

Marcadores de remodelamiento óseo en pacientes con enfermedad periodontal.

[Bone remodeling biomarkers in patients with periodontal disease.]

Autores:

Od. Dominguez Machado, Silvana Andrea [1]
Dr. Juárez, Rolando Pablo Alejandro [2]

Fecha de recepción:

29/03/2016

Fecha de aprobación:

09/05/2016

[1] Becaria de Investigación de la Secretaría General de Ciencia y Técnica de la UNNE.

[2] Profesor Titular de la Cátedra de Fisiología Humana de la Facultad de Odontología de la UNNE.

Dirección de Contacto:

Silvana Andrea Dominguez Machado.
Dirección Postal: Av. Libertad 5450
(CP: 3400), Corrientes, Capital.
E-mail: silvana.dominguezma@gmail.com

RESUMEN

La Fosfatasa Alcalina Ósea (FAO) es una isoforma de la Fosfatasa Alcalina (FAL). La medición de su actividad en saliva es una medida indirecta del proceso de formación ósea, más sensible y específica que la FAL. La catepsina K es la principal colagenasa del proceso de resorción ósea, es capaz de degradar al colágeno tipo I en varios sitios dando lugar a pequeños péptidos N- y C-terminales. El telopéptido C-terminal (CTx) es el marcador más sensible y específico en el aumento de la resorción ósea, ya que el colágeno tipo I constituye más del 90% de la matriz orgánica del hueso.

PALABRAS CLAVE

Fosfatasa alcalina; CTx; Saliva.

SUMMARY

Bone Alkaline Phosphatase (BAP) is an isozyme of Alkaline Phosphatase (ALP). The measure of their activity in saliva is an indirect degree of bone formation, more sensitive and specific than ALP. Cathepsin K is the most important collagenase in the process of bone matrix degradation. This enzyme is capable of cleavage the collagen type I in two fragments N- and C-terminal. Carboxyterminal cross-linked telopeptide is the most sensitive and specific biomarker of bone matrix degradation, due to the fact that collagen type I make up more than the 90% of bone matrix.

KEY WORDS

Alkaline phosphatase; CTx; Saliva.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) es una enfermedad infecciosa e inflamatoria que se origina en el periodonto con variables locales y sistémicas.

Su causa se atribuye a bacterias que pueden fomentar una respuesta del huésped que se expresará desde una discreta inflamación gingival hasta la pérdida del tejido conectivo y de hueso alveolar, con la posible pérdida de las piezas dentarias (1-3).

El diagnóstico de la EP depende de la valoración de test clínicos partiendo de la historia médica y dental, examen clínico y análisis de los parámetros radiográficos para estimar la pérdida ósea.

Estas pruebas diagnósticas permiten detectar la enfermedad ya instalada o verificar la salud periodontal, pero dan sólo una información limitada sobre el pronóstico y diagnóstico precoz, imposibilitando la identificación de la población de riesgo y dificultando confirmar si el tratamiento ha sido capaz de controlar los períodos de actividad periodontal (4,5).

Los marcadores bioquímicos permiten determinar el diagnóstico en los primeros estadios de la enfermedad donde se producen cambios bioquímicos, fisiológicos o morfológicos que se relacionan con la respuesta del organismo al desarrollo de una enfermedad o a la acción de un xenobiótico.

Numerosas proteínas salivales pueden actuar como marcadores bioquímicos de la condición funcional de los tejidos periodontales, como la fosfatasa alcalina en su isoforma ósea (FAO) utilizada como marcador de formación ósea y el telopeptido C-terminal del colágeno tipo I (CTx) utilizado en el proceso de resorción ósea. Estos marcadores se liberan en mayor cantidad en el líquido crevicular gingival y en la saliva donde su actividad puede ser comprobada. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el diagnóstico precoz y seguimiento de la eficacia del tratamiento de la EP mediante la utilización de la FAO y el CTx como marcadores bioquímicos en saliva.

La búsqueda bibliográfica fue realizada en Medline y EbscoHost, utilizando los siguientes términos de búsqueda: "Periodontal Disease", "Bone alkaline phosphatase" y "Carboxyterminal cross-linked telopeptide".

Marcadores de formación

El remodelado óseo es un proceso complejo en el cual interactúan una gran variedad de elementos. Es básicamente el resultado de la interacción de dos fenómenos, el primero es la producción de tejido óseo nuevo, proceso que es llevado a cabo por los osteoblastos y un segundo fenómeno que es la resorción del hueso la cual es realizada por los osteoclastos. De esta manera, la masa ósea depende del equilibrio entre dichos procesos, es decir, del ritmo del recambio óseo. El remodelado se evidencia con la presencia de ciertos marcadores bioquímicos tanto en suero como en saliva ya que son producto de la actividad en el tejido óseo (6).

La fosfatasa alcalina (FAL) es una glicoproteína que pertenece a una familia de proteínas unidas a las membranas celulares plasmáticas que se encuentra en todos los tejidos corporales.

