR GARCÍA
A **LÓPEZ, NELLY MOLINA FRECHERO**

Categoría: BÁSICA , Nivel: MAESTRÍA

Por su participación académica con la presentación en cartel
EFFECTOS DE LA MICROVIBRACIÓN Y ESTRÓGENO IN VIVO EN LA REMODELACIÓN ÓSEA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

en el marco del
XXX Encuentro Nacional y XXI Iberoamericano
de Investigación en Odontología
efectuado los días 9 • 10 y 11 de noviembre de 2022.

Folio 42109112203

“Por mi raza hablará el espíritu”
Ciudad Universitaria, 11 de noviembre de 2022.


Dr. Francisco Javier Marichi Rodríguez
Director
Facultad de Odontología, UNAM


Dr. Amaury de Jesús Pozos Guillén
Presidente de la Sociedad Nacional
de Investigadores en Odontología, A.C.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Odontología
Sociedad Nacional de Investigadores en Odontología, A. C.



Otorgan la presente

CONSTANCIA

A

Magali González Rodríguez

Por su asistencia al

XXX Encuentro Nacional y XXI Iberoamericano
de Investigación en Odontología

efectuado los días 9 · 10 y 11 de noviembre de 2022.

Valor Curricular de 24 horas crédito de Educación Continua, FO, UNAM

Folio _____ 421091122113 _____

“Por mi raza hablará el espíritu”

Ciudad Universitaria, 11 de noviembre de 2022.

Dr. Francisco Javier Marichi Rodríguez
Director
Facultad de Odontología, UNAM

Dr. Amaury de Jesús Pozos Guillén
Presidente de la Sociedad Nacional
de Investigadores en Odontología, A.C.

Efectos de la microvibración y estrógeno en la remodelación ósea: revisión sistemática.

Effects of micro-vibration and estrogen on bone: a systematic review.

Magali González Rodríguez,* Rosina Eugenia Villanueva Arriaga,* Salvador García López,[†]
Nelly Molina-Frechero,* Yomira Salgado Martínez*

RESUMEN

Introducción: la pérdida de hueso es un suceso que afecta a la totalidad del esqueleto. Así, las alteraciones musculoesqueléticas afectan a millones de personas en todo el mundo y están entre las causas más comunes de dolor crónico. **Objetivo:** conocer los efectos de la microvibración y estrógeno en el remodelado óseo. **Material y métodos:** se realizó una revisión sistemática, se buscó en siete bases de datos, se incluyeron estudios clínicos controlados realizados con ratas o ratones en el periodo de publicación del 2004 al 2022. La calidad de la evidencia sintetizada se evaluó con la escala de Jadad. **Resultados:** se identificaron quince artículos como estudios primarios. La microvibración reportó cambios *in vivo/in vitro* totalmente dependientes del estímulo que conlleva incremento de la cortical externa. A su vez, con la administración de estrógeno se reportaron efectos, específicamente, en el hueso trabecular y en el periostio, así como colágeno inmaduro que indican un recambio óseo. **Conclusión:** tanto la microvibración como la administración de estrógeno coadyuvan a la remodelación del tejido óseo y son aprovechables como tratamiento en el momento que exista un problema de pérdida ósea.

Palabras clave: estrógeno, ratones, remodelación ósea, microvibración, vibración, estimulación mecánica.

ABSTRACT

Introduction: Bone loss is an event that affects the entire skeleton. Thus, musculoskeletal disorders affect millions of people worldwide and are among the most common causes of chronic pain. **Objective:** to know the effects of micro-vibration and estrogen on bone remodelling. **Material and methods:** a systematic review was carried out; seven databases were searched; Controlled clinical studies conducted with rats or mice in the publication period from 2004 to 2022 were included. The quality of the synthesized evidence was assessed using the Jadad scale. **Results:** fifteen articles were identified as primary studies. Micro vibration reported *in vivo/in vitro* changes dependent on the stimulus that entails an increase in the outer cortex. In turn, with the administration of estrogen, effects were reported, specifically in the trabecular bone and in the periosteum, as well as immature collagen that indicates bone turnover. **Conclusion:** both micro-vibration and the administration of estrogen contribute to the remodelling of bone tissue and are usable as a treatment for bone loss.

Keywords: estrogen, mice, bone remodeling, micro vibration, vibration, mechanical loading.

Abreviaturas:

ARKTUS = plataforma comercial oscilante triangular profesional.
BMSC = células estromales de la médula.
BS/OC = superficie de reabsorción ósea por osteoclastos.
DMO = densidad mineral ósea.
FIBD = factor de aumento de densidad ósea.
II = inyección intramuscular.

IS = inyección subcutánea.
MV = vibración mecánica.
OC = osteocalcina.
OcA = área de osteoclastos.
OcN = núcleo de osteoclastos.
OPG = osteoprotegerina.
PCNA = antígeno nuclear de células en proliferación.
RANKL = receptor del ligando del factor nuclear kappa B.

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

[†] Departamento de Ortodoncia, Hospital General «Dr. Manuel Gea González», UNAM, Universidad Intercontinental, CDMX, México.

Recibido: 15 de diciembre 2022. Aceptado: 15 de marzo de 2023.

