

Caso Clínico pág. 27-37.

Hiperplasia Gingival Inducida por Fármacos.

José Guerra.

Universidad de Panamá. Facultad de Odontología. Estudiante de la Clínica Integral. Panamá. josegurerra2095@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0796-7770>

Moisés García Montenegro.

Hospital Santo Tomás. Cirugía Maxilofacial. Panamá. moigarcia20@yahoo.com <https://orcid.org/0000-0003-3274-6168>

Edgar Ureña.

Universidad de Panamá. Facultad de Odontología. Departamento de Ciencias Quirúrgicas. Panamá. edgar1380@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7473-4547>

Fecha de recepción: 17 agosto 2019

Fecha de aceptación: 9 marzo 2020

Resumen:

La hiperplasia gingival inducida por fármacos surge como efecto adverso de algunos medicamentos que no son de uso odontológico como los bloqueadores de canales de calcio, inmunosupresores y anticonvulsivantes. La prescripción de estos medicamentos debe hacerse con precaución e informar al paciente de los posibles efectos adversos, haciendo énfasis en que debe visitar al odontólogo periódicamente para realizarle sus respectivas limpiezas y así minimizar los riesgos de hiperplasia gingival. Describiremos un caso de una paciente con trasplante renal, hipertensión arterial, y diabetes mellitus tipo 1, tratada con múltiples fármacos que desarrollo hiperplasia gingival ya que consumía Amlodipino y Tacrolimus.

Palabras Clave: Hiperplasia Gingival, Fármaco, bloqueadores de canales de calcio, Inmunosupresores, Anticonvulsivantes.

Summary:

Drug-induced gingival hyperplasia arises as an adverse effect of some non-dental medications such as calcium channel blockers, immunosuppressants and anticonvulsants. The prescription