En suero circula como un dímero y su actividad comprende a la de varias isoformas, cada una con una estructura química disímil, que se originan en diferentes tejidos como el hígado, tejido óseo, intestino, bazo, riñón, placenta o por expresión de tumores, siendo las dos fracciones mayoritarias la fosfatasa ósea (FAO) que corresponde a un 40% de la FAL total y la hepática (7,8).

La isoforma ósea es sintetizada por los osteoblastos maduros y sus precursores, y la medición de su actividad en suero es una medida indirecta del proceso de formación, más sensible y específica que la de FAL (7-9). Su ventaja radica en que no presenta variabilidad biológica por no estar influenciada por el ritmo circadiano, resultando ser un marcador sencillo en ausencia de gestación y patología hepática (10).

La FAO se encuentra elevada en la regeneración obtenida con distintos materiales de recubrimiento radicular, debido a la estimulación causada sobre la diferenciación y la actividad de los odontoblastos (11) y durante el movimiento ortodóncico (9-11). Además, se encuentra significativamente aumentada en saliva de pacientes que presentan enfermedad periodontal (4).

Altos niveles en la actividad de la FAL pueden reflejar la destrucción y reparación no sólo del tejido óseo, sino también del tejido conectivo gingival durante la inflamación crónica en la EP (12). Muestra correlación positiva con la pérdida de inserción y principalmente en sitios activos, con un 73% de sensibilidad y 64% de especificidad para la fase activa de la enfermedad (13).

Marcadores de reabsorción

La resorción ósea se lleva a cabo por dos procesos básicos, la disolución del componente mineral óseo y la degradación de la matriz (6-14). El mecanismo principal de disolución del componente mineral está mediado por la secreción de hidrogeniones (H+) por parte de los osteoclastos, disminuyendo el pH y facilitando la disolución de los cristales de hidroxiapatita, creando condiciones adecuadas para que actúen diversas enzimas proteolíticas que disuelven la matriz orgánica (7-14).

La catepsina K lisosomal y las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), cuya actividad dependerá del estado de remodelamiento y del tipo de tejido óseo a ser remodelado, promueven la pérdida de inserción periodontal degradando el colágeno que forma la base estructural del periodonto, causan-

do así la desestructuración tisular (7-15). La catepsina K es la principal colagenasa en el proceso de resorción ósea, siendo su actividad máxima a pH ácido, es capaz de degradar al tipo principal de colágeno en el periodonto, colágeno tipo I, en varios sitios dando lugar a pequeños péptidos N- y C-terminales (7-16), que son los que pasan al torrente sanguíneo (10).

El CTx es el marcador más sensible y específico en el aumento de la resorción ósea, ya que constituye más del 90% de la matriz orgánica del hueso (17,18). Su valor promedio en suero es de $0,306 \pm 0,121 \text{ ng/ml}$ (19). Los fragmentos de dicho colágeno han sido estudiados en saliva y líquido crevicular de sujetos con enfermedad periodontal para detectar los estados iniciales de la pérdida de hueso alveolar (16).

En animales de experimentación, ha demostrado la correlación entre los niveles de FAO y CTx en saliva y sus respectivos niveles sanguíneos en cuanto a diferenciar un aumento en remodelamiento óseo, ofreciendo una alternativa no invasiva al suero para la medición de dicho proceso (18).

CONCLUSIONES

La saliva como medio diagnóstico permite reconocer las concentraciones de una serie de componentes tanto endógenos como exógenos presentes en el organismo. Los beneficios de este método radican en que no es un método invasivo, se puede obtener una muestra de saliva sin dolor y sin generar ansiedad en el paciente. Siendo de utilidad para el Odontólogo general, debido a su fácil recolección y su bajo costo para preservarla y transportarla.

La revisión de la literatura nos permite afirmar que la utilización de los marcadores bioquímicos FAO y CTx en saliva contribuyen en la determinación del diagnóstico de la EP.

Un marcador de formación de fácil realización como la FAO y un marcador de resorción como el CTx, al que en la actualidad se lo considera como uno de los más sensibles y específicos, permitirán detectar tempranamente la pérdida de masa ósea o controlar la respuesta del huésped ante el tratamiento, basándose en una herramienta útil y de sencilla recolección como ser la saliva. ■

