

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO



Casa abierta al tiempo

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCION A LA SALUD

**INFLUENCIA DE LA CATEPSINA K Y EL PAPEL DE LA PERIOSTINA EN LA
REMODELACIÓN ÓSEA POR FUERZAS MECÁNICAS EN LA ACELERACIÓN DEL
MOVIMIENTO DENTARIO: REVISION SISTEMÁTICA**

PRESENTA

ALUMNO: CARLOS BRISEÑO FLORES

MATRICULA: 2152028292

TUTORA: MSc. Rosina Eugenia Villanueva Arriaga

PERIODO

Agosto 2021 a Julio 2022

A handwritten signature in blue ink is positioned above a horizontal line. The signature is stylized and appears to be the initials 'R. E. V. A.'.

Asesora MSc. Rosina Eugenia Villanueva Arriaga



Comisión de Servicio Social de la Licenciatura en Estomatología

Mtra. Sandra Compean Dardón

Agradecimientos

A mi mamá que desde el cielo me guía para seguir adelante en mis sueños y proyectos.

A mi padre y hermano porque fueron un pilar muy significativo para mi desarrollo personal y familiar, con su apoyo he logrado terminar una de las etapas más importantes de mi vida.

A los doctores Rosina y Salvador por brindarme conocimiento nuevo, por su paciencia y por todas las enseñanzas que me dieron durante mi estancia en la universidad.

A Magali quien día con día estuvo al pendiente de mi progreso, y por ser una invaluable compañía en esta etapa de mi vida.

Y por supuesto a la licenciada Maricela que mas que una compañera de trabajo, es una gran amiga, en quien confío, y que ha estado a mi lado todo este tiempo y por lo cual agradezco a la vida el que hayamos coincidido.

Dedicatoria

Mi trabajo lo dedico especialmente a los actuarios Raúl y Beatriz por abrirme las puertas de su empresa, por haberme dado trabajo y el tiempo que necesitaba para terminar mis estudios, nunca olvidaré el apoyo que recibí de ustedes.

Índice

Glosario.....	9
Resumen.....	10
Abstract.....	11
Capítulo I.....	12
Introducción	12
Capítulo II.....	13
MARCO TEÓRICO	
Células óseas.....	13
Osteoclastos.....	13
Osteoblastos.....	13
Osteocitos.....	14
Linfocitos T y B.....	14
Megacariocitos.....	15
Macrófagos.....	15
Matriz Orgánica.....	16
Matriz amorfa.....	16
Matriz inorgánica.....	16
Estructura del tejido óseo.....	17
Rank, Rankl y OPG.....	18
Remodelación ósea.....	19
Etapa de activación.....	19
Etapa de reabsorción.....	20
Etapa de reversión.....	20
Etapa de formación.....	21
Etapa de terminación.....	22
Catepsina K.....	22

Periostina.....	26
Movimiento dental ortodónico.....	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
Justificación.....	31
Objetivo General.....	32
Objetivos Específicos.....	32
MATERIAL Y METODO	
Método PICO.....	32
Criterios de inclusión.....	33
Criterios de exclusión.....	33
Diagrama PRISMA.....	34
Tabla de Estudios.....	35
Evaluación JADAD.....	35
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.....	36
RESULTADOS	
Tabla de análisis de resultados.....	38
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
Capítulo III.....	45
Informe de actividades	
Calendario de actividades.....	45
Mes agosto 2021.....	45
Mes septiembre 2021.....	45
Mes octubre 2021.....	46
Mes noviembre 2021.....	46

Mes diciembre 2021.....	46
Mes enero 2022.....	47
Mes febrero 2022.....	47
Mes marzo 2022.....	47
Mes abril 2022.....	48
Mes mayo 2022.....	48
Mes junio 2022.....	48
Mes julio 2022.....	49
Capitulo IV	49
Conclusiones.....	49

Lista de Figuras

Figura 1. Ilustración vía de señalización dependiente RANK/RANKL

Figura 2. Estrategia de búsqueda de artículos

Figura 3. Diagrama Prisma

Figura 4. Evaluación del riesgo de sesgos Robvis

Lista de Tablas

Tabla 1. Tabla de estudios seleccionados

Tabla 2. Tabla de evaluación Jadad

Tabla 3. Tabla final de resultados

Glosario

Catepsina k: Es una cisteína lisosomal de la familia de la papaína, se expresa en los osteoclastos y es la principal proteasa responsable de la degradación del colágeno tipo I.

Periostina: Es una proteína de la matriz extra celular de 90 kDa que pertenece a la familia de proteínas fascilina-1, se expresa principalmente en el periostio, el ligamento periodontal y en las células osteoblásticas de la superficie del hueso alveolar.

Movimiento Dental Ortodóncico: Involucra procesos biológicos complicados caracterizados por reacciones secuenciales del tejido periodontal en respuesta a fuerzas biomecánicas.

Remodelación ósea: La remodelación ósea es un mecanismo de los huesos que consiste en la eliminación del tejido dañado y en la creación de células nuevas que reemplacen y cumplan la función del sistema óseo. Por eso cuando se producen lesiones como las fracturas, este será el proceso que se activará para recuperar la funcionalidad de la región afecta.

Oadanacatib: Es un inhibidor de la cisteína lisosomal catepsina k, la cual induce la degradación ósea mediante los osteoclastos.

RESUMEN

Introducción: La catepsina K y la periostina se encuentran presentes en las diferentes etapas de la vida, y juegan un papel importante en el aumento y disminución de masa ósea, mientras que la catepsina K se expresa principalmente en los osteoclastos encargados de la resorción ósea, la periostina se expresa en el periostio y en el ligamento periodontal, sin embargo tiene una importante participación en la formación y reparación del hueso por lo que el equilibrio entre ambas, es fundamental para mantener un correcto equilibrio óseo en el movimiento dental. **Objetivo:** Determinar la influencia de la catepsina K y la periostina en la remodelación ósea por fuerzas mecánicas en la aceleración del movimiento dentario. **Material y Método:** Se realizó un estudio descriptivo, analizando artículos científicos de investigación; se utilizó la estrategia PICO y PRISMA, tomando como criterios de selección, artículos publicados en inglés, originales, disponibles, de texto completo y de acceso libre, evaluando la calidad de los estudios seleccionados basándose en el método JADAD y se utilizó la herramienta de Robvis proporcionando funciones para convertir una tabla de resumen de evaluación de riesgo de sesgo en un gráfico de semáforo. **Resultados:** Se encontró que el inhibidor de la catepsina K oadanacatib aumenta la cantidad de masa ósea, permitiendo que la periostina tenga mayor participación en el proceso del movimiento de los dientes y que una pérdida de esta conduce a una reducción en las respuestas del movimiento dentario, incluida la distancia del movimiento y la tasa de formación ósea.

Palabras clave: Catepsina k, periostina, remodelado óseo y movimiento dentario

Abstract

Introduction: Cathepsin k and periostin are present at different stages of life, and play an important role in the increase and decrease of bone mass, while cathepsin k is expressed mainly in osteoclasts responsible for eliminating bone, periostin is expressed in the periosteum and in the periodontal ligament, however, it plays an important role in bone formation and repair, so the balance between the two is essential to maintain a correct bone balance in dental movement.

Objective: To determine the influence of cathepsin K and periostin in bone remodeling by mechanical forces in the acceleration of dental movement.

Method: A descriptive study was carried out, analyzing scientific research articles; the PICO and PRISMA strategy was used, taking as selection criteria, articles published in English, original, available, full text and free access, evaluating the quality of the selected studies based on the JADAD method and the Robvis tool was used roviding functions to convert a risk of bias assessment summary table into a traffic light graph.

Results: It was found that by inactivating cathepsin K with oadanacatib, the amount of bone mass increases, allowing periostin to have a greater participation in the process of tooth movement and that a loss of this leads to a considerable reduction in the responses of the tooth movement, including distance of movement and rate of bone formation.

Keywords: Cathepsin k, periostin, bone remodeling and tooth movement

Capítulo I

Introducción

La catepsina K es una cisteína proteasa que funciona como eliminadora de proteínas en lisosomas y endosomas, a su vez se ha descubierto que se expresan en osteoclastos dando como resultado un aumento en la cantidad de hueso perdido en comparación con el hueso formado.

La periostina a su vez es una proteína de la matriz extra celular que pertenece a la familia de proteínas fascilina-1 y se identifica como un factor importante específico de osteoblastos, se expresa en el periostio, y en células osteoblásticas que se encuentran a la periferia del hueso alveolar y hoy se sabe que tiene un papel muy importante en funciones esenciales de adhesión celular en la fisiología ósea.

El remodelado óseo permite cambiar hueso viejo por un hueso nuevo, es un proceso ordenado que se realiza por etapas y que permite al organismo mantener un equilibrio entre la densidad ósea pérdida reemplazándola con cantidades de hueso nuevas con el fin de dar una estructura estable.

El presente trabajo tiene como propósito, mediante una revisión sistemática, investigar el papel que tiene la catepsina K y la periostina como factores de cambio en el aumento o disminución de masa ósea por movimiento dentario.