Citar como: González RM, Villanueva ARE, García LS, Molina-Frechero N, Salgado MY. Efectos de la microvibración y estrógeno en la remodelación ósea: revisión sistemática. Rev ADM. 2023; 80 (2): 104-114. <https://dx.doi.org/10.35366/110651>



Robvis = Risk-of-bias Visualization
 TBMS = microestructura ósea trabecular
 TRACP-5b = fosfatasa ácida-5b resistente al tartrato
 TRAP^p = tumor cell-released autophagosomes
 WBV = vibración de cuerpo entero

INTRODUCCIÓN

De forma histológica el tejido óseo es de tipo conectivo especializado, se integra con células óseas y sustancia fundamental (la mayor parte de ésta mineralizada), lo cual le da la característica de rigidez y dureza.^{1,2} El remodelado óseo es un proceso constante mediante el cual el hueso se renueva y recambia, lo que le permite responder a las necesidades mecánicas o metabólicas del organismo. En este proceso se involucran las células osteoprogenitoras, gracias a la reabsorción ósea efectuada por los osteoclastos, a lo que se agrega la formación del tejido óseo desarrollado por los osteoblastos, mismos que son regulados por diferentes factores.³⁻⁵ Durante este proceso no cambia la estructura ni el volumen óseo, si en un determinado momento el proceso se ve alterado, pueden presentarse diversas enfermedades (osteopetrosis, osteoporosis, etcétera).^{6,7}

La vibración mecánica es la forma más simple y pura de aplicación de la energía vibratoria en medicina física y rehabilitación. Las investigaciones recientes sobre los efectos de las vibraciones se han abocado a identificar los mecanismos moleculares que median la transducción de señales a nivel tisular. La estimulación por microvibraciones aumenta la densidad mineral ósea, por lo que se ha propuesto como un tratamiento amplio no farmacológico.⁸

Los estrógenos poseen un doble efecto en el metabolismo del hueso: favorecen la formación ósea y disminuyen la resorción ósea. La investigación de años recientes ha verificado que los estrógenos tienen la capacidad de inducir un aumento en los niveles de osteoprotegerina (OPG). Esta proteína la expresan los osteoblastos en tanto cumplen la función de inhibir la resorción del hueso.⁹ Es por esto que, la deficiencia de estrógenos ejerce un factor perjudicial importante en la pérdida ósea y, en consecuencia, se vincula a diversas enfermedades de este tejido.^{9,11}

Se ha descrito que la microvibración acelera el movimiento dentario en el tratamiento ortodóntico, de lo cual depende un correcto proceso en la remodelación ósea.¹² En odontología el remodelado óseo está involucrado en distintos tratamientos, esto motiva la importancia de conocer los efectos que se pueden inducir en este proceso mediante la microvibración y la administración de estrógenos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos de investigación siguiendo los criterios PRISMA 2020.¹³ El protocolo de búsqueda se centró en la pregunta de investigación: ¿cuáles son los efectos de la microvibración y estrógeno en función de la apoptosis en el remodelado óseo? Fue realizado acorde a la metodología PICO:¹⁴

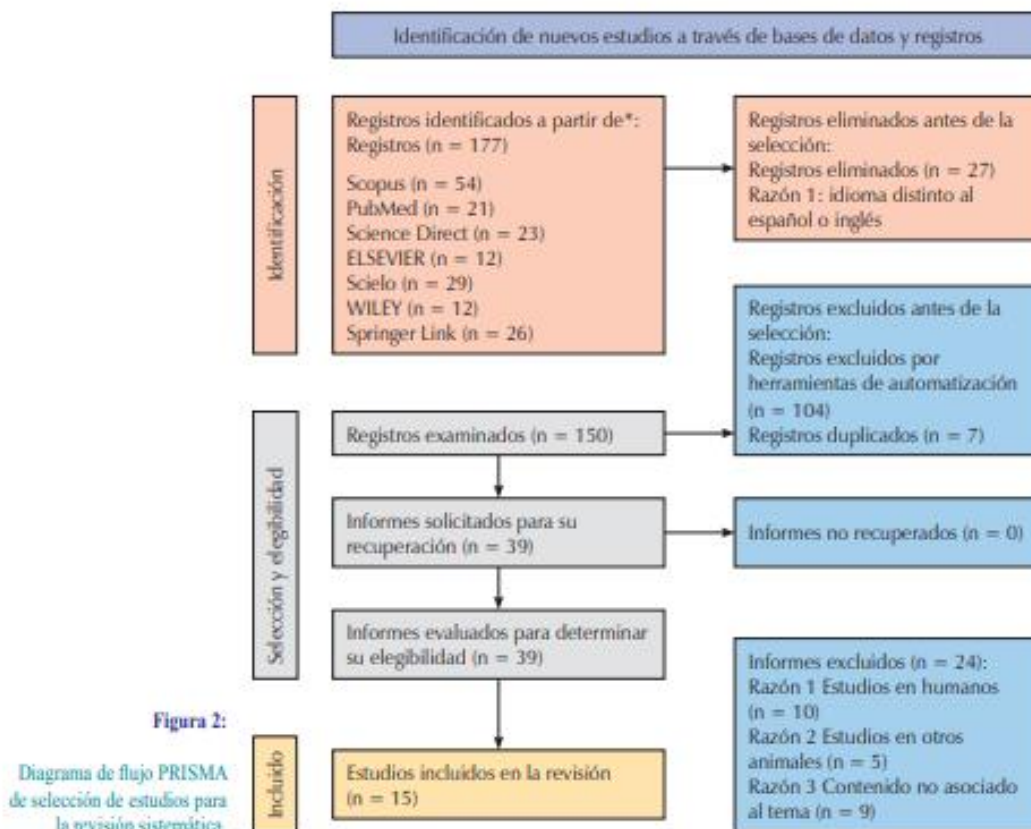
P (Problema): alteraciones en el remodelado óseo.

