

FOSFATASA ALCALINA COMO MARCADOR BIOQUÍMICO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

LEDESMA FACUNDO*, HARVEY ALINA*, ACUÑA MIGUEL JORGE**, CELIA CÉSAR ARMANDO***, JUÁREZ ROLANDO PABLO****.

* Becarios de Investigación de la Secretaría General de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE). República Argentina (RA).

** Docente de la Cátedra de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la UNNE (FOUNNE). RA.

*** Profesor Adjunto de la Cátedra de Física Química Biológica de la FOUNNE. RA.

**** Profesor Titular de la Cátedra de Fisiología Humana de la FOUNNE. RA.

RESUMEN

La fosfatasa alcalina (ALP) es una enzima relacionada con la enfermedad periodontal (EP). Se encuentra en los polimorfonucleares (PMN), osteoblastos, fibroblastos y diversas células del tejido conectivo, jugando un papel importante en el remodelado del tejido óseo y del ligamento periodontal. Los niveles de ALP son elevados en los sitios con pérdida de inserción, permitiendo el diagnóstico de EP y la vigilancia del tratamiento periodontal.

PALABRAS CLAVE fosfatasa alcalina, enfermedad periodontal, marcadores bioquímicos.

ABSTRACT

Alkaline phosphatase is an enzyme related to periodontal disease (PD). Main sources of the enzyme are polymorphonuclear cells (PMN), osteoblasts, fibroblasts, so as other cells in connective tissue, playing an important role in the modeling of bone tissue, and periodontal ligament. ALP levels are elevated in the sites of insertion loss, allowing the diagnosis of PD and monitoring of periodontal treatment.

KEYWORDS Alkaline phosphatase, periodontal disease, biochemical markers.

INTRODUCCIÓN

La fosfatasa alcalina, es una enzima hidrolasa efectiva en un ambiente alcalino, encargada de remover los grupos fosfatos de diferentes tipos de moléculas, proteínas, nucleótidos y alcaloides¹. Puede encontrarse tanto en humanos como en bacterias². Está presente en todos los tejidos del organismo, particularmente se concentra en órganos como el riñón, placenta, conductos biliares, hígado y tejido óseo.

En el ser humano se encuentran cuatro isoenzimas: intestinal (IALP), placentaria (PLALP), de células germinales (GCLP) y tejido inespecífica (TNALP). Esta última se expresa en riñón, hígado y tejido óseo³.

La Fosfatasa alcalina ósea (BAP), una variedad de la TNALP, es uno de los principales indicadores de la acti-

vidad osteoblástica. Es usada para el estudio de la remodelación ósea durante el movimiento ortodóncico⁴.

La ALP es un indicador de numerosas patologías como la enfermedad de Paget⁵, la osteomalacia⁶, y la hepatopatía grasa no alcohólica⁷. La utilización de la ALP como un señalador de células pluripotenciales a través de la tinción de la misma, favorece a la detección de dichas células en diversas neoplasias como el cáncer colorrectal⁸.

Altos niveles en la actividad de la ALP pueden reflejar la destrucción y reparación no sólo del tejido óseo, sino también del conectivo gingival durante la inflamación crónica en la enfermedad periodontal (EP)⁹.

El objetivo de la presente publicación es analizar los alcances del uso de la fosfatasa alcalina en el diagnóstico y monitoreo del tratamiento de la EP.

ROL DE LA ALP EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN Y REMODELACIÓN ÓSEA

La ALP es un marcador de metabolismo óseo que está relacionada con el recambio del ligamento periodontal, la formación y el mantenimiento del cemento radicular y la homeostasis ósea. Ella hidroliza el pirofosfato inorgánico para promover la mineralización osteoblástica¹⁰, y la formación de los cristales de hidroxiapatita¹¹, mediante una interacción con la osteopontina¹². Su deficiencia causa un exceso de pirofosfato extracelular que inhibe el crecimiento del cristal^{13,14}.

Su presencia se relaciona con mejores condiciones para la generación de osteoblastos¹⁵, demostrándose. Se ha demostrado que las proteínas morfogenéticas (BMP-2, BMP-6 y BMP-7) contribuyen a una mayor expresión de la fosfatasa alcalina¹⁶.

Es producida por los PMN durante la inflamación, fibroblastos en la regeneración periodontal y osteoblastos mientras se lleva a cabo la formación ósea. Se almacena en gránulos específicos y vesículas secretoras de PMN y se libera en su mayoría durante la migración al sitio de infección¹⁷.

ALP COMO MARCADOR BIOLÓGICO

En la EP, la ALP es una enzima relacionada directamente en el metabolismo osteológico y la inflamación^{9,18}. La presencia de ALP en la saliva y el fluido gingival crevicular es indicativo de la inflamación y/o la destrucción de los tejidos periodontales¹⁹.

Su medición es valiosa en la práctica clínica debido a que las modificaciones enzimáticas ocurren con anterioridad a la aparición de signos clínicos asociados con la destrucción tisular²⁰.