Capítulo II

Marco Teórico

Osteoclastos

Los osteoclastos son células cuya función es eliminar la matriz ósea mineralizada, son células propias del hueso, también conocidas como células resorptivas, ya que son las encargadas de eliminar el tejido óseo, además, de tener características morfológicas y fenotípicas distintas que normalmente se utiliza para identificarlas, incluida su naturaleza multinuclear y la expresión de fosfatasa ácida que mantiene una excelente resistencia al tartrato y el receptor de calcitonina. **(Partridge, 2010)**

Osteoblastos

Así como las células osteoclasticas son resorptivas, los osteoblastos son todo lo contrario, son células cuya principal función es la de generar tejido óseo, que expresan receptores de hormona paratiroidea (PTH) y tienen un papel fundamental en el proceso de reestructuración del hueso como la expresión de factores osteoclastogénicos, síntesis de proteínas de la matriz y mineralización ósea, y comprenden una población diversa de células de linaje de origen osteoblástico inmaduras y osteoblastos productores de matriz diferenciadores y maduros *in vitro*, la heterogeneidad fenotípica de los osteoblastos se asocia con la diferenciación celular, la etapa de diferenciación de los osteoblastos también influye en la contribución funcional de estas células a la remodelación ósea *in vivo*. diversas investigaciones mencionan que los ratones deficientes en osteoblastos también son deficientes en osteoclastos, sin embargo, el agotamiento condicional de osteoblastos maduros *in vivo* solo elimina la formación de hueso, mientras que persiste la resorción ósea osteoclastica. Estos datos sugieren que los osteoblastos inmaduros dirigen la osteoclastogénesis, mientras que los osteoblastos maduros

realizan las funciones de producción de matriz y mineralización. Los osteoblastos se desarrollan a partir de células madre mesenquimales pluripotentes que tienen el potencial de diferenciarse en adipocitos, miocitos, condrocitos y osteoblastos bajo la dirección de un conjunto definido de factores de transcripción reguladores. **(Partridge, 2010)**

Osteocitos

Estas células corresponden a osteoblastos inactivos, son subpoblaciones de los osteoblastos que sufren una diferenciación distinta y terminal que a su vez quedan engullidos por un osteoide, palabra que proviene de la etimología griega osteón (hueso) y eidos (apariencia), este osteoide es una célula que, aunque forme parte importante del tejido óseo, no es una célula mineralizada. Los osteocitos se encuentran envueltos en huecos llenos de líquido (lagunas), y dentro del hueso mineralizado existen muchas células de estas y representan del 90-95% de todas las células óseas. Una de las principales funciones de los osteocitos es contrarrestar de manera directa a la carga mecánica, y se cree que la importancia de esta red de células es la detección de tensión mecánica y microdaños óseos asociados, (grietas microscópicas o fracturas dentro del hueso mineralizado) que se acumula como resultado de la carga y la fatiga esquelética normal. **(Partridge, 2010)**

Linfocitos T Y B

Existen en nuestro cuerpo diversas células que se encargan de defendernos de diversos agentes patógenos dañinos, a estas células se les denominan glóbulos blancos del sistema inmune, su nombre preciso son linfocitos T y B son componentes centrales del sistema inmunológico adaptativo cuya función es reconocer y destruir organismos que producen enfermedades. En diversos artículos de investigación se ha analizado que los ratones que carecen de células B o T tienen osteoporosis, lo que permite deducir que estas células inmunes

participan en el mantenimiento del equilibrio óseo durante la fisiología basal. Mecánicamente, las células B maduras producen más del 50% del total de OPG derivado de la médula ósea, lo que contribuiría significativamente a restringir la osteoclastogénesis durante la fisiología normal. **(Partridge, 2010)**

Megacariocitos

Los megacariocitos provienen del griego megas (grande) y carion (núcleo), éstas células son las más grandes de la médula ósea, a su vez derivan de las células madre hematopoyéticas, que son células que se encuentran en la sangre periférica y en la médula ósea, producen trombocitos (conocidos como plaquetas) que son esenciales en el proceso de coagulación normal de la sangre. En general, estos datos sugieren que los megacariocitos tienen un alto potencial de dirigir el proceso de remodelación ósea. **(Partridge, 2010)**

Macrófagos

Son células que pertenecen a los glóbulos blancos del cuerpo, son la primera línea de defensa, el término macrófago fue descrito en el año 1924 por Aschoff y lo denominó como un conjunto de células que formaba parte del sistema retículo endotelial, también son llamados osteomacos, cuya importancia radica en que residen dentro de tres células de las superficies endósticas y periósticas. Los macrófagos tisulares residentes componen entre el 10% y el 15% de la mayoría de los tejidos, a su vez son importantes para el equilibrio del organismo y participa de manera activa en el proceso de reparación ósea. Los macrófagos son necesarios para la diferenciación funcional completa, incluida la mineralización de los osteoblastos. *In vivo*, los macrófagos forman un estrato sobre los osteoblastos maduros productores de matriz mineralizada. El agotamiento de los macrófagos *in*

vivo da como resultado la pérdida completa de los osteomacos endóseos y sus osteoblastos asociados, lo que sugiere que los osteomacos son necesarios para mantener los osteoblastos maduros. **(Partridge, 2010)**

Matriz Orgánica

Está integrada por una porción orgánica y una porción inorgánica. La **matriz orgánica** está constituida por:

- **Matriz amorfa.** Constituida principalmente de proteínas por glucosaminoglicanos, proteoglicanos, y glicoproteínas como la osteonectina, la fosfatasa alcalina y las proteínas con el tripéctido RG (arginina, glicina y ácido aspártico). La osteonectina interviene como adhesivo entre las fibras colágenas ya que tiene mucha afinidad al colágeno tipo I debido al calcio y a los cristales de hidroxapatita con una fuerte intervención en la regulación de la adhesión celular entre la matriz y las células. La osteopontina se relaciona con las células del tejido óseo y con la osteocalcina que a su vez facilita, el depósito de las sales de calcio en las estriaciones electrolúcidas de las fibras colágenas. **(Ferrer, 2020)**
- **Matriz fibrilar.** Formada por unas fibras de colágena tipo I, junto con una enzima llamada fosfatasa alcalina, que a su vez, es la encargada de quitar todas las sales de calcio de los vasos sanguíneos adjuntos a los centros de osificación y calcificación. Este depósito se hace por la actividad de dos glicoproteínas esenciales que son la osteocalcina y osteonectina. Ambas son componentes orgánicos, sintetizados y excretados por las células osteógenas y con la ayuda de los osteoblastos constituyen una trama densa y de gran estabilidad tisular denominada osteoide, una base consistente en donde se irán acumulando los cristales de sales de calcio (fosfatos y carbonatos) por actividad de los osteoblastos. **(Ferrer, 2020)**

- **Matriz inorgánica.** Representa entre el 60 y 70 por ciento del peso del hueso. Está formada por el depósito constante en la matriz orgánica, de sales de calcio que tienen forma de cristales de hidroxiapatita cuya regla de escritura y estructura química es la siguiente: $[Ca_{10} (PO_4)_6 (OH)_2]$. **(Ferrer, 2020)**

Estructura del Tejido Óseo

Los osteoblastos son los elementos de origen mesenquimal que, por un proceso de diferenciación específico, asumen una importante actividad osteogénica o también llamada formadora de hueso. Por otro lado, existe una reabsorción fisiológica y anatómica del tejido óseo, la que está vinculada en la existencia de células clásticas, ciertas células polinucleadas también derivados del mesénquima indiferenciada y de vida efímera. **(Varona, 2008)**

Las células osteoclasticas se depositan en las lagunas de Howship y son las responsables de la reabsorción ósea. La actividad de las células osteoblásticas y de las células osteoclasticas es simultánea, lo que da lugar siempre y cuando se encuentren en situaciones de normalidad, y tienen un permanente cambio de remodelación celular y que a su vez se va adaptando a las funcionales del hueso vivo. Cada canal Haversiano está vinculado con la de los osteones vecinos por medio de los canículo perforantes de Volkmann, los que comunican todos los planos del tejido óseo maduro, desde el periostio hasta el canal medular. **(Varona, 2008)**

Los espacios intermitentes del hueso esponjoso están ocupados por gran cantidad de elementos conectivos y por estructuras vasculares, cuya capacidad de reproducirse y aumentar su volumen reviste una gran importancia a los fines de la osteogénesis de reparación. **(Varona, 2008)**

RANK, RANKL y OPG

El hueso proporciona fuerza y estructura, protege los órganos vitales, almacena minerales como el calcio y es esencial en la producción de células hematopoyéticas. La homeostasis ósea se mantiene mediante el equilibrio de dos tipos de células: osteoblastos (derivados de células mesenquimales) que forman el hueso; y osteoclastos (derivados de células precursoras hematopoyéticas de la médula ósea) que reabsorben hueso. Los osteoblastos actúan como sensores mecánicos, junto con los osteocitos, y como coordinadores del proceso de remodelado óseo, que es controlado por factores de crecimiento locales y factores sistémicos, por ejemplo, calcitonina u hormonas sexuales como el estrógeno. El desequilibrio patológico entre la formación y reabsorción ósea conduce al desarrollo de enfermedades óseas locales o sistémicas como la osteopetrosis y la osteoporosis. La interacción y la comunicación entre los osteoclastos y los osteoblastos está regulada de manera intrincada en circuitos de retroalimentación para mantener la homeostasis ósea, y este proceso de remodelación constante de la matriz ósea es fundamental para una fortaleza ósea saludable y una hematopoyesis eficiente. Los factores que pueden inducir la resorción ósea, tales como la hormona progesterona, la vitamina D3, PTHrP, IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, o TNF- α actúan sobre los osteoblastos para inducir la expresión de RANKL, que luego se une a su receptor RANK en la superficie de las células de monocitos que se diferencian en osteoclastos, induciendo la diferenciación de osteoclastos multinucleados y completamente funcionales. RANKL también juega un papel importante en la supervivencia y función continuas de los osteoclastos. **(Ming, 2020)**