I (Intervención): revisión sistemática de los efectos en el remodelado óseo con microvibración y estrógeno en función de la apoptosis.



Figura 1:

Estrategia de búsqueda con las palabras clave y booleanos utilizados en las siete bases de datos.



C (Control/comparación): microvibración y estrógeno.
O (Outcomes/resultados de interés): conocer la relación del remodelado óseo inducido con microvibración y estrógeno

Criterios de selección

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

1. Inclusión: periodo de publicación de 2004-2020: libre acceso, originales con texto completo, artículos en inglés y estudios clínicos realizados en ratas o ratones.
2. Exclusión: artículos en humanos, artículos en otro tipo de animales y artículos sin libre acceso.
3. Eliminación: contenido irrelevante o no asociado, artículos duplicados y tesis.

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

Bases de búsqueda y extracción de datos

La búsqueda se realizó en siete bases de datos: Scopus, PudMed, Sciencedirect, ELSIEVER, Scielo, WILEY y Springer Link; con el empleo de la siguiente estrategia de búsqueda: Bone remodeling **OR** Bone **AND** microvibration **OR** vibration **AND** Estrogen **AND** rats **OR** mice (Figura 1). Se extrajeron los datos en formularios predefinidos realizados con Excel 2016, donde se recolectaron los datos de los artículos como: autor principal, tipo de estudio realizado, revista, país, año de publicación, etcétera.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo al sesgo

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos se realizó con la escala Jadad.¹⁵ Para la puntuación de esta escala se tomarán los valores superiores a tres como de calidad alta y menores a tres de calidad baja. Para la evaluación de riesgo al sesgo se utilizó la herramienta de Robvis (Risk-of-bias VISualization) para visualizar evaluaciones del riesgo de sesgo.¹⁶

RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica acorde a PRISMA,¹³ se identificaron 177 artículos, de los que 15 cumplieron con los criterios de selección (Figura 2).

Resultados de la evaluación de la calidad metodológica y riesgo a sesgo de los artículos

En la evaluación de calidad de los 15 estudios seleccionados con base en el método JADAD, se observa que los artículos seleccionados en esta revisión sistemática cuentan con una evaluación de mayor calidad, acorde a la suma de puntos que expresaron. En la evaluación del riesgo a sesgo de los artículos podemos observar que los artículos seleccionados presentan un bajo riesgo (Figuras 3 y 4).

Características de la población estudiada

Los artículos se dividieron en dos grupos: estudios realizados con estimulación mecánica vibratoria que representan 46.6%, y estudios con administración de estrógeno con 53.3%. A su vez, los estudios con estimulación vibratoria se subdividieron, por su forma de realización, in vivo o in vitro. De los 15 estudios seleccionados, 60% utilizaron ratas Wistar, 13.3% emplearon ratones suizos, 6.6% recurrieron a diferentes especies, un estudio no especificó los

| Estudio | Años | Riesgo de sesgo | | | | | Total |
|--------------------------|------|-----------------|----|----|----|----|-------|
| | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | |
| Zhang Y et al. | 2016 | + | + | + | + | + | + |
| García-López S et al. | 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Hou W et al. | 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Cardoso AL et al. | 2021 | + | + | + | + | + | - |
| Kakihata CMM et al. | 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Sakamoto M et al. | 2019 | + | + | + | + | + | - |
| Minematsu A et al. | 2019 | + | + | + | + | + | + |
| Müller ST et al. | 2018 | + | + | + | + | + | + |
| Florencio-Silva R et al. | 2018 | + | + | + | + | + | - |
| Faloni AP de S et al. | 2012 | + | + | + | + | + | - |
| Liedert A et al. | 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Duarte PM et al. | 2004 | + | + | + | + | + | + |
| Moura MLA et al. | 2018 | + | + | + | + | + | + |
| Spalding M et al. | 2014 | + | + | + | + | + | + |
| Ciro G et al. | 2008 | + | + | + | + | + | + |

D1: ¿Fueron los objetivos adecuados para la población del estudio?
 D2: ¿Fueron los estudios experimentales controlados?
 D3: ¿Fueron los objetivos del estudio descritos detalladamente?
 D4: ¿Se describió el método usado para la remodelación del hueso?
 D5: ¿Hubo un adecuado análisis estadístico?

Juicio
 + Alto
 - No claro
 + Bajo

Figura 3: Semáforo de riesgo de sesgo de los artículos seleccionados obtenidos con la herramienta Robvis (ROB-2).



Figura 4: Promedio en porcentaje del riesgo de sesgo por categoría de los artículos seleccionados.

ratones y sólo uno utilizó la línea celular MC3T3-E1. El género de ratones predominante fue el de hembras con 60%, seguido de ratones macho con 13.3%, mientras que 26.6% no especificaron el género.

