

## Hiperplasia gingival fibrosa inducida por fármacos en el NEA.

Costa, Silvina R. - Gasparini, Diego - Valsecia, Mabel E.

Centro Regional de Farmacovigilancia - Cátedra de Farmacología - Facultad de Medicina - UNNE.  
Mariano Moreno 1240 - (3400) Corrientes - Argentina.  
Tel./Fax: +54 (03783) 432902

### ANTECEDENTES

La hiperplasia gingival asociada a fármacos es una reacción adversa relacionada con el uso sistémico de medicación del tipo de la fenitoína, ciclosporina y bloqueantes de los canales del calcio.<sup>(1)</sup>

Estos fármacos son estructuralmente distintos, pero tienen en común la acción de inhibir la captación celular de calcio, mecanismo que se considera implicado en la patogenia de los agrandamientos gingivales.

Los agrandamientos gingivales (AG) inducidos por estos fármacos presentan una serie de características en común, como ser: variación en la respuesta entre pacientes y dentro del mismo paciente, lo que sugiere una posible predisposición genética,<sup>(1)</sup> tendencia a ocurrir más frecuentemente en el sector anterior de la boca,<sup>(1)</sup> mayor prevalencia en personas jóvenes,<sup>(2,3)</sup> aparición dentro de los 3 primeros meses de uso del fármaco,<sup>(4)</sup> usualmente comienzan a nivel de las papilas gingivales,<sup>(5)</sup> y pueden presentarse en un periodonto con o sin pérdida ósea, no se asocian a pérdida de inserción o de piezas dentarias.<sup>(1)</sup> En general las lesiones se presentan con características clínicas e histológicas similares.<sup>(1)</sup>

En 1939 se reportó el primer caso de agrandamiento gingival ocasionado por fármacos, el cual fue asociado al uso de la fenitoína (difenil hidantoinato sódico).<sup>(6)</sup> Dicha droga es un anticonvulsivante utilizado para la prevención y el tratamiento de la epilepsia. Algunos autores relacionan el grado de agrandamiento con la dosis, duración de la terapéutica y niveles plasmáticos de fenitoína,<sup>(7)</sup> sin embargo, otros no apoyan esta correlación.<sup>(8)</sup>

El rol de la placa dental en la incidencia de este agrandamiento gingival es aún cuestionado. La aplicación de medidas de higiene oral han demostrado reducir la severidad del agrandamiento gingival en pacientes medicados con fenitoína,<sup>(9)</sup> sin embargo la remoción total de la placa bacteriana no es capaz de prevenir el desarrollo de la lesión.<sup>(10)</sup>

Clínicamente la lesión comienza con un incremento de volumen indoloro de las papilas interdetales y de los márgenes gingivales vestibulares y linguales, la lesión aumenta de tamaño lentamente pudiendo llegar a cubrir una porción considerable de las coronas dentarias, e incluso interferir con la oclusión. Cuando la inflamación no la complica, la lesión tiene forma de mora, es firme, de color rosa pálido, resiliente y con nula tendencia a la hemorragia.<sup>(5)</sup> Ocurre en zonas donde hay dientes, aunque puede ocurrir en pacientes edéntulos y adyacente a implantes dentales de titanio.<sup>(11)</sup>

El incremento de volumen dificulta el control de la placa bacteriana, lo que origina un proceso inflamatorio secundario que complica la hiperplasia gingival causada por el fármaco.<sup>(5)</sup>

En el análisis histológico se observa una hiperplasia marcada del tejido conectivo y del epitelio.<sup>(5)</sup>

La patofisiología de la lesión sigue siendo desconocida, sin embargo se sabe que la fenitoína aumenta los niveles de interleucina - 1, aumenta el número y la actividad de los fibroblastos, inhibe el catabolismo del colágeno y subsecuentemente se observa un incremento en la sustancia fundamental intersticial.<sup>(12)</sup>