Remodelación ósea

El proceso de remodelación ósea reemplaza el 20% del tejido óseo cada año; En adultos sanos, la remodelación ósea ocurre de manera equilibrada, pausada y altamente regulada en cinco fases: activación, reabsorción, reversión, formación y quiescencia. **(Idhammad, 2012)**

Etapa de activación

Las células predecesoras de células osteoclásticas se acomodan de forma circular y se activan; la superficie del hueso queda expuesta a medida que las células de revestimiento se separan del hueso subyacente y forman un dosel elevado sobre el sitio que se va a reabsorber. Muchas células mononucleares se juntan para formar preosteoclastos multinucleados que a su vez se unen a la matriz mineralizada para formar zonas de sellado en la periferia de las diferentes zonas de reabsorción ósea, aislando así el pozo de resorción del hueso circundante. **(Kenkre, 2018)**

El inicio del proceso de remodelación ósea es un inicio importante para garantizar que el recambio óseo solo se lleve a cabo sí y solo si es necesario. En la remodelación guiada, que se refiere a la eliminación de una porción específica de hueso dañado o viejo, la señal de inicio se da en los osteocitos que ocupan una amplia red de procesos dendríticos para mandar señales a otras células. La muerte programada celular de osteocitos, provocada por ejemplo por el quiebre de canalículos de osteocitos causada por pequeños daños de la matriz ósea, conduce a la liberación de ciertos factores paracrinos que incrementan la angiogénesis localizada y la captación de células clásticas y precursoras de osteoblastos. Caso contrario, el proceso de remodelación no dirigida se refiere a la

remodelación en respuesta a ciertos cambios sistémicos en hormonas como la hormona paratiroidea (PTH), lo que permite la entrada a las reservas de calcio óseo y no se camina hacia un sitio específico. **(Kenkre, 2018)**

Etapa de reabsorción

La diferenciación e iniciación de células osteoclásticas a su vez están reguladas por los osteocitos. El reordenamiento del citoesqueleto de las células osteoclásticas da como resultado final la unión a la superficie del tejido óseo, dicha formación da una zona de sellado y el inicio de un borde quebrado que proporciona un área de superficie excretora muy avanzada. Primeramente, las células osteoclásticas bombean iones con carga positiva, generados por la anhidrasa carbónica II, al espacio de reabsorción para eliminar el mineral óseo. Específicamente, la H^+ -ATPasa bombea iones de H^+ a las lagunas; esto se acopla al transporte de iones de Cl^- a través de un canal de cloruro, dando así la electroneutralidad. Posteriormente, la matriz ósea mineralizada abundante en colágeno es destruida por proteasas como la catepsina K y las metaloproteinasas de la matriz. La fase de reabsorción finaliza con la muerte celular programada por los osteoclastos, lo que garantiza que no se produzca un exceso de reabsorción. **(Kenkre, 2018)**

Etapa de reversión

La fase de reversión en la que la resorción ósea cambia a la formación, todavía no se comprende bien. No obstante, se cree que están ocurriendo dos eventos clave. En primer lugar, la superficie ósea recién reabsorbida se prepara para la

deposición de nueva matriz ósea y se produce una señalización adicional que acopla la reabsorción a la formación, asegurando que no haya pérdida neta de hueso y con células de un origen osteoblástico que destruyen la matriz de colágeno no mineralizado, posteriormente se adhiere una matriz mineralizada no colágena llamada "línea de cemento" para mejorar la adherencia osteoblástica.

La señal exacta de que acopla la resorción ósea a la formación posterior aún no se comprende completamente. Sin embargo, es probable que las células de la fase de inversión participen en el envío o la recepción de estas señales. Se ha establecido que las células osteoclasticas llegan a ser la fuente del factor de acoplamiento, ya sea excretando ciertas citocinas, entre la más usual la interleucina 6 (IL-6) o mediante un agente regulador en su superficie, Otras vías de señalización pueden incluir factores derivados de la matriz como BMP-2, factor de crecimiento transformante β y factor de crecimiento similar a la insulina. (**Kenkre, 2018**)

Etapas de formación

Para que inicie la formación de un nuevo hueso, las células osteoblásticas producen y secretan una matriz osteoide alta en colágeno tipo 1 teniendo un papel en la regulación en la mineralización del tejido óseo. (**Kenkre, 2018**)

El proceso de creación mineral óseo, mediante el cual los cristales de hidroxiapatita se juntan en las fibrillas de colágeno, es difícil y su manejo no es comprensible completamente. Para mantener un buen control se debe ejercer mediante una serie de reglas sistémicas de ciertas concentraciones tanto de calcio como de fosfato, la concentración local de calcio y fosfato que se encuentran ubicadas adentro de las vesículas de la matriz extracelular y por los inhibidores locales de la mineralización, entre los cuales están el pirofosfato y las proteínas no colágenas como la osteopontina. La parte de pirofosfato inorgánico a fosfato es un

normalizador importante y obligatorio para la mineralización, y los procesos pertenecientes de la fosfatasa alcalina no específica de tejido y la pirofosfatasa de ectonucleótidos son fundamentales y son una parte clave de esta proporción. (**Kenkre, 2018**)

Etapa de terminación

Una vez que se culmina el proceso de mineralización, las células osteoblásticas tienen una muerte programada celular, se transforman en células que envuelven el hueso o quedan catapultados dentro de la matriz ósea y a su vez se diferencian finalmente en osteocitos. Los osteocitos tienen un papel importante en la señalización al final de la remodelación a través de la secreción de antagonistas de la osteogénesis, hablando específicamente de antagonistas de la vía de señalización Wnt como SOST. (**Kenkre, 2018**)

Catepsina K

La catepsina K es una cisteína proteasa similar a la papaína, forma parte de la familia de las catepsinas de proteasas de origen lisosomal, dicha familia se encuentra clasificada en (catepsinas B, C, F, H, K, L, O, S, V, X y W), aspartato (catepsinas D y E) y serina (catepsinas A y G) proteasas, y esto lo determina según el aminoácido del sitio activo, que va a mediar toda la actividad catalítica de cada miembro de la familia. Un dato importante de la vida biológica de las catepsinas se basa en su iniciador celular. Aunque las catepsinas tienen mayor actividad en ambientes ácidos, como ocurre a lo largo del continuo endosomal/lisosomal, también hay estudios que demuestran que la excreción de catepsinas de cisteína en el espacio extracelular ocurre en ciertas condiciones fisiológicas normales, incluido el proceso de remodelación ósea, y con ello se puede dar la reparación de heridas y el procesamiento de prohormonas. (**Drake , 2017**)

La catepsina K es la única de su familia que se expresa en niveles altos en las células osteoclasticas, se ha demostrado que la catepsina K se encuentra en los lisosomas, en las vesículas citoplásmicas y a lo largo de la interfaz de reabsorción osteoclasto-hueso para posteriormente liberarse en células resorptivas formadas por el sellado osteoclastico en el área del hueso mediado por la integrina α v β . Ciertos estudios citoquímicos y los descubrimientos de inmunotinción han mencionado que el procesamiento y la forma en que se activa la catepsina K *in vivo* sucede intracelularmente mucho antes de la secreción en el espacio sellado que colinda al borde ondulado. Además de dicha expresión en las células osteoclasticas, se ha visto que se manifiestan en niveles considerablemente más bajos de catepsina K en otros tejidos y células, teniendo como principales ejemplos el tejido adiposo, la piel, el corazón, el pulmón, las células del músculo liso, ovario, placenta, tiroides, hígado, macrófagos, cartílago, osteoblastos y osteocitos, mama y próstata. El gen que se expresa en la catepsina K (*CTSK*), que abarca aproximadamente 12 kb, está situado en el cromosoma 1q21 y está constituido de ocho exones con siete intrones medianos. El codón para dar inicio, y la transducción metionina están ubicados en el exón 2, con el codón de terminación en el exón 8. La proteína catepsina K se forma como un predecesor inactivo de 329 aminoácidos, incluida una región de 15 aminoácidos, una proregión de 99 aminoácidos, y una enzima activa madura de 215 aminoácidos. La eliminación de la NSe necesita una proregión terminal para la activación enzimática y ocurre a un índice de acides de pH 4.0 o menos durante un proceso que puede ser autocatalítico o el resultado de la catálisis por otras proteasas. La manifestación de catepsina K está regulada por la activación inducida por RANKL del factor de transcripción NFATc1 (factor nuclear de células T activadas, citoplasmático que se dirige al promotor *CTSK*).