Resultados esperados

Las Tablas 1 y 2 muestran la metodología utilizada en los artículos (estimulación vibratoria, microvibraciones, o administración de estrógeno in vivo). Los cambios con estimulación vibratoria se muestran en la Figura 5. Se emplearon diferentes frecuencias en la microvibración in vivo con las cuales se obtuvo un aumento de la densidad mineral ósea (DMO). En cuanto al tipo de especie, la más utilizada fue la rata Wistar con 67%, 17% fueron ratas Sprague-Dawler y 16% experimentaron con BALB/c. En los resultados con tratamiento de estrógeno in vivo todos reportaron cambios positivos en el tejido óseo (Figura 6). En la Figura 7 se muestran los resultados que obtuvieron autores que combinaron el tratamiento de estrógeno y estimulación vibratoria, donde podemos observar que se obtuvieron más cambios en la DMO. En cuanto al tipo de especie de laboratorio, 66% emplearon Ratas Wistar, 25% ocuparon ratones suizos y 13% no especificaron la especie.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática tuvo como objetivo conocer los efectos que ejercen el tratamiento mecánico como la microvibración y la administración de estrógeno en la remodelación ósea, para así poder comparar sus resultados, considerando que la vibración mecánica puede alterar la expresión de ciertos factores que coadyuvan en la diferenciación y proliferación celular, así como los mecanismos celulares o moleculares que inducen la inhibición de la actividad de los osteoclastos y, por otra parte, el estrógeno que desempeña una función importante en

el mantenimiento del tejido óseo al inhibir la resorción ósea excesiva, por lo que la estimulación con estrógeno a las células osteoblásticas incrementa su supervivencia.

Tratamiento con microvibración o vibración mecánica

Las vibraciones mecánicas inducen la diferenciación de células del estroma de la médula ósea y aumentan la formación de tejido óseo a partir de sus células progenitoras. En un estudio, al utilizar un calibrador de transductor de vibraciones a células MC3T3-E1 en distintas magnitudes de 0.14, 0.32 y 0.49 g, aumentaron la calcificación y la actividad de la fosfatasa alcalina. El nivel de expresión de β -catenina aumentó a vibraciones de 0.49 g, lo cual es importante ya que regula la diferenciación de los osteoblastos. En cuanto a la expresión de proteínas que tienen una función importante en la diferenciación osteogénica, se obtuvieron registros elevados de BMP2, Osterix y Cyclin D1, con lo que se concluyó que la microvibración induce la osteogénesis, ya que promueve la proliferación de osteoblastos a través de la señal de β -catenina y las otras proteínas antes mencionadas. También se obtuvo un aumento de células apoptóticas con vibraciones sometidas a magnitudes de 0.66 y 0.8 g.¹⁷

Los osteocitos en el tejido óseo son mecanosensibles que actúan como activadores del receptor del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL, por sus siglas en inglés), al aplicar vibración a células parecidas a osteocitos MLO-Y4 in vitro aumenta la expresión RANKL y al mismo tiempo se afecta la expresión de la OPG, esto indica que incrementa la relación RANKL/OPG, lo que mejora el proceso de maduración de los osteoclastos. Se demostró que la vibración estimuló la resorción del tejido óseo en el lado de compresión del hueso alveolar durante el movimiento del diente en un tratamiento de ortodoncia. Por tanto, la microvibración podría tener un efecto positivo sobre la osteoclastogénesis, lo que induciría una aceleración del movimiento dental y, además, indicaría que RANKL,

Tabla 1: Evaluación de los resultados obtenidos con estimulación vibratoria de los artículos seleccionados.

| Autor y año | Tipo de vibración | Tipo de estudio | Cultivo celular o especie de ratón | Magnitud y frecuencia | Tiempo y días de tratamiento | Factores que se evaluaron | Resultados del grupo experimental en comparación con el control |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zhang Y et al. 2016 | LMHF | <i>In vitro</i> | MC3T3-E1 | 0.06, 0.14, 0.32, 0.49, 0.66 o 0.8 g 40 Hz | 30 min/día 3 días | MC3T3-E1 β-catenina CyclinD1, Runx2, Osterix y BMP2 Apoptosis celular | Aumento de β-catenina (0.49 g) Aumento proteína Runx2 (0.32 g), BMP2, Osterix y Ciclina D1 (0.49 g) Aumento células apoptóticas (0.66 g, 0.8 g) |
| Sakamoto M et al. 2019 | Motor de vibración cilíndrico | <i>In vivo</i> | Ratas Wistar | 0.5 gf 48.3 Hz | 1 min - | NF-κB RANKL MLO-Y4 | Fosforilación del inhibidor de NF-κB (IκB) Aumento de RANKL Aumento de la relación RANKL/OPG Células MLO-Y4 mejoró la osteoclastogénesis |
| Minematsu A et al. 2019 | WBV BigWave | <i>In vivo</i> | Ratas Wistar | 0.5 g, 15, 30, 45, 60 y 90 Hz | 15 min/d 5 d/sem, durante 8 semanas | Masa ósea trabecular TBMS OC TRACP-5b | Mejóro la masa ósea trabecular y los parámetros de TBMS (45 Hz y 60 Hz) Niveles altos OC y TRACP-5b (45 Hz) |
| García-López S et al. 2020 | AcceleDent® Aura | <i>In vitro</i> | Ratón BALB/c | 0.25 N 30 Hz | 20 min 1 día | IL-4, IL-13, IL-17, OPG, RANKL y TGF-β, PCNA, caspasa 3/7, catepsina K | Aumento de IL-4, IL-13, IL-17, OPG y TGF-β Disminución de RANKL PCNA y caspasa 3/7 se regularon Catepsina K regulada al alza |
| Hou W et al. 2020 | Sensor de vibración GJX-5 | <i>In vitro</i> | Ratas Sprague-Dawley | 0.49 g 40 Hz | 30 min c/24 h 1, 3, 5, 7, 14 y 21 días | BMSC, agregano, Sox9, BMP7, Colágeno X | No se afectó BMSC agregano, Sox9 y BMP7 Colágeno X disminuyeron |
| Kakihata CMM et al. 2020 | ARKTUS | <i>In vivo</i> | Ratas Wistar | Amplitud 2 mm 60 Hz | 10 min 3 días | Área ósea Espesor Osteocitos | Mayor porcentaje de tejido esponjoso Aumento del grosor y porcentaje de tejido cortical Osteocitos no se alteraron |
| Cardoso AL et al. 2021 | VP de alternancia lateral | <i>In vivo</i> | Ratas Wistar | 1 g y 4 g 10 y 20 Hz | 1 min/d 60 días | DMO FIBD | DMO aumentó en ratas (WBV de 10 Hz y 20 Hz) FIBD fue mayor (WBV) |