La ciclosporina A es un inmunosupresor utilizado en la prevención del rechazo de trasplante de órganos y en el tratamiento de otras patologías autoinmunes.<sup>(5)</sup> En el año 1983 se describieron por primera vez las características clínicas del agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina A.<sup>(13)</sup> Los estudios de relación entre dosis, duración y concentración plasmática de ciclosporina e incidencia del agrandamiento son contradictorios,<sup>(4)</sup> sin embargo, la magnitud del agrandamiento parece relacionarse con la concentración plasmática.<sup>(17)</sup>

La influencia de la placa bacteriana sobre la aparición y severidad del agrandamiento gingival influenciado por ciclosporina no ha sido demostrada en forma concluyente.<sup>(15)</sup> Al respecto, un estudio experimental en animales demostró que un programa de higiene oral rigurosa redujo pero no eliminó la magnitud del agrandamiento.<sup>(16)</sup>

En términos clínicos e histopatológicos la hiperplasia gingival producida por ciclosporina se parece a la causada por fenitoína.<sup>(5)</sup>

Se desconoce el mecanismo por el cual la ciclosporina induce el agrandamiento gingival. Se sabe que el fármaco conduce a una acumulación de colágeno y proteínas no colágenas,<sup>(17)</sup> pero los resultados aparecen contradictorios.<sup>(18)</sup>

Los agentes bloqueantes de los canales del calcio son drogas utilizadas en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.<sup>(4)</sup> La nifedipina fue el primer agente bloqueante de los canales del calcio en ser asociado con agrandamientos gingivales,<sup>(19)</sup> sin embargo existen publicaciones de efectos similares producidos por verapamilo<sup>(20)</sup> amlodipina,<sup>(21)</sup> felodipina,<sup>(22)</sup> nitrendipina,<sup>(23)</sup> y diltiazem.<sup>(24)</sup> Los estudios en humanos no demuestran una relación entre la dosis o nivel plasmático de estas drogas y el grado de agrandamiento gingival.<sup>(25)</sup> Otros investigadores sugieren que para la aparición del agrandamiento gingival es necesario superar una dosis o concentración plasmática determinada como umbral, el cual tiene una variación interindividual.<sup>(26)</sup>

Los datos que correlacionan la acumulación de placa bacteriana y el agrandamiento gingival inducido por agentes bloqueantes de los canales del calcio son contradictorios.<sup>(25)</sup>

Las características clínicas e histopatológicas de la hiperplasia causada por los bloqueantes de los canales del calcio son similares a las que se observan en el agrandamiento gingival inducido por fenitoína.<sup>(5)</sup>

Se desconoce el mecanismo exacto, sin embargo, el bloqueo de los canales del calcio a nivel de la membrana celular podría inducir alteraciones en el metabolismo del colágeno responsables de la aparición de la hiperplasia.

El presente trabajo forma parte del Proyecto de Farmacovigilancia (FVG) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (F.M.U.N.N.E.) que ha puesto en marcha un Proyecto de FVG en Odontología (PFVGO), siendo este el primer estudio sobre reacciones de agrandamientos gingivales producidos por fármacos en el Nordeste Argentino (NEA), ya que hasta la fecha no existen investigaciones de este tipo en la región.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de notificaciones voluntarias del PFVGO que forma parte de la base de datos del Centro Regional de FVG de la F.M.U.N.N.E. , que utiliza la Ficha Amarilla Oficial para reportes espontáneos FVG del Sistema Nacional de FVG. La misma contiene datos del paciente, descripción de la reacción adversa a los medicamentos (RAM), fármacos o productos de uso odontológico involucrados, dosis, vías de administración, fecha de iniciación y finalización del tratamiento e indicaciones terapéuticas. Se analizaron reportes de RAM de Centros de Salud de la Región del Nordeste Argentino y de la Facultad de Odontología de la U.N.N.E.

Las RAM fueron reportadas por odontólogos y estudiantes de odontología y por el propio consumidor. Se aisló el grupo de notificaciones espontáneas realizadas entre julio del 2002 y julio del 2003 y de ellas se seleccionaron los reportes que respondían a las palabras claves agrandamiento gingival.

Para el análisis estadístico se utilizó el Programa Microsoft Exell 2000. Las notificaciones fueron analizadas por "Clínica y Diagnóstico de las Reacciones Adversas" de Laporte y Capella.