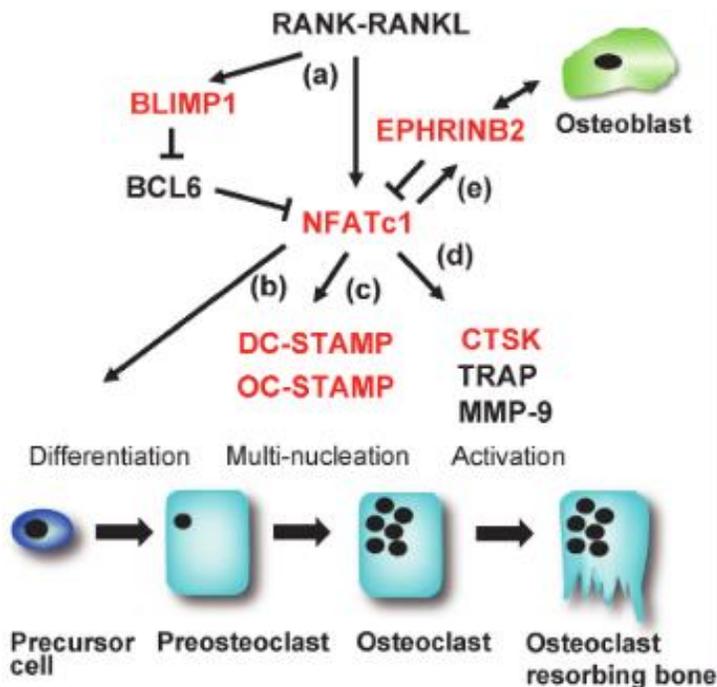


Fig .1 Yamamoto T, 2020, Vía de señalización dependiente de RANK/RANKL que regula la osteoclastogénesis, Disponible en <https://www.researchgate.net/publication/343434573>
DOI: 10.2187/bss.34.34

La expresión de catepsina K también se ve ayudada por la activación de la vía p38, y el promotor de catepsina K es un objetivo transcripcional de Mitf (factor de transcripción de microftalmía), caso contrario, con los factores como el interferón γ , la calcitonina y los estrógenos que reducen la expresión de la proteína y el ARN mensajero de la catepsina K. **(Drake , 2017)**

La catepsina K como proteasa es la principal coenzima responsable de la degradación del colágeno tipo I, que está compuesto de un 90% de la matriz orgánica ósea. Ambos colágenos, tanto el de tipo I como el tipo II están constituidos por dos cadenas $\alpha 1$ y una cadena $\alpha 2$ dentro de una estructura de triple hélice, dicha estructura que es constantemente resistente a la proteólisis. Aunque las metaloproteasas de matriz como la serina proteasa elastasa de neutrófilos llegan a escindir las triples hélices de colágeno, ninguna es del todo eficaz para hacerlo ni capaz de degradar los telopéptidos de piridinolina-desoxipiridinolina que entrelazan formando la última parte de la región de la triple hélice de colágeno. Por el contrario, la catepsina K es eficaz tanto la triple hélice

de colágeno como el telopéptido para producir monómeros de colágeno, de tal forma que *in vitro*, la catepsina K tiene la capacidad de destruir por completo el colágeno del hueso cortical humano. Además de los colágenos tipo I y II, la catepsina K es muy eficaz para destruir otro tipo de estructuras de la matriz extracelular. Aunque el colágeno tipo I está compuesto en gran medida del 90 % de la matriz esquelética orgánica, el 10 % restante también tiene en su estructura ciertas proteínas no colágenas como: el biglicano, sialoproteína ósea, decorina, fibronectina, osteocalcina, osteonectina y osteopontina. Otros datos han demostrado que la osteonectina tiene mucha sensibilidad a la degradación de la catepsina K, otros componentes no se destruyen con tanta eficacia. Por otro lado, el agregano, el colágeno tipo II y la elastina, que son proteínas que están ubicadas afuera de la matriz ósea orgánica, incluso dentro de las articulaciones y/o las paredes vasculares, son destruidas con mucha facilidad por la catepsina K, lo que sugiere un dato importante para poder ser utilizada en enfermedades distintas a la osteoporosis, tenemos como ejemplo: la osteoartritis que es un trastorno de las articulaciones que más abunda, la artritis reumatoide que afecta más allá de solo las articulaciones y las enfermedades pulmonares y vasculares. Aunque la catepsina K es muy abundante en todas las especies, no es igual. Por ejemplo: la catepsina K murina contiene un 88 % de semejanza con la catepsina k de los seres humanos, por otro lado la catepsina K de conejos contiene una similitud del 94% con la catepsina K de los humanos, podemos decir que realizar investigaciones con ratones y conejos dan una alta probabilidad de que los resultados obtenidos ayuden en gran medida con el avance y mejora en tratamientos de enfermedades antes mencionadas y así como tener éxito en la morbilidad de los seres humanos. Hablando de la la catepsina K del mono, es igual a la catepsina K del hombre, e igualmente hace que el uso sea también un modelo para los estudios de inhibidores de la catepsina K humana *in vivo*. En consecuencia, los trabajos para desarrollar inhibidores de la catepsina K que no sean lisosomotrópicos (es *decir*, que no se aglomeren en organelos subcelulares ácidos como por ejemplo los endosomas y los lisosomas, que tienen demasiada abundancia en catepsinas distintas de la catepsina K), fue un punto principal de

los esfuerzos de la farmacología para delimitar las funciones inhibitoras de catepsina k. **(Drake , 2017)**

Periostina

La periostina, también es llamada factor 2 específico de células osteoblásticas (OSF-2) es una proteína de la matriz extra celular (EMC) que pertenece a la familia de proteínas fascilina-1. Como primer punto, se tiene un factor específico de células osteoblásticas en el que se utilizan técnicas de hibridación por técnica de sustracción y cribado diferencial. La periostina se expresa primeramente en zonas odontológicas como por ejemplo el periostio, el ligamento periodontal y en las células osteoblásticas que se encuentran en la superficie del hueso alveolar en tejidos de seres humanos adultos y dicha expresión es iniciada por TGF- β . Tras su identificación, anteriormente se propuso que la periostina fuera un componente de la matriz extracelular con ciertas funciones estructurales. Sin embargo, en nuestros días se ha concluido que la periostina tiene una muy importante y funciones necesarias para el mantenimiento de los tejidos conectivos. **(Cobo, 2016)**

De hecho, la periostina es una proteína secretada de 90 kDa que está constituida de manera muy completa y compleja compuesta por un dominio amino-terminal, una secuencia de 4 dominios fas I y un dominio carboxi-terminal que tiene una zona de unión a heparina. Posteriormente es secretado, por un pequeño módulo rico en residuos de cisteína, es importante para interactuar con el colágeno tipo I, la fibronectina y Notch1; mientras que los fas 1 dominios interactúan con la tenascina-C y proteínas morfogenéticas óseas (BMP-1) Además, la proteína secretada también es capaz de entablar interacciones con ciertas integrinas como por ejemplo $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$, lo que alusión a la importancia de la periostina en la migración celular; y con laminina $\gamma2$, aunque aún se desconoce la importancia funcional de esta interacción. Estas interacciones ilustran que la periostina no es solamente para proporcionar apoyo físico, sino que también ayuda en diferentes

aspectos relacionados con la diferenciación, función o morfología de los tejidos conectivos. **(Cobo, 2016)**

La periostina también se ha relacionado con diferentes situaciones patológicas. Aparte de su importante participación en la adhesión celular en el funcionamiento óseo, la periostina es necesaria para amoldar la masa ósea y la arquitectura ECM en respuesta a la fuerza mecánica. No obstante, los ratones que no tienen periostina tienen defectos como por ejemplo el enanismo, la displasia fibrosa, y enfermedades óseas benignas. En relación con el origen de los tumores, se han descrito en diversos estudios niveles elevados de periostina como el carcinoma de pulmón (CPCNP), también se manifiesta la proteína en ciertos cánceres como, por ejemplo: el cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, muy relacionada con el cáncer de ovario o adenocarcinoma ductal pancreático. Cabe mencionar que la periostina tiene una participación en el desarrollo de tumores promoviendo la acumulación celular y reforzando la movilidad de las células tumorales a lo largo de la interacción con las integrinas $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$. Diversos informes también han explicado que los niveles altos de expresión de periostina están íntimamente relacionados con un incremento muy notorio de la angiogénesis o metástasis. **(Cobo, 2016)**