WBV = vibración en dirección vertical. ARKTUS = plataforma comercial oscilante triangular profesional. TBMS = microestructura ósea trabecular. OC = osteocalcina. TRACP-5b = fosfatasa ácida-5b resistente al tartrato. PCNA = antígeno nuclear de células en proliferación. BMSC = células estromales de la médula. FIBD = factor de aumento de la densidad ósea. OPG = osteoprotegerina.

Tabla 2: Evaluación de los resultados obtenidos con administración de estrógeno de los artículos seleccionados.

| Autor y año | Tipo de estrógeno o tratamiento | Especie de ratón | Dosis y tiempo de tratamiento | Vía de administración | Factores evaluados | Resultados |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Duarte PM et al. 2004 | 17 β -estradiol Sigma Chemical, St. Louis, MO, EE | Ratas Wistar | 20 lg/kg de peso corporal 4 días | IS | Fosfatasa alcalina y calcio | Fosfatasa alcalina y calcio fue mayor |
| Giro G et al. 2008 | 17 β -estradiol Sigma Chemical Co., St. Louis, MO | Ratas Wistar | 20 g/kg de peso corporal 5 días | IS | DMO | Aumento DMO |
| Faloni AP de S et al. 2012 | Hexahidrobencosto de estradiol Benzoginoestriol ap. | Ratones suizos | 0.125 mg 100 g 7 días | II | OcA, OcN y TRAP (BS/Oc) Apoptosis osteoclastos | Reducción de OcA, OcN y BS/Oc Aumento de cuerpos apoptóticos |
| Spalding M et al. 2014 | 17 β -estradiol | Ratas Wistar | 5 lg/100 g de peso 28 días | IS | Hueso trabecular | Porcentaje mayor |
| Müller ST et al. 2018 | Tubo de silicona de 5 mm de largo con estradiol cristalizado | Ratas Wistar | - 42 días | - | Estructura trabecular tibial | Aumento grosor |
| Florencio-Silva R et al. 2018 | Iones de estrógeno (diestilbestrol Sigma-Aldrich Co. LLC, Brasil) | Ratas Wistar | 30 μ g/kg de peso corporal 45 días I | IS | Osteocitos | Mayor número de osteocitos |
| Moura MLA et al. 2018 | MV de aceleración vertical 17 β -estradiol | Ratones Suizos | 60 Hz con amplitud < 1.0 mm/30 min/día por 5 días 10 lg kg-1 día/7 días | IS | Composición corporal y DMO | Disminución del porcentaje de grasa, DMO aumentó |
| Liedert A et al. 2020 | 17 β -estradiol por gránulo de liberación de 60 días Carga de cúbito 120 ciclos | Ratones | 0.18 mg 2 Hz; 2.5 N 10 días | IS | β -catenina | β -catenina aumentó |

IS = inyección subcutánea. DMO = densidad mineral ósea. II = inyección intramuscular. MV = vibración mecánica. OcA = área de osteoclastos. OcN = núcleo de osteoclastos. TRAP = tumor cell-released autophagosomes. BS/Oc = superficie de reabsorción ósea por osteoclastos.

expresada específicamente en los osteocitos, tiene un rol significativo para la remodelación ósea en adultos.¹⁸ Por otra parte, la vibración de 0.25 N y 30 Hz a osteoblastos cultivados que se obtuvieron de calota de ratón

BALB/c, expreso niveles bajos de RANKL y elevación en los niveles de la OPG. Éste es un dato importante, ya que es un decodificador natural de RANKL que promueve la apoptosis de los osteoclastos junto con las interleucinas

IL-4 e IL-13. Asimismo, la regulación positiva de la caspasa 3/7 en los osteoclastos contribuyó a la apoptosis; por lo que la microvibración promueve factores que inhiben a los osteoclastos, inducen apoptosis y, a su vez, activan a los osteoblastos, lo que da como resultado un aumento de la densidad mineral de la superficie ósea.¹⁹