La codificación de las RAM se hizo de acuerdo al Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS (WHO ARD). Para la gravedad de la RAM se establecieron cuatro categorías: leve, moderada, grave, fatal.

Para la relación causa-efecto (causalidad e imputabilidad) de acuerdo a Seidl et al se asumieron cuatro categorías discretas: 1) Reacción adversa probada, 2) probable, 3) posible, 4) dudosa, utilizando el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por nAranjo (Naranja score).

## DISCUSION Y RESULTADOS

Del total de 73 reportes del Programa de FVG en Odontología se aislaron los 11 (15%) correspondientes a agrandamientos gingivales producidos por fármacos de los cuales, 4 (5,45%) casos corresponden a agrandamientos gingivales asociados a fenitoína, 2 (2,73%) casos a agrandamientos gingivales asociados a ciclosporina, 3 (4,09%) casos a agrandamientos gingivales asociados a nifedipina y 2 (2,73%) casos de agrandamientos gingivales asociados a amlodipina.

De los casos reportados 3 (27,27% ) corresponden a lesiones leves; 7 (63,3%) a lesiones moderadas y 1 (9,1%) a lesiones graves. En todos los casos la asociación entre la droga suministrada y el agrandamiento gingival fue catalogada como probable. Sin embargo, en uno de los casos reportados de agrandamiento gingival asociado a amlodipina, el reemplazo de este fármaco por otro agente antihipertensivo, el enalapril, concomitante a la terapia periodontal para la eliminación de irritantes locales, condujo a la desaparición total del agrandamiento gingival en un período de tiempo de 30 días demostrando una asociación probada entre la amlodipina y el agrandamiento gingival.



Paciente con periodontitis e hiperplasia gingival asociada a amlodipina.



Paciente con periodontitis e hiperplasia gingival asociada a nifedipina.



Paciente con hiperplasia gingival asociada a fenitoína.



Paciente con hiperplasia gingival asociada a ciclosporina.

El aumento de volumen de la encía inducido por fármacos puede generar problemas estéticos, dificultades en la fonación y en la masticación, dificultades en la erupción de las piezas dentarias, desplazamiento de piezas dentarias y dificultades en la higiene dental.

Las dificultades en la higiene acarrear un mayor acumulo de irritantes locales, como ser placa bacteriana y cálculo, originando un proceso inflamatorio secundario que complica la hiperplasia causada por el fármaco.<sup>(5)</sup>

La hiperplasia gingival asociada a fármacos es una condición patológica que requiere un tratamiento combinado. En primer lugar es importante la prevención, es decir evitar, de ser posible, el uso de estos fármacos o reemplazarlos por otros de eficacia terapéutica similar. En esta última situación las lesiones revierten a los pocos meses de interrumpir la terapia con el fármaco.<sup>(5)</sup> Solo aquellos casos en los que existen deformidades residuales es necesario actuar quirúrgicamente.

Si bien la asociación entre placa bacteriana y aparición y severidad del agrandamiento gingival producido por fármacos es controversial, se considera importante el control de la placa bacteriana como medida preventiva del agravamiento de las lesiones, como lo demuestra la baja frecuencia de agrandamientos gingivales inducida por fármacos en pacientes edéntulos.<sup>(11)</sup> Estas medidas higiénico-profilácticas pueden ser coadyuvantes pero nunca determinantes en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, en aquellos casos en los que no es posible la supresión del fármaco, y en los que los métodos higiénicos son de difícil aplicación, es necesario actuar quirúrgicamente para la remoción de tales agrandamientos. En muchos casos estos procedimientos deben repetirse debido a las frecuentes recidivas mientras persiste la administración del fármaco.

## CONCLUSION

La hiperplasia gingival inducida por fármacos del tipo de la fenitoína, ciclosporina y bloqueantes de los canales del calcio enfrentan al paciente con la posibilidad de un ciclo consistente en agrandamiento gingival, acumulación de irritantes locales por la mayor dificultad para la higiene, y en consecuencia, mayor agrandamiento de los tejidos blandos.