Durante el desarrollo del cuerpo humano, la periostina tiene una amplia utilidad en la diferenciación cardiovascular de las válvulas cardíacas, así como del esqueleto óseo y, en general, la periostina tiene ciertos efectos beneficiosos en la fisiología del corazón, venas y arterias. Tenemos como ejemplo que la periostina se expresa después de una lesión miocárdica, tomando una participación importante en la diferenciación de las células que se encuentran en la médula ósea en fibroblastos cardíacos y en los injertos de tejido óseo. En los procesos en los que se tienen identificados a las alergias, la manifestación de la periostina es incitada por ciertas citocinas inflamatorias de tipo 2, con ello, se da origen en las reacciones alérgicas de las vías respiratorias, el depósito de periostina puede funcionar para guiar y facilitar la infiltración de células de tipo granulocitos y mantener el proceso de

inflamación. También se ha descrito una alta expresión de periostina durante la reparación de heridas cutáneas. De hecho, se observan niveles aumentados de periostina en los tejidos de granulación debajo de los bordes de las heridas y en las uniones dermoepidérmicas en ratones lastimados. Además, la ausencia de esta proteína en ratones knock-out compromete la reparación de heridas y los procesos de reepitelización *in vivo* y altera la proliferación y movimiento de fibroblastos dérmicos *in vitro*. La importancia de la periostina en la salud bucal se subraya por el hecho de que, en los tejidos adultos, se expresa en los fibroblastos del ligamento periodontal y en el hueso alveolar. Durante la embriogénesis, la periostina puede detectarse en dientes en desarrollo en sitios de interacción epitelial-mesenquimal, lo que sugiere un papel en la organización de la ECM. Además, los ratones con deficiencia de periostina muestran un tejido del ligamento periodontal más ancho, que contiene un tejido inflamatorio con un infiltrado de neutrófilos, y estos acontecimientos originan defectos en el esmalte y la matriz dentinaria, así como una organización anormal del hueso alveolar, todo lo cual resulta en una estructura altamente inestable de los dientes. La periostina también tiene la capacidad de modular la expresión de múltiples genes posteriores, incluidos α -actina del músculo liso (α SMA), colágeno, fibronectina, agregano, esclerotina, quimiocinas y TFG- β 1. **(Cobo, 2016)**

La mayoría de los estudios se han manifestado un papel de la periostina en los fibroblastos y especialmente en aquellos fibroblastos del ligamento periodontal y su participación en la recuperación y reparación de tejidos. Sin embargo, el papel de la periostina en el que están involucrados los preosteoblastos y los odontoblastos no se comprende completamente. Al respecto, se sabe que tiene una participación activa en el control de la formación dentaria postnatal, y que su presencia influye en el proceso para diferenciar y estimular tanto la captación y adhesión celular. Como enfoque para entender el papel de la periostina en la fisiología ósea, se emplean dos líneas celulares murinas diferentes, MC3T3-1, un buen modelo para estudiar la diferenciación de células osteoblásticas; y RAW 264.7, una línea celular similar a células fagocíticas como por ejemplo los

macrófagos, para sobre expresar la proteína de la periostina exógena y calificar ciertos cambios para saber cómo se comporta a nivel celular. En general, todos estos datos encontrados nos sugieren que la periostina en niveles altos aumentan la adhesión de estas líneas celulares a diferentes componentes de la matriz extracelular y reducen sus capacidades migratorias. Por el contrario, la regulación a la baja de la periostina por la interferencia del ARN disminuye muy considerablemente la unión de las células MC3T3-E1 tanto al colágeno de tipo 1 como a la fibronectina. **(Cobo, 2016)**

Movimiento dental ortodóncico

El movimiento dental ortodóncico es producido por fuerzas mecánicas cuyo resultado es una aposición y resorción ósea, ocasionada por diversos tipos de movimiento que dependen de dos importantes factores, la magnitud y la dirección de la fuerza ejercida a los órganos dentarios que experimentan mayores niveles de eliminación ósea osteoclástica. Existen dos teorías que explican este mecanismo, una propone que los osteocitos son el principal objetivo de las fuerzas ortodóncicas, y la otra teoría propone al ligamento periodontal como objetivo primordial. En ambas teorías son los osteoclastos los encargados de reabsorber el hueso por lo tanto serían las células que inspeccionan el nivel de movimiento dentario. Esta segunda teoría dice que cuando hay más cargas mecánicas elevadas (patológicas) se causan microfracturas dentro de la matriz, las que son descubiertas por los osteocitos, repercutiendo en un considerable aumento de la remodelación ósea en el sitio afectado. Y entonces se puede concluir como el fenómeno biológico del movimiento de los órganos dentarios es el resultado de respuestas a las fuerzas ortodóncicas fuertemente acopladas entre las tres células del hueso, osteocitos, osteoclastos y osteoblastos. Dentro de este contexto apunta al progreso de fuerzas ortodóncicas en una sucesión de catabolismo temporal, seguido de un anabolismo en el hueso alveolar. **(Guercio, 2022)**

Los dientes se encuentran rodeados por el hueso alveolar que sirve para dar soporte a las cargas mecánicas consintiendo también el deslizamiento dentario, pero es diferente en adultos que en jóvenes. En un adulto las paredes óseas de las regiones marginal y media suelen estar más densas y con pocos espacios medulares, siendo en esta área donde pasan los cambios óseos cuando se da el inicio del movimiento dentario, en tanto que la zona alveolar mesial y distal es más esponjosa y vascularizada, lo que da un beneficio en el movimiento de los dientes en una dirección mesial o en una dirección distal, más que en una dirección vestibulo lingual. El hueso alveolar de las personas jóvenes puede tener grandes espacios medulares, grietas abiertas y canales, lo que beneficiará a la formación de células resorptivas durante el movimiento dentario y un mayor potencial de remodelamiento. **(Guercio, 2022)**

Esencialmente el concepto como tal de movimiento dental intuye presión y tensión del ligamento periodontal que da origen a variaciones en el flujo de la sangre; cambios en la formación de mediadores químicos y activación celular. Existen evidencias que señalan la participación de otros mediadores químicos en la traducción del estímulo mecánico sobre el ligamento periodontal y el hueso alveolar durante el movimiento ortodóncico. Al parecer las fuerzas ortodóncicas alcanzan activar mediadores a nivel del sistema nervioso e inmunitario. Referencias experimentales muestran que los neurotransmisores liberados desde las fibras nerviosas sensoriales en el ligamento periodontal tienen un enlace entre los estímulos físicos y la respuesta bioquímica, beneficiando el aumento en la remodelación ósea dentaria. **(Guercio, 2022)**

Otro factor a considerar en el movimiento de los dientes es la inflamación, estos mediadores inflamatorios son las citocinas, así como proteínas extracelulares que provocan tanto procesos antiinflamatorios, como procesos proinflamatorios. Otros dos grupos y no menos importantes mediadores inflamatorios que son altamente

liberados en el movimiento de los dientes son las prostaglandinas y los neuropéptidos. **(Guercio, 2022)**

Por otra parte, durante el tratamiento ortodóncico deben tenerse presentes los mecanismos biológicos implicados en el mismo, ya que existen certezas que ciertas sustancias químicas son capaces de influir sobre la actividad celular afectando la remodelación de los tejidos de sostén del diente. **(Guercio, 2022)**

Planteamiento del problema

Los cambios que tiene el hueso a lo largo de la vida, hacen que el estudio del tejido óseo sea cada vez más trascendental, así como los avances en materia celular que permitan detener, disminuir o acelerar la cantidad de masa ósea necesaria para llevar a cabo funciones como soportar las cargas oclusales ó determinar la fuerza suficiente para mover a los órganos dentarios sin sufrir pérdida de hueso, mantener el equilibrio y funcionalidad así como determinar la importancia de la periostina y la catepsina K en el remodelado óseo, y contribuir en mejorar la calidad bucal de un individuo.

Justificación

La remodelación ósea es un proceso biológico, mecánico, complejo y que a su vez es fundamental para dar equilibrio al movimiento dentario. En este proceso los osteoblastos se encargan de destruir el hueso viejo, mismo que será sustituido por nuevo tejido óseo para restaurar la integridad estructural. La captación de los osteoclastos y osteoblastos se encuentra regulada por las células principales del tejido óseo que son los osteocitos cuya participación principal es quedar mecánicamente atrapado dentro del hueso, traduciendo las fuerzas mecánicas en señales para mediar de manera adecuada el proceso de remodelación ósea.

Objetivo General

Realizar una revisión sistemática de artículos de investigación que estudien el ciclo de la remodelación del hueso, así como la influencia que tiene la catepsina K y la periostina como factores de cambio en el aumento y disminución de masa ósea y su repercusión en el movimiento dentario.

Objetivos Específicos

- Determinar los efectos de la catepsina K y la periostina en el remodelado óseo por fuerzas ejercidas en el movimiento dentario
- Analizar, si al disminuir la expresión de la catepsina K aumenta la expresión de periostina en la remodelación ósea y su implicación en el movimiento dentario
- Determinar si los beneficios que tiene la periostina en el hueso dependen de inhibir la catepsina K.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, usando artículos científicos de investigación; se utilizó la estrategia PICO seleccionando artículos publicados desde el año 2010 al año 2021 considerando que fueran en inglés, artículos originales, disponibles de texto completos y de acceso libre.

- **Problema** = Cambios en el remodelado óseo y su implicación en el movimiento dentario.

- **Intervención** = Una revisión sistemática de la influencia de la catepsina K y el papel de la periostina en la remodelación ósea por fuerzas mecánicas en la aceleración del movimiento dentario.
- **Control** = De la periostina y catepsina K
- **Resultado de Interés** = Si existe una relación directa entre la periostina y la catepsina k como factores de cambio óseo por fuerzas mecánicas en el movimiento dentario.