La vibración aplicada a células madre mesenquimales, a diferencia de los otros resultados, induce proliferación celular durante los primeros siete días al estimular la formación de cartilago entre algunos fragmentos del hueso; hecho verificado al obtener niveles aumentados de agregano, Sox9 y BMP7 que representan marcadores específicos en este proceso, lo cual confirma la vibración como una herramienta alternativa para inducir la diferenciación condrogénica, células especializadas del tejido esquelético.²⁰ Asimismo, está documentado que la vibración de cuerpo entero (WBV, por sus siglas en inglés) aumenta la masa ósea y mejora los parámetros estructurales en roedores jóvenes. En un estudio se aplicó este tipo de vibración *in vivo*, lo que aumentó la masa ósea trabecular, así como en los parámetros de la microestructura ósea trabecular. Este resultado nos indica que la microvibración indujo remodelación ósea, comprobado con los niveles séricos aumentados de la osteocalcina (marcador de la formación ósea), así como de la fosfatasa ácida-5b resistente al tartrato.²¹ Por otro lado, la WBV *in vivo* aumenta la densidad ósea, evaluación obtenida mediante escala de grises de las imágenes radiográficas que determinó un factor de aumento de densidad ósea (FIBD, por sus siglas en inglés). Estos resultados indican que, efectivamente, existe un aumento de la densidad ósea por el efecto osteogénico resultado de la estimulación vibratoria; sin embargo, dependen totalmente de la frecuencia del estímulo.²²

Cambios en el tejido óseo con estimulación vibratoria

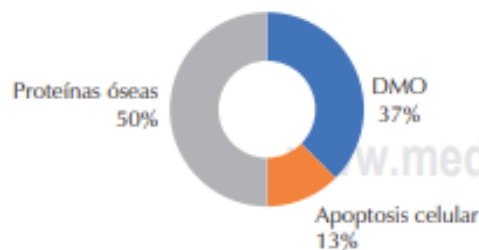


Figura 5: Cambios obtenidos con estimulación vibratoria de los artículos seleccionados.

DMO = densidad mineral ósea.

Cambios en el tejido óseo con estrógeno *in vivo*

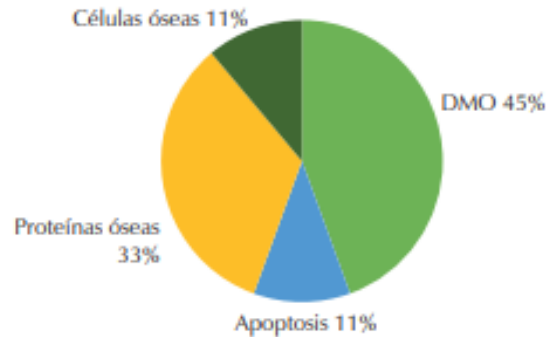


Figura 6: Cambios obtenidos con tratamiento de estrógeno *in vivo* de los artículos seleccionados.

DMO = densidad mineral ósea.

La respuesta de las células óseas a la vibración depende de varios parámetros, que incluyen: la frecuencia, la magnitud/aceleración y la duración de la carga aplicada. Un estudio aplicó vibración como tratamiento, donde no se afectaron los osteocitos y se provocó un aumento de la masa ósea al crecer el porcentaje de tejido esponjoso y tejido cortical, así como un incremento de su grosor. Estos cambios se debieron, probablemente, al proceso de mecanotransducción, donde los osteocitos actúan como receptores de carga mecánica y transforman este tipo de estímulo en una respuesta bioquímica, lo cual nos indica que la vibración promueve el aumento de la masa ósea.²³

Tratamiento con administración de estrógeno

El reemplazo de las hormonas estrogénicas sigue siendo un tratamiento que previene la osteoporosis, ya que se han observado cambios osteoporóticos en el hueso de la cavidad oral. Un estado deficiente de estrógenos afecta directamente al hueso alveolar, independientemente de otros factores, lo que da como resultado pérdida ósea, específicamente en la zona de la furca, pérdida que se restauró al administrar 17 β -estradiol, tras lo cual se confirmaron niveles séricos altos de fosfatasa alcalina y calcio, indicadores de que se consiguió un alto recambio óseo.²⁴

En otro estudio después de la administración de hexahidrobenzoato de estradiol, se extrajeron fragmentos maxilares para procesar y evaluar el hueso alveolar, donde se encontraron cuerpos apoptóticos de los osteoclastos, indicadores de que el estrógeno puede actuar directamente sobre las células osteoclásticas al controlar su

supervivencia además de provocar su apoptosis, ya que se obtuvo una reducción en el área, número de núcleos, así como en la superficie de resorción ósea; esto confirmó que los estrógenos provocan cambios en la estructura de los osteoclastos del hueso alveolar.²⁵

Se ha comprobado que la supervivencia de los osteocitos, el tipo de célula más abundante cuando la matriz se encuentra mineralizada, depende de la autofagia. Ésta, se describe como un mecanismo programado de supervivencia celular, como en un estudio se tomó fragmentos del maxilar que contenían proceso alveolar de los primeros molares después de haber administrado iones de estrógeno y obtuvo una alta cantidad de osteocitos, la célula esencial para la homeostasis ósea y que, además, gestiona el proceso de remodelación. El resultado indica que el estrógeno mejora la vida de los osteocitos al inhibir su apoptosis y puede mantener su supervivencia en el proceso alveolar.²⁶ Se ha verificado que la señalización del receptor de estrógeno y la Wnt/ β -catenina se relacionan con la mecanotransducción. El primero interviene como mediador de la acumulación de masa ósea, en tanto que actúa y causa efectos indirectos sobre los osteoclastos; mientras que el segundo es un señuelo para la diferenciación de células osteogénicas y la formación del tejido óseo. Al emplearse carga mecánica y administración de 17 β -estradiol, los dos tratamientos interactúan directamente en la adaptación de la masa ósea y aumentan la activación del señuelo Wnt/ β -catenina. Ambos tratamientos aumentan la formación de tejido óseo, sólo que con el empleo de estrógenos la formación ósea depende totalmente de su estado o cantidad.²⁷



Figura 7: Resultados de los cambios en el tejido óseo obtenidos con estrógeno y estimulación vibratoria *in vivo* de los artículos seleccionados.