Ella muestra correlación positiva con la pérdida de inserción, y principalmente en sitios activos, con un 73% de sensibilidad y un 64% de especificidad para la fase activa de la enfermedad¹⁷.

Los valores en que se presentan en salud periodontal y gingivitis, difieren mínimamente, pero son significativamente menores a los encontrados en la periodontitis²¹.

Se ha comprobado que en pacientes con EP, los niveles de ALP se correlacionan con parámetros clínicos como profundidad de sondeo, índice gingival, y pérdida de inserción, no así con el índice de placa²².

El nivel de ALP se correlaciona positivamente con la severidad de la enfermedad periodontal¹⁹. Trabajos realizados por nuestro grupo de investigación deter-

minaron una estrecha relación entre concentración de ALP en saliva total y severidad de la EP. Mediante estudios de espectrofotometría se determinó un valor de 175,5 UI/L para la periodontitis moderada y de 261 UI/L para la severa, siendo los valores para el grupo control (encía clínicamente normal) de 83,2 UI/L^{23,24}.

En estudios donde se usó el análisis de biopsias, se observa un aumento en la expresión celular de ALP en hiperplasia gingival inducida por difenilhidantoína, comparado con la encía normal. Aun así, los niveles son menores a los hallados en bolsas periodontales²⁵.

Se observó que el incremento de los niveles de ALP en el líquido crevicular precede al aumento del índice gingival en 7 días. En investigaciones de tipo longitudinal, los valores disminuyen luego de 8 semanas de iniciado el tratamiento^{26,27}.

En cuanto a la apreciación de los valores, la cantidad total presente en el líquido crevicular resulta más fiable que su concentración, pues esta última se modifica con la intensidad del flujo, el trauma gingival y las repeticiones en el muestreo¹⁷.

El uso de otros marcadores como prostaglandina E₂, colagenasa, alfa2-macroglobulina, elastasa y osteocalcina, aumentaron la sensibilidad de la ALP²⁸.

En la neoformación ósea, los osteoblastos muestran una elevada actividad de ALP. Por ello lo que en los últimos años se ha utilizado para comparar la regeneración obtenida con distintos materiales y recubrimientos en implantología²⁹.

CONCLUSIONES

Al igual que otras enzimas, como la prostaglandina E₂, la colagenasa, la alfa2-macroglobulina, la elastasa y la osteocalcina, la ALP ha revolucionado el campo del diagnóstico de diversas enfermedades, entre ellas la EP.

En base a la revisión de la literatura internacional, queda demostrado demostramos la utilidad de la ALP no sólo como marcador diagnóstico sino como coadyuvante en el monitoreo de la progresión de la EP.