Esta búsqueda se realizó en 4 bases de datos principalmente, las cuales son: Pub Med, Elsevier, Springer Link y Science Direct. Se utilizaron las palabras clave bone remodeling, bone, catepsina k y periostin. Se definieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión

- a) Artículos en los que estén involucradas investigaciones con ratones
- b) Artículos que contengan información relacionada con remodelación ósea y la movilidad dental.
- c) Artículos que contengan información relacionada con la catepsina k y sus efectos en el aumento y/o disminución de masa ósea, así como su papel en el movimiento de los dientes
- d) Artículos que contengan información relacionada con los beneficios de la periostina en el aumento y/o disminución de masa ósea, mineralización y sus implicaciones en el movimiento dentario.

Criterios de eliminación:

- a) Artículos que a pesar de que tengan contenido relacionado con la catepsina k y el periostín, no se hayan realizado con ratones
- b) Artículos cuya estructura sea una revisión sistemática

La selección bibliográfica se estructuró sobre método PRISMA (Fig 1 y 2) Se agregaron boléanos para combinaciones de búsqueda utilizando: “AND”, “OR”, utilizando la siguiente estrategia de búsqueda:

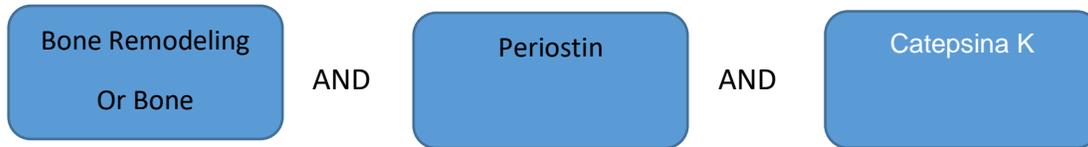


Fig. 2 Estrategia de búsqueda para la selección de estudios.

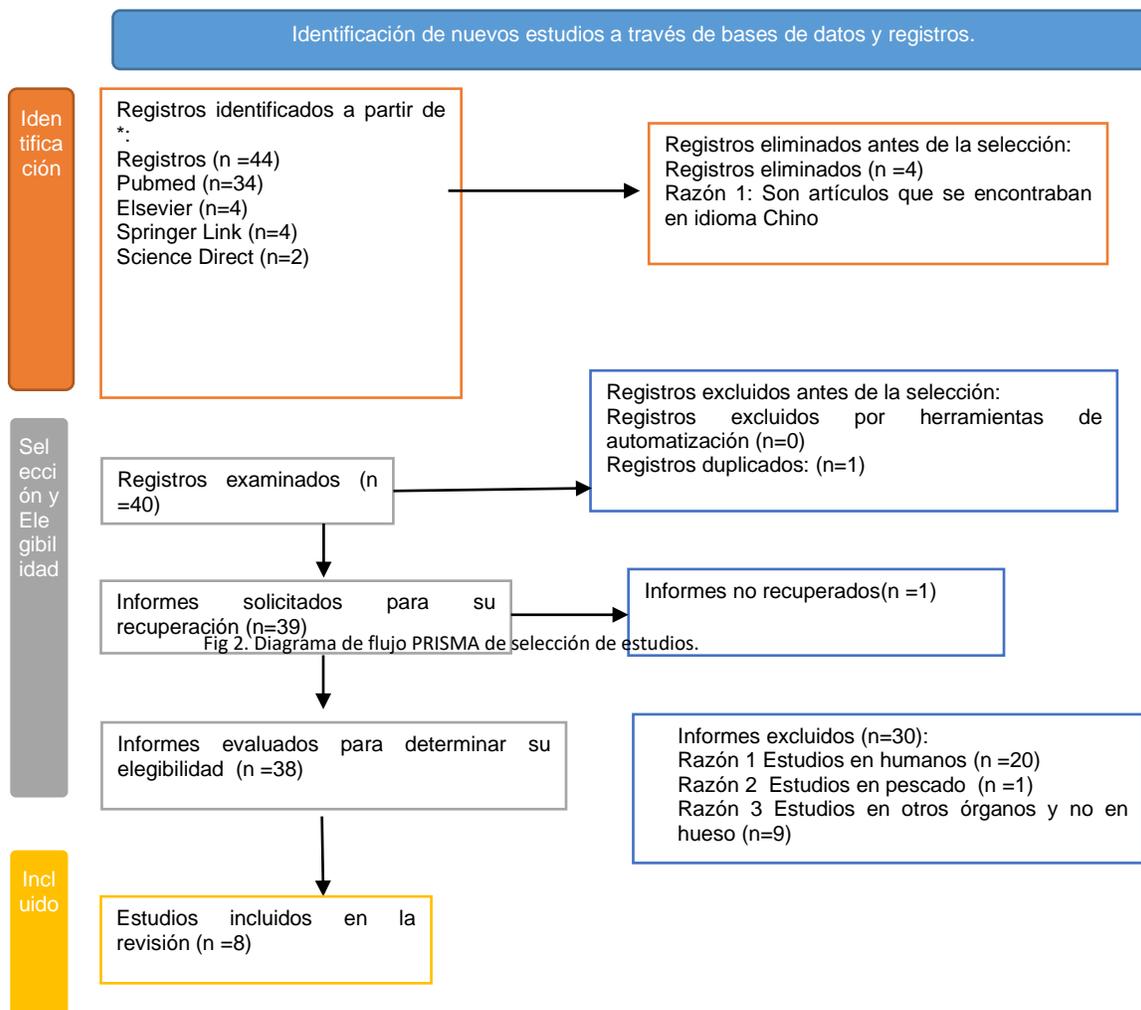


Fig 3. Diagrama Prisma

En **siguiente tabla** se incluyen los estudios seleccionados para esta revisión sistemática, donde se colocó al autor, país, título y cita bibliográfica.

TABLA 1. DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS			
AUTOR	PAIS	TITULO	CITA VANCOUVER
Rangiani A, et al 2016.	Estados Unidos	Critical roles of periostin in the process of orthodontic tooth movement	Rangiani A, Jing Y, Ren Y, Yadav S, Taylor R, Feng JQ. Critical roles of periostin in the process of orthodontic tooth movement. Eur J Orthod [Internet]. 2016;38(4):373–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/ejo/cjv071
Ye J, et al 2019	China	Exploration of effect of Odanacatib on inhibiting orthodontic recurrence in rats and on CatK and IGF-1 mRNA	Ye J, Zhang P-Y, Guan Z-Q, Wang G-X, Kou B. Exploration of effect of Odanacatib on inhibiting orthodontic recurrence in rats and on CatK and IGF-1 mRNA. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2019;23(8):3151–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201904_17672
Zhong W-J, et al 2011	China	Exploration of effect of Odanacatib on inhibiting orthodontic recurrence in rats and on CatK and IGF-1 mRNA	Zhong W-J, Zhang W-B, Ma J-Q, Wang H, Pan Y-C, Wang L. Periostin-like-factor-induced bone formation within orthopedic maxillary expansion: Periostin-like-factor-induced bone formation. Orthod Craniofac Res [Internet]. 2011;14(4):198–205. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-6343.2011.01524.x
Hikida T, et al 2016	China	Comparisons of orthodontic root resorption under heavy and jiggling reciprocating forces during experimental tooth movement in a rat model	Hikida T, Yamaguchi M, Shimizu M, Kikuta J, Yoshino T, Kasai K. Comparisons of orthodontic root resorption under heavy and jiggling reciprocating forces during experimental tooth movement in a rat model. Korean J Orthod [Internet]. 2016;46(4):228–41. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4041/kjod.2016.46.4.228
Wei XX, et al 2015	China	Effect of odanacatib on root resorption and alveolar bone metabolism during orthodontic tooth movement	Wei XX, Chu JP, Zou YZ, Ru N, Cui SX, Bai YX. Effect of odanacatib on root resorption and alveolar bone metabolism during orthodontic tooth movement. Genet Mol Res [Internet]. 2015;14(4):17972–81. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4238/2015.December.22.23
SATO Y, et al 2000	Japón	Bisphosphonate Administration Alters Subcellular Localization of Vacuolar-Type H1-ATPase and Cathepsin K in Osteoclasts During Experimental Movement of Rat Molars	YUKI SATO, HIDEAKI SAKAI, YASUHIRO KOBAYASHI, YOSHINOBU SHIBASAKI, TAKAHISA SASAKI. Bisphosphonate Administration Alters Subcellular Localization of Vacuolar-Type H1-ATPase and Cathepsin K in Osteoclasts During Experimental Movement of Rat Molars. Disponible en: http://260:72-80(2000)
Tsuji Y, et al 2001	Japón	Expression of cathepsin K mRNA and protein in odontoclasts after experimental tooth movement in the mouse maxilla by in situ hybridization and immunoelectron microscopy	Yasuo Tsuji, Takayoshi Yamaza, Mizuho A. KidoTetsuya Goto, Shunsuke Nakata, Akifumi Akamine Akihiko Nakasima, Teruo Tanaka Expression of cathepsin K mRNA and protein in odontoclasts after experimental tooth movement in the mouse maxilla by in situ hybridization and immunoelectron microscopy. Cell Tissue Res [Internet]. 2001;303(3):359–69. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s004410000327
Ma D, et al 2011	China	A Novel Role of Periostin in Postnatal Tooth Formation and Mineralization	Ma D, Zhang R, Sun Y, Rios HF, Haruyama N, Han X, et al. A novel role of periostin in postnatal tooth formation and mineralization. J Biol Chem [Internet]. 2011;286(6):4302–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.140202

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Se evaluó la calidad de los 8 estudios seleccionados basándose en el método JADAD para esta revisión sistemática. Por medio de 5 ítems, 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

TABLA 2. EVALUACIÓN DE VALIDEZ MEDIANTE LA ESCALA JADAD DE LOS ARTICULOS SELECCIONADOS

Estudio	¿Los estudios son comparativos?		¿Los estudios contienen movimiento dentario ortodónico?		¿Contienen aprobación de ética para el control de los animales?		¿El procedimiento de los materiales y métodos es claro y conciso?		¿Se describe el aumento y/o disminución de la catepsina k y/o periostin en el remodelado óseo?		Puntos
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Rangiani A, et al 2016.	1		1		1		1		1	
Ye J, et al 2019	1		1		1		1		1		5
Zhong W-J, et al 2011	1		1		1		1		1		5
Hikida T, et al 2016	1		1		1		1		1		5
Wei XX, et al 2015	1		1		1		1		1		5
SATO Y, et al 2000	1		1		1		1		1		5
Tsuji Y, et al 2001	1		1		1		1		1		5
Ma D, et al 2011	1		1		1		1		1		5

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS

Se utilizó la herramienta de Robvis 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 3).