DMO = densidad mineral ósea.

Se ha señalado a los implantes como una gran opción de rehabilitación bucal; sin embargo, las enfermedades sistémicas son factores potencialmente relacionados con una mala osteointegración, ya que una excesiva reabsorción causada por deficiencia de estrógenos afecta al hueso trabecular. Así lo reportó un estudio en donde se colocaron implantes en las tibias de ratas Wistar y se administró 17 β -estradiol; de tal manera que la DMO presentó valores aumentados, esto comprueba que inhibe la pérdida de masa ósea principalmente del hueso esponjoso y sugiere que es un tratamiento de alta eficacia para prevenir la pérdida ósea.²⁸ En otro estudio, el aumento del porcentaje de hueso trabecular presentó variaciones de acuerdo con el periodo de inicio del tratamiento, al administrarse 17 β -estradiol en diferentes periodos de tiempo: al inicio, a una semana, a dos, a tres y a cuatro semanas posteriores. Los grupos en los que se administró de forma inmediata presentaron un aumento del porcentaje del hueso trabecular en comparación con los otros que, además, perdieron peso. Estos efectos ocurren debido a la inhibición de la resorción ósea, probablemente como efecto de la inhibición de los mecanismos de actividad de los osteoclastos. Visto esto, se debe iniciar una terapia temprana de estrógenos para poder mantener la DMO, así como su morfología.²⁹

Como ha sido mencionado, la conservación del metabolismo óseo está relacionada con los niveles de estrógeno, aunque es importante mencionar que el ejercicio o la estimulación con vibración también ejercen un rol importante para el mantenimiento del tejido óseo; como en un estudio donde se colocó un tubo de silicona de 5 mm de largo con estradiol cristalizado en ratas Wistar. Un grupo de éstas tuvo acceso a ruedas para hacer ejercicio, mientras el grupo de control no lo tuvo. El grupo de estrógeno con acceso a ejercicio aumento 110% el grosor trabecular, en tanto que el grupo sin acceso sólo tuvo un efecto protector; con lo cual se concluyó que la administración de estrógeno tiene un alto impacto en la estimulación del movimiento. El grupo sin administración de estrógenos no presentó energía para la rueda, lo que demuestra, al igual que hicieron Spalding y colaboradores,²⁹ que la intervención con estrógeno tiene mayor efecto o es más eficiente a corto plazo para poder prevenir la pérdida ósea, además de preservar la motivación general para realizar ejercicio.³⁰ En otra investigación donde también se combinó la administración de 17 β -estradiol con vibración de aceleración vertical, se reportaron bajos niveles en el porcentaje de grasa corporal en los grupos tratados con estrógenos y en el grupo de estrógenos más la vibración mecánica; esto se debe a que las señales mecánicas afectan los sistemas fisiológicos y son esen-

ciales para lograr un sólido sistema musculoesquelético, así como para reducir la formación de tejido adiposo. Asimismo, se obtuvo un aumento en la DMO; sin embargo, la terapia hormonal en conjunto con la vibración tuvo mayor efecto para mejorar la microarquitectura y la densidad mineral ósea, ya que se encontró un mayor contenido de fibras de colágeno inmaduras, lo que refleja el estímulo de tejido óseo nuevo.³¹

CONCLUSIÓN

La microvibración o estimulación mecánica, así como la administración de estrógeno coadyuvan al mantenimiento del tejido óseo. La estimulación mecánica *in vitro* incentiva a las células óseas desde sus progenitoras, lo que da lugar a la proliferación de células de la línea osteoclástica, osteoblástica y condrogénica, así como a la de marcadores de inhibición o estimulación, mientras que la estimulación *in vivo* proporciona una modalidad para aumentar la DMO, así como su masa; sin embargo, depende totalmente del estímulo.