Es importante dar a conocer la existencia de estas reacciones adversas para que el equipo de salud y el paciente reconozcan la influencia de la medicación sistémica sobre la salud oral. De ser posible, se debe evitar o discontinuar la administración del fármaco. En caso que esto último no sea posible, la terapéutica quirúrgica del agrandamiento y los controles post-operatorios frecuentes de la salud periodontal contribuirán a prevenir o minimizar la recurrencia de la lesión.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 165-175.
- (2) Esterberg HL, White PH. Sodium dilantin gingival hyperplasia. *J Am Dent Assoc* 1945; 32: 16-24.
- (3) Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporine A treatment multiple sclerosis patients. *J Periodontol* 1994; 65: 744-749.
- (4) Mealey BL. Periodontal implications: Medically Compromised Patients. *Ann Periodontol* 1996; 1: 256-321.
- (5) Carranza FA Jr. Aumento de volumen gingival. En: Carranza FA Jr, Newman MG (eds.), *Periodontología Clínica*. Octava Edición, Mc Graw- Hill Interamericana, 1998: 250-267.
- (6) Kimball O. The tratment of epilepsy with sodium diphenyl-hydantoinate. *JAMA* 1939; 112: 1244-1245.

- (7) Dongari A, Mc Donnell HT, Langlais RP. Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993 ; 76 : 543-548.
- (8) Dahllöf G, Modéer T. The effect of a plaque control program on the development of phenytoin-induced gingival overgrowth. A 2-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 845-849.
- (9) Steinberg SC, Steinberg AD. Phenytoin-induced gingival overgrowth control in severity retarded children. *J Periodontol* 1982; 53: 429-433.
- (10) Modéer T, Dahllöf G. Development of Phenytoin-induced gingival overgrowth in non-institutionalized epileptic children subjected to different plaque control programs. *Acta Odontol Scand* 1987; 45: 81-85.
- (11) Bredfeldt GW. Phenytoin-induced hyperplasia found in edentulous patients. *J Am Dent Assoc* 1992; 123: 61-64.
- (12) Pugliesi N S et al. Hiperplasia gingival dilatínica: avaliação do paciente com relação à dosagem de anticonvulsivante, grau de higiene bucal e extensão da lesão. *Rev Fac Odont* 1989; 1: 97-103.
- (13) Rateitschak-Plüss EM, Hefti A, Lörtscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporine-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 237-246.
- (14) Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporine on some gingival health parameters of renal transplant patients. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 610.
- (15) Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999; 4: 7-17.
- (16) Yahia N, Seibel W, Mc Cleary L, et al. Effect of toothbrushing on cyclosporine-induced gingival overgrowth in beagles. *J Dent Res* 1988; 67 (spec. Issue): 332 (Abstr. 1756).
- (17) Schincaglia GP, Forniti F, Cavallini R, et al. Cyclosporin A increases type 1 procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblast in vitro. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 181-185.
- (18) James JA, Irwin CR, Linden GJ. The effects of culture environment on the response of human gingival fibroblasts to cyclosporine A. *J Periodontol* 1995; 66: 339-344.
- (19) Ramon Y, Behar S, Kishon Y, et al. Gingival hyperplasia caused by nifedipine – a preliminary report. *Int J Cardiol* 1984; 5: 195-204.
- (20) Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992; 63: 453-456.
- (21) Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, et al. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994 ; 21 : 281-283.
- (22) Lombardi T, Fiore-Donno G, Belser U, et al. Felodipine- induced gingival hiperplasia : A clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 89-92.
- (23) Brown RS, Sein P, Corio R, et al. Nitrendipine-induced gingival hyperplasia. First case report. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol* 1990; 70: 593-596.
- (24) Fattore L, Stablein M, Bredfeldt G, et al. Gingival hyperplasia: A side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dent* 1991; 11: 107- 109.
- (25) Barclay S, Thomason JM, Idle JR, et al. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 311-314.
- (26) Ellis JS, Seymour RA, Monkman SC, et al. Disposition of nifedipine in plasma and gingival crevicular fluid in relation to drug-induced gingival overgrowth. *J Periodont Rest* 1993; 28: 373-378.