Study	Risk of bias					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Rangiani A, et al 2016.						
Ye J, et al 2019						
Zhong W-J, et al 2011						
Hikida T, et al 2016						
Wei XX, et al 2015						
SATO Y, et al 2000						
Tsuji Y, et al 2001						
Ma D, et al 2011						

D1: Are the studies comparative?
 D2: Do the studies contain orthodontic tooth movement?
 D3: Do they contain ethics approval for animal control?
 D4: Is the materials and methods procedure clear and concise?
 D5: Is the increase and/or decrease of cathepsin k and/or periostin in bone remodeling described?

Judgement
 Low

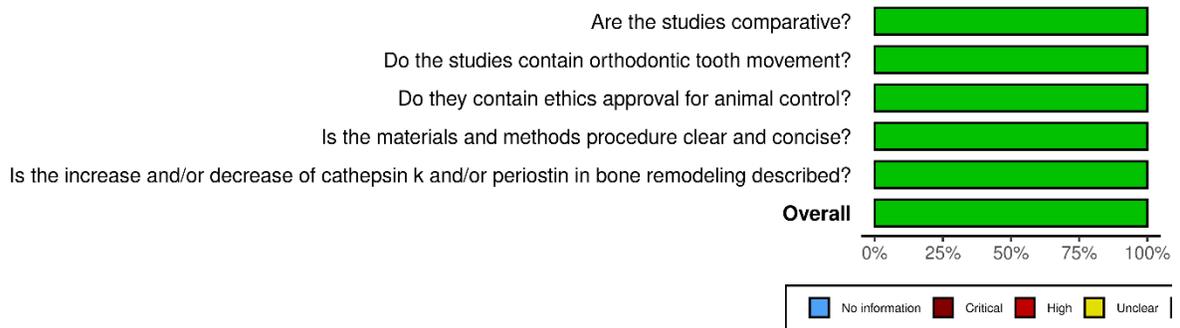


Fig 4. graficas de evaluación de riesgo a sesgo de los estudios seleccionados.

Resultados

TABLA DE RESULTADOS										
Autor	País	Estudio	Solución Administrada	Tipo de Movimiento	Proteína y/o Cisteína	Población	Especie	Genero	Edad	Resultado del estudio
Afsaneh Rangiani	Estados Unidos	in vivo	Sin sustancia	Ortodónico	Periostina	16 ratones	WT	No específica	3 semanas	Decremento de masa ósea
J. Ye, P.- Y. Zhang	China	in vivo	Inhibidor Oadanacatib	Ortodónico	Catepsina k	40 ratas	SPF	No específica	8 semanas	Incremento de masa ósea
Wei-Jie Zhong	China	in vivo	Sin sustancia	Ortopédico	Periostina	60 ratones	C57BL	macho	6 semanas	Incremento de masa ósea
Takuji Hikida	China	in vivo	Sin sustancia	Ortodónico	Catepsina k	59 ratas	Winstar	macho	8 semanas	Decremento de masa ósea
X.X. Wei1	China	in vivo	Inhibidor Oadanacatib	Ortodónico	Catepsina k	24 ratas	Sprague-Dawley	No específica	8 semanas	Incremento de masa ósea
YUKI SATO	Japon	in vivo	Bifosfonato pamidronato sódico	Ortodónico	Catepsina k	12 Ratas	Winstar	macho	8 semanas	Decremento de masa ósea
Yasuo Tsuji	Japon	in situ	Sin sustancia	Ortodónico	Catepsina k	23 ratas	Balb	macho	7 semanas	Decremento de masa ósea
Dedong Ma	China	in vitro	Sin sustancia	Oclusal	Periostina	16 ratones	C57BL	No específica	7 semanas	Decremento de masa ósea

Discusión

Tanto la catepsina K como la periostina tienen un papel muy importante en los procesos de remodelación del hueso, ya que, con el paso del tiempo, dicho tejido va disminuyendo la cantidad de masa ósea por la actividad constante de la catepsina K encontrada en los osteoclastos, lo que conlleva a buscar la manera de detener la resorción ósea para tener mejor pronóstico en el tratamiento dental ortodóncico y para soportar las cargas de la masticación. **(Bonnet 2017)** En otras palabras la interacción de la Interleucina 1- β , (IL-1 β) el TNF- α , y la IL-6, sobre regula la expresión de RANKL en los osteoblastos, al expresarse este gen, los monocitos que están circulando por el torrente sanguíneo, tienen el receptor de RANKL, al recibirlo los monocitos se diferencian en osteoclastos, por lo que suficiente RANKL debe expresarse para que los osteoclastos obtengan su maduración y puedan expresar Catepsina K, sin embargo hay un mecanismo de regulación que está dado por la osteoprotegerina (OPG), la cual es un decodificador de RANKL, el cual inhibe el proceso de la osteoclastogénesis, un efecto mediado por la IL-4 citocina anti inflamatoria y la IL-13 pro inflamatoria, además la expresión de IL-12 estimula la producción de Metaloproteinazas, enzima que degrada la matriz ósea y su regulador que es el inhibidor tisular de metaloproteinazas (TIMP) mediado por la citocina anti inflamatoria IL-10. La expresión de IL-17 en los osteoblastos sobre regula la expresión de Catepsina K enzima que degrada también la matriz ósea, asimismo, se ha demostrado que la carga mecánica aumenta la catepsina K en células de revestimiento de osteoblastos y osteocitos, la cual induce la expresión de periostina (Postn) y bajo regula a SOST en osteocitos, un gen que estimula la proteína esclerostina que inhibe la formación ósea, aumentando finalmente la señalización de catenina Wnt- β , lo que mejora la formación de hueso cortical.

El movimiento dental ortodóncico es producido por estímulos mecánicos y facilitado por la remodelación en el hueso alveolar. Los osteoclastos son los participantes clave en la remodelación ósea ortodóncica y en los procesos metabólicos que regulan la estructura ósea a lo largo de la vida. **(Wei 2015)**. El hueso alveolar tiende a recuperarse más rápidamente una vez que se elimina la fuerza de ortodoncia, debido a su capacidad de remodelación ósea relativamente dinámica. **(Zhang 2019)**. En la mayoría de los estudios, la catepsina K expresada en los osteoclastos es la encargada de acelerar la resorción ósea, por lo que el éxito de los tratamientos ortodóncicos dependerá en buena medida de inhibirla haciendo que la expresión de periostina sea mejor, y con ello lograr un remodelado óseo equilibrado. **(Zhong 2011)**

Tratamiento sin inhibidores

Afsaneh *et al*, (2016) determinó que a mayor fuerza aplicada en el movimiento dentario, mayor es la pérdida de masa ósea, al igual que Yasuo *et al*, (2001) que utilizando la técnica de Waldo mostró que el diente se reabsorbió en las dos superficies en donde se llevó a cabo la presión del movimiento, dando como resultado una señal intensa para el ARNm de CK en lagunas de resorción después del movimiento dental experimental, provocando una disminución de masa ósea, caso contrario con el estudio de Zhong *et al*, (2011) aplicando la técnica espectroscópica de Raman para abrir la sutura media palatina, encontró un aumento de hueso entre el espacio de la sutura.

Tratamiento con inhibidores

Zhang *et al*, (2019) al aplicar una fuerza ortodóncica en molares superiores y administrando en inhibidor Oadanactib demostró que aumentó la dimensión de masa ósea del hueso alveolar en ratas Saprague- Dawley, al igual que Wei *et al*, (2011) en cuyo estudio obtiene los mismos resultados determinando que el oadanacatib inhibe la actividad de los osteoclastos esto conlleva en una mejora en

la formación de masa ósea. Cabe recalcar que otro inhibidor importante y utilizado para esta revisión sistemática fue el tratamiento con bifosfonato (BP) que propone Sato *et al*, (2000) en el que demuestra que la catepsina K se reduce significativamente en los osteoclastos con bordes rugosos deteriorados en zonas claras por la administración de BP obteniendo una disminución de masa ósea.