La administración de estrógenos sigue siendo una opción muy recomendable para ayudar al tejido óseo, pues induce un alto recambio óseo, lo que protege a las partes dañadas del hueso, principalmente del hueso esponjoso al inhibir la apoptosis de los osteoblastos, al igual que su actividad. El resultado es una mayor vida a los osteoblastos, aumento de los osteocitos y de la DMO, o simplemente conserva la morfología ósea.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, junto con el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) que autorizó el proyecto con número CVU 1115642, por su valioso soporte en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I et al. Physiological bases of bone regeneration. Parte I: histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11 (1): E47-51.
2. Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: A clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004; 19: 343-351.
3. Moreira-Marconi E, Dionello CF, Morel DS et al. Could whole body vibration exercises influence the risk factors for fractures in women with osteoporosis? *Osteoporos Sarcopenia*. 2016; 2 (4): 214-220.
4. Kerr TF, Wylie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenome-non with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26: 239-257.
5. Barletta VJ. Correlación de la determinación de desoxipiridinolina con los valores de densitometría ósea en mujeres postmenopáusicas. [Tesis digitales UNMSM] Lima, Perú: 2003.
6. Menchén L, Ripoll C, Bretón C et al. Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp*. 2005; 20 (1): 26-37.
7. Schenkein HA, Thomas RR. Anticardiolipin from periodontitis patients impact fetal loss and annexin V. *J Dent Res*. 2020; 99 (7): 797-803.
8. Hoibauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*. 1999; 140: 4367-4370.
9. Fernández SJ, Arfells JMN. Apoptosis e implicaciones clínicas. *MTA-Med Int*. 1999; 17: 425-468.
10. Hughes DE, Boyce BF. Apoptosis in bone physiology and disease. *J ClinPathol Mol Pathol*. 1997; 50: 132-137.
11. Ortiz J. Apoptosis y hueso. *Rev Esp Enf Metab Óseas*. 1995; 4: 169-171.
12. Pavlin D, Anthony R, Raj V, Gakuanga PT, editors. Cyclic loading (vibration) accelerates tooth movement in orthodontic patients: a double-blind, randomized controlled trial. *Semin Orthod*; 2015: Elsevier. Available in: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sodo.2015.06.005>
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ*. 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
14. Cristina Mamédo Da-Costa Santos CM, de Mattos-Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007; 15 (3): 508-511.
15. Jadad AR, Carroll D, Jenkinson C et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Contr Clin Trials*. 1996; 17 (1): 1-12.
16. McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias Visualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2021; 12: 55-61.
17. Zhang Y, Hou W, Liu Y et al. Microvibration stimulates β -catenin expression and promotes osteogenic differentiation in osteoblasts. *Arch Oral Biol*. 2016; 70: 47-54. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.06.009>
18. Sakamoto M, Fukunaga T, Sasaki K, Seiryu M, Yoshizawa M, Takeshita N, et al. Vibration enhances osteoclastogenesis by inducing RANKL expression via NF- κ B signaling in osteocytes. *Bone*. 2019; 123: 56-66. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.024>
19. García-López S, Villanueva RE, Massó-Rojas F, Piéz-Arenas A, Meikle MC. 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): 104594. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104594>
20. Hou W, Zhang D, Feng X, Zhou Y. Low magnitude high frequency vibration promotes chondrogenic differentiation of bone marrow stem cells with involvement of β -catenin signaling pathway. *Arch Oral Biol*. 2020; 118 (104860): 104860. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104860>
21. Minematsu A, Nishii Y, Imagita H, Sakata S. Possible effects of whole body vibration on bone properties in growing rats. *Osteoporos Sarcopenia*. 2019; 5 (3): 78-83. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aos.2019.07.001>
22. Cardoso AL, Frederico EH, Guimaraes CA et al. Long-term effects of mechanical vibration stimulus on the bone formation of Wistar

- rats: an assessment method based on X-rays images. *Acad Radiol*. 2021; 28 (8): e240-245. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2020.05.035>
23. Kakiyama CMM, Peretti AL, Tavares ALF et al. Morphometric effects of whole-body vibration on the bone in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Manipulative Physiol Ther*. 2020; 43 (5): 551-557. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2019.05.009>
 24. Duarte PM, Gonçalves PF, Sallum AW et al. Effect of an estrogen-deficient state and its therapy on bone loss resulting from an experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res*. 2004; 39 (2): 107-110. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0765.2004.00714.x>.
 25. Faloni AP de S, Sasso-Cerri E, Rocha FRC, Katchburian E, Cerri PS. Structural and functional changes in the alveolar bone osteoclasts of estrogen-treated rats: alveolar bone osteoclasts in estrogen-treated rats. *J Anat*. 2012; 220 (1): 77-85. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7580.2011.01449.x>
 26. Florencio-Silva R, Sasso GRS, Sasso-Cerri E, Simoes MJ, Cerri PS. Effects of estrogen status in osteocyte autophagy and its relation to osteocyte viability in alveolar process of ovariectomized rats. *Biomed Pharmacother*. 2018; 98: 406-415. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.089>
 27. Liedert A, Nemitz C, Haffner-Luntzer M, Schick E, Jakob E, Ignatius A. Effects of estrogen receptor and Wnt signaling activation on mechanically induced bone formation in a mouse model of postmenopausal bone loss. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (21): 8301. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21218301>
 28. Giro G, Gonçalves D, Sakakura CE, Pereira RMR, Marcantonio Júnior E, Orrico SRP. Influence of estrogen deficiency and its treatment with alendronate and estrogen on bone density around osseointegrated implants: radiographic study in female rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105 (2): 162-167. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.06.010>
 29. Spalding M, Ferreira Amschlinger P, de Vasconcellos LMR et al. Evaluation of different periods of estrogen replacement onset in the tibia of ovariectomized rats. *Aging Clin Exp Res*. 2014; 26 (5): 465-471. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-014-0268-1>
 30. Müller ST, Keiler AM, Kräker K, Zierau O, Bernhardt R. Influence of estrogen on individual exercise motivation and bone protection in ovariectomized rats. *Lab Anim*. 2018; 52 (5): 479-489. Available in: <http://dx.doi.org/10.1177/0023677218756455>
 31. Moura MLA, Fugimoto M, Kawachi APM, de Oliveira ML, Lazaretti-Castro M, Reginato RD. Estrogen therapy associated with mechanical vibration improves bone microarchitecture and density in osteopenic female mice. *J Anat*. 2018; 233 (6): 715-723. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/joa.12893>.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Aspectos éticos: ninguno.

Financiamiento: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT No.1115642).

Correspondencia:

Magali González Rodríguez

E-mail: malgan@icloud.com

2211802552@alumnos.xoc.uam.mx