BIBLIOGRAFÍA

1. SARITA D, PREETINDER S. Evaluating the levels of salivary alkaline and acid phosphatase activities as biochemical markers for periodontal disease: A case series. *J Dent Res.* 2012; 9(1):41-45.
2. KATHURIA S, MARTINY AC. Prevalence of a calcium-based alkaline phosphatase associated with the marine cyanobacterium *Prochlorococcus* and other ocean bacteria. *Environ Microbiol.* 2011;13(1), 74-83
3. NARISAWA S, HARMEDY D, YADAV MC, O'NEILL WC, HOYLAERTS MF, MILLÁN JL. Novel Inhibitors of Alkaline Phosphatase Suppress Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *J Bone Miner Res.* 2007;22(11):1700-1710.
4. FLÓREZ-MORENO G, MARÍN-RESTREPO L, ISAZA-GUZMÁN D, TOBÓN-ARROYAVE S. Screening for salivary levels of deoxyypyridinoline and bone-specific alkaline phosphatase during orthodontic tooth movement: a pilot study. *Eur J Ortho.* 2013;35(3):361-368.
5. FERRAZ-DE-SOUZA B, CORREA PH. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: a mini-review. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(8):577-582.
6. HAZZAZI MA, ALZEER I, TAMIMI W, AL ATAWI M, AL ALWAN I. Clinical Presentation and Etiology of Osteomalacia/Rickets in Adolescents. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(5):938-941.
7. BEZERRA DUARTE SM, FAINTUCH J, STEFANO JT, SOBRAL DE OLIVEIRA MB, DE CAMPOS MAZO DF, RABELO F, VANNI D, NOGUEIRA MA, CARRILHO FJ, MARQUES SOUZA DE OLIVEIRA CP. La dieta hipocalórica rica en proteínas mejora los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (hpgna). *Nutr Hosp.* 2014;29(1):94-101.
8. SAIF MW, ALEXANDER D, WICOX CM. Serum Alkaline Phosphatase Level as a Prognostic Tool in Colorectal Cancer: A Study of 105 patients. *J Appl Res.* 2005;5(1):88-95.
9. PEROZINI C, CHIBEBE PC, LEAO MV, QUEIROZ CS, PALLOS D. Gingival crevicular fluid biochemical markers in periodontal disease: A cross-sectional study. *Quintessence Int.* 2010;41(10):877-83.
10. HIDEO O. The Mechanism of Mineralization and the Role of Alkaline Phosphatase in Health and Disease. *J Nippon Med Sch.* 2010;77(1): 4-12.
11. HESSLE L, JOHNSON KA, ANDERSON HC, NARISAWA S, SALI A, GODING JW, TERKELTAUB R, MILLAN JL. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99 (14):9445-9449.
12. NARISAWA S, YADAV MC, MILLÁN JL. In Vivo Overexpression of Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Increases Skeletal Mineralization and Affects the Phosphorylation Status of Osteopontin. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1587-1598.
13. WHYTE MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:190-200.
14. KLITSCHER D, HERRMANN M, FRANK J, MARZI I, HERRMANN W, OREMEK G. Changes in Markers of Bone Metabolism Following Surgery. *Recent Pat Biomark.* 2012;2(1):60-68.
15. KÜBLER A, NEUGEBAUER J, OH JH, SCHEER M, ZOLLER J. Growth and proliferation of human osteoblasts on different bone graft substitutes. An in vitro study. *Implant Dent.* 2004;73:171-9.
16. GRUBER R, BARON M, BUSENLECHNER D, KANDLER B, FUERST G, WATZEK G. Proliferation and osteogenic differentiation of cells from cortical bone cylinders, bone particles from mill, and drilling dust. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:238-43.
17. MALHOTRA R, GROVER V, KAPOOR A, KAPUR R. Alkaline phosphatase as a periodontal disease marker. *Indian J Dent Res.* 2010;21(4):531-6.
18. PERINETTI G, PAOLANTONIO M, FEMMINELLA B, SERRA E, SPOTO G. Gingival Crevicular Fluid Alkaline Phosphatase Activity Reflects Periodontal Healing/Recurrent Inflammation Phases in Chronic Periodontitis Patients. *J Periodontol.* 2008;79(7):1200-1207.
19. BEZERRA AA, PALLOS D, CORTELLI JR, SARACENI CH, QUEIROZ C. Evaluation of organic and inorganic compounds in the saliva of patients with chronic periodontal disease. *Rev Odonto Cienc.* 2010;25:234-8.
20. LOOS BG, TJOA S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid?. *Periodontol 2000.* 2005; 39:53-72.
21. KOSS MA, CASTRO CE, SALÚM KM, LÓPEZ ME. Enzymatic Profile of Gingival Crevicular Fluid in Association With Periodontal Status. *LABMEDICINE.* 2009;40(5): 277-280.
22. AL-RAWI NA, RASHAD JM, HUSSAIN B. Salivary Alkaline Phosphatase and Periodontal Disease. *Mustansiria DJ.* 2011;8(2):208-214.
23. LEDESMA F, ACUÑA MJ, CELIA CA, JUÁREZ RP. Concentración de Fosfatasa Alcalina Salival en Pacientes con Periodontitis Moderada [Informe Técnico] Beca de Investigación de la Secretaría General de Ciencia y Técnica. UNNE. Corrientes, República Argentina; 2014.
24. HARVEY A, ACUÑA MJ, CELIA CA, JUÁREZ RP. Concentración de Fosfatasa Alcalina Salival en Pacientes con Periodontitis Severa [Informe Técnico] Beca de Investigación de la Secretaría General de Ciencia y Técnica. UNNE. Corrientes, República Argentina; 2014.
25. SANTOS VR, GOMES RT, RESENDE M, DE ALMEIDA OP, COLLETA RD. Isolation and characterization of gingival fibroblasts positive for alkaline phosphatase in patients with chronic periodontitis and drug-induced gingival hyperplasia. *Rev odonto cienc.* 2010;25 (1):54-58.
26. BOŠNJIĆ A, VU I, EVI -BORAS V, LUKA J, BROZOVI S. Whole Saliva Levels of Some Inflammatory Mediators in Patients with Previous Evidence of Periodontitis: a Pilot Study. *Acta Stomatol Croatica.* 2009;43(1):24-33.
27. KUNJAPPUJJ, MATHEW VB, HEGDES, KASHYAPR, HOSADURGA

- R. Assessment of the alkaline phosphatase level in gingival crevicular fluid, as a biomarker to evaluate the effect of scaling and root planing on chronic periodontitis: An in vivo study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16(1):54-57.
28. LEDESMA F, ACUÑA MJ, CUZZIOL FR, JUÁREZ PJ. Mediadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología y diagnóstico de la enfermedad periodontal. *Acta Odontol Colomb*. 2013; 3(1):165-172.
29. TALWAR A, JAMES JR. Osteoblast response (initial adhesion and alkaline phosphatase activity) following exposure to a barrier membrane/enamel matrix derivative combination. *Indian J Dent Res* 2009;20:7-12.

Correspondencia: Rolando Pablo Juárez. Cátedra de Fisiología Humana. Facultad de Odontología. Universidad Nacional del Nordeste. República Argentina. ropablojuarez@odn.unne.edu.ar