Bibliografía

- Peña Sisto M., Peña Sisto L., Díaz Felizola A. y colab. (2008). La enfermedad periodontal como riesgo de enfermedades sistémicas. *Rev Cubana Estomatol.* [online] vol 45 (1) [aprox. 4 p.]. Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75072008000100006&script=sci_arttext&lng=pt
- Gonzalez Diaz M.E., Toledo Pimentel B., Nazco Rios C. (2002) Enfermedad Periodontal y factores locales y sistémicos asociados. *Rev Cubana Estomatol.* [online] vol. 39 (3) [374-395 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475072002000300006&script=sci_arttext
- Rai B., Kharb S., Jain R., y colab. (2008) Bio-markers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Science.* [online] vol. 50 (1) [53-56 p.]. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/josnusd/50/1/50_1_53/article
- Todorovic T., Dozic I., Barrero M., y colab. (2006) Salivary enzymes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* [online] vol.11 (1) [15-9 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/medicorpa/v11n2/en_04.pdf
- Taboada Vega M.E., Chuquihuaccha Granda V. (2006) Rol de la saliva como marcador biológico en patología bucal. *Rv. Cientif. Odontol. Sanmarquina* (serie online), vol. 9 (2) [38-40 p.]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/odontologia/2006_n2/pdf/a12.pdf
- Franco L., Ortiz M. (2010) Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. *Rev. Estomat.* [online] vol. 18 (1) [30-34 p.]. Disponible en: <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/10893/2392/1/Marcadores%20bioquimicos%20del%20metabolismo%20oseo.pdf>
- Reynaga Montecinos B., Zeni S.N. (2009) Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Utilidad clínica. *Acta Bioquímica clin latinoamericana* [online] vol. 43 (2) [177-193 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_artext&pid=S0325-29572009000200002
- Acuña M., Cuzziol F.R., Monzón J., et. al (2013) Rol de la Fosfatasa Alcalina salival en el diagnóstico de las enfermedades periodontales. *Fundación Juan José Carraro* [online] vol. 37 [46-48 p.]. Disponible en: http://fundacioncarraro.org/descarga/revista37_art6.pdf
- Flórez-Moreno G., Marín-Restrepo L., Isaza-Guzmán D.; et. al. (2013) Screening for salivary levels of deoxypyridinoline and bone-specific alkaline phosphatase during orthodontic tooth movement: a pilot study. *European J of Orthodontics* [online] vol. 35(3) [361-368 p.]. Disponible en: <http://ejo.oxfordjournals.org/content/eortho/35/3/361.full.pdf>
- Romero Barco C., Manrique Arijá S., Rodríguez Pérez M. (2012) Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Rev Reumatol Clín* [online] vol. 8 (3) [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X11001811>
- Thangakumaran S., Sudarsan S., Arun K. V., et. al. (2009) Osteoblast response (initial adhesion and alkaline phosphatase activity) following exposure to a barrier membrane/enamel matrix derivative combination. *Indian J Dent Res* [online] [citado 2016 Feb 16] vol 20 [7-12 p.]. Disponible en: <http://www.ijdr.in/text.asp?2009/20/1/7/49048>
- Perozini C., Chibebe P. C., Leao M. V. et. al. (2010) Gingival crevicular fluid biochemical markers in periodontal disease: A cross-sectional study. *Quintessence Int.* [online] vol. 41(10) [877-883 p.]. Disponible en: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=021127ad-bb9c-4b1f-98bd-ef91671b128%40sessionmgr4004&vid=1&hid=4103>
- Ledesma F., Harvey A., Acuña M. J., et. al. (2014). Fosfatasa alcalina como marcador bioquímico de la enfermedad periodontal. *Rev. Ateneo Argent. Odontol.* [online] vol. LII (1) [51-54 p.]. Disponible en: <http://www.ateneo-odontologia.org.ar/revista/lii01/articulo7.pdf>
- Negri A. L. (2004) Captésina K: un nuevo blanco molecular en el tratamiento de la resorción ósea aumentada. *Rev. Española de Enf. Metabólicas Oseas.* [online] vol. 13(6) [134-136 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-captésina-k-un-nuevo-blanco-13068337>
- Fosquieral E. C., Tay Chu Jon L.Y., Herrera Morantel D. R., et. al. (2009) Uso de inhibidores de metaloproteinasas en la terapia periodontal. *Rev Estomatol Hereditaria.* [online] vol. 19 (2) [111-117 p.]. Disponible en: http://www.upch.edu.pe/faest/publica/2009/vol19_n2/vol19_n2_09_art6.pdf
- Gursoy U. K., Könönen E., Huuonen S., et. al. (2013) Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol.* [online] vol. 40 (1) [18-25 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078613>
- Buduneli N., Kinane D.F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol.* [online] vol. 38 (11) [85-105 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x/pdf>
- Pellegrini G., Gonzalez Chaves M., Somaza J. et. al. (2006) Marcadores del remodelamiento óseo en saliva y su correlación con los niveles sanguíneos en ratas. *Fundación Rev Medicina.* [online] vol.66 (3) [aprox. 4 p.]. Disponible en: URL : http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S002576802006000300010&script=sci_arttext
- Rubert M., Martínez-Calatrava M. J., de la Piedra C. (2014) Valores de normalidad del péptido aminoterminal del colágeno tipo I (PINP) y del isómero beta del telopéptido carboxiterminal del colágeno I (β -CTX) en el suero de mujeres sanas premenopáusicas de la Comunidad de Madrid. *Rev Osteoporos Metab Miner* [serie online]. Vol. 6(1) [20-22 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000100005&lng=es <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000100005>.