Tratamiento sin fuerza de oclusión

Por otro lado, Degong *et al*, (2011) fue el único que sacó de oclusión a los incisivos y molares, eliminando así la fuerza de oclusión aplicada en la arcada dentaria, lo cual provocó una reducción en la mineralización, concluyendo que la periostina juega un papel directo en la formación postnatal tanto de minerales como de dentina y esmalte.

Conclusión

La catepsina K y la periostina tiene un impacto importante en el proceso de remodelado óseo, así como su relación con tratamientos de ortodoncia y ortopedia, ya que dependiendo de la fuerza aplicada provocarán cambios en sus niveles de expresión. Se necesitan hacer más estudios para brindar información de tratamientos con el fin de mantener el hueso estable y así brindar una mayor calidad bucal en el individuo.

Referencias Bibliográficas.

Bonnet N, Brun J, Rousseau C, Ferrari L. Cathepsin K Controls Cortical Bone Formation by Degrading Periostin, 21 marzo 2017 disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3136>

Cobo T, Vilorio G, Solares L, Fontanil T, Gonzáles E, Carlos F, Cobo J, Role of Periostin in Adhesion and Migration of Bone Remodeling Cells Res (Internet) 2016 Finlandia, DOI:10.1371/journal.pone.0147837

Drake T, Bart L, Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned. Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned.

Ferrer I, Matriz Ósea y Consolidación (Internet) 2020. Disponible en: <http://doi.org/10.5867/medwave.2009.09.4155>

Guercio de Dinatale Elisabetta. Biología del movimiento dentario ortodóntico: Revisión de conceptos. Acta odontol. venez [Internet]. 2001 Ene [citado Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652001000100011&lng=es.

Hikida T, Yamaguchi M, Shimizu M, Kikuta J, Yoshino T, Kasai K. Comparisons of orthodontic root resorption under heavy and jiggling reciprocating forces during experimental tooth movement in a rat model. Korean J Orthod [Internet]. 2016;46(4):228–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4041/kjod.2016.46.4.228>

Idhammad A, Abdali A. On a new law of bone remodeling based on damage elasticity: a thermodynamic approach. *Theor Biol Med Model* [Internet]. 2012;9(1):51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4682-9-51>

Ma D, Zhang R, Sun Y, Rios HF, Haruyama N, Han X, et al. A novel role of periostin in postnatal tooth formation and mineralization. *J Biol Chem* [Internet]. 2011;286(6):4302–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.140202>

Ming Jie, Targeting the Rankl/Rank/OPG Axis for cancer Therapy. 2020 Aug 7;10:1283. Disponible en doi: 10.3389/fonc.2020.01283. eCollection 2020.

Partridge, Raggatt, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. Published, *JBC Papers in Press*, May 25, 2010, [DOI 10.1074/jbc.R109.041087](https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087)

Padial-Molina M, Volk SL, Taut AD, Giannobile WV, Rios HF. Periostin is down-regulated during periodontal inflammation. *J Dent Res* [Internet]. 2012;91(11):1078–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0022034512459655>

Rangiani A, Jing Y, Ren Y, Yadav S, Taylor R, Feng JQ. Critical roles of periostin in the process of orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod* [Internet]. 2016;38(4):373–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ejo/cjv071>.

Sato Yuki, Hideaki Sakai, Yashuhiro Kobayashi, Yoshinobu Shibasaki, Takahisa Sasaki. Bisphosphonate Administration Alters Subcellular Localization of Vacuolar-Type H1-ATPase and Cathepsin K in Osteoclasts During Experimental Movement of Rat Molars. Disponible en: [http://260:72-80\(2000\)](http://260:72-80(2000))

Tsuji Yasuo, Takayoshi Yamaza, Mizuho A. KidoTetsuya Goto, Shunsuke Nakata, Akifumi Akamine Akihiko Nakasima, Teruo Tanaka Expression of cathepsin K mRNA and protein in odontoclasts after experimental tooth movement in the mouse maxilla by in situ hybridization and immunoelectron microscopy. Cell Tissue Res [Internet]. 2001;303(3):359–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s004410000327>

Varona Silberman, Fernando, Oscar; Editorial Panamericana; “Ortopedia y Traumatología” 3ra Edición, pag 5- 8

Wei XX, Chu JP, Zou YZ, Ru N, Cui SX, Bai YX. Effect of odanacatib on root resorption and alveolar bone metabolism during orthodontic tooth movement. Genet Mol Res [Internet]. 2015;14(4):17972–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4238/2015.December.22.23>

Yamamoto, T. Detection of RANKL-producing cells and osteoclastic activation by the addition of exogenous RANKL in the regenerating. (Internet). Biological Sciences in Space · January 2020. DOI: 10.2187/bss.34.34.

Ye J, Zhang P-Y, Guan Z-Q, Wang G-X, Kou B. Exploration of effect of Odanacatib on inhibiting orthodontic recurrence in rats and on CatK and IGF-1 mRNA. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2019;23(8):3151–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201904_17672

Zhong W-J, Zhang W-B, Ma J-Q, Wang H, Pan Y-C, Wang L. Periostin-like-factor-induced bone formation within orthopedic maxillary expansion: Periostin-like-factor-

induced bone formation. *Orthod Craniofac Res* [Internet]. 2011;14(4):198–205.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-6343.2011.01524.x>

Ren Z-Y, Machuca-Gayet I, Domenget C, Buchet R, Wu Y, Jurdic P, et al.
Azanitrile cathepsin K inhibitors: Effects on cell toxicity, osteoblast-induced mineralization and osteoclast-mediated bone resorption. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):e0132513. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132513>

Suzuki H, Amizuka N, Kii I, Kawano Y, Nozawa-Inoue K, Suzuki A, et al.
Immunohistochemical localization of periostin in tooth and its surrounding tissues in mouse mandibles during development. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* [Internet]. 2004;281(2):1264–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ar.a.20080>

Capítulo III

Informe de actividades del servicio social

Calendario de Actividades

Agosto 2021

- Asignación del tema a investigar
- Aprendizaje del método para hacer una revisión sistemática
- Búsqueda inicial de información sobre el tema.

Septiembre 2021

- Aprendizaje de los conceptos de las partes de la revisión
- Elaboración de marco teórico del trabajo de investigación
- Traducción de artículos de interés para la investigación.

Octubre 2021

- Revisión del marco teórico del trabajo de investigación.
- Elaboración del planteamiento del problema
- Elaboración de la justificación del trabajo de investigación.
- Nueva búsqueda de artículos de interés como información complementaria

Noviembre 2021

- Elaboración del objetivo general
- Elaboración de los objetivos particulares
- Última traducción de los artículos de investigación

Diciembre 2021

- Aprendizaje del método PICO

- Determinar los criterios de inclusión de los artículos ya traducidos y aprobados
- Determinar los criterios de exclusión de los artículos ya traducidos y aprobados

Enero 2022

- Aprendizaje del método PRISMA
- Segmentar la cantidad de artículos de acuerdo con dicho método
- Elaborar un diagrama Prisma donde se visualicen las bases de datos utilizadas así como la cantidad de artículos totales estudiados.
- Seleccionar los artículos de investigación que finalmente serán utilizados

Febrero 2022

- Aprendizaje del método JADAD
- Realizar la tabla donde se visualicen los artículos seleccionados de acuerdo con las preguntas que permitan medir la calidad metodológica.

Marzo 2022

- Aprendizaje del método ROBvis

- Proporcionando funciones para convertir una tabla de resumen de evaluación de riesgo de sesgo en un gráfico de resumen o un gráfico de semáforo

Abril 2022

- Colocar los datos finales y necesarios para la debida interpretación de la información recabada.
- Analizar detenidamente por autor los resultados de cada artículo.
- Elaboración de la tabla final de resultados

Mayo 2022

- Elaboración de la discusión del trabajo
- Contrastar cada resultado entre un autor y otro, de manera que se llegue a un resultado propio de este trabajo de investigación

Junio 2022

- Elaboración de la conclusión del trabajo de investigación
- Agrupar la bibliografía en Vancouver que sustentó todo el trabajo
- Revisión final con la asesora para aclarar los puntos finales.

Julio 2022

- Entrega final con la asesora

Capítulo IV

Conclusiones

Al término de mi servicio social en el laboratorio de biología celular e inmunología de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco puedo decir que es un buen lugar para poder profundizar a detalle la investigación enfocada a la salud, se realizan actividades de mucho análisis, se debe tomar en cuenta que el nivel de inglés requerido para este servicio es un inglés a nivel traducción ya que es necesario para traducir los artículos internacionales que serán la guía para hacer un excelente trabajo.

Adquieres nuevas capacidades de investigar, y colaboras con otros estudiantes de servicio social, aprendes a ver la investigación desde otro punto de vista y no solo de ser un alumno receptor de información, si no de poder tener la fortuna de llegar a nuevos resultados que más adelante puedan ser enseñados a las nuevas generaciones.

Mi estancia en este servicio fue una experiencia agradable, ha sido enriquecedor para mi formación como persona además de una invaluable cantidad de conocimientos nuevos que aprendí en el área de investigación, además de llevar conmigo gratos recuerdos de mi asesora y compañeras del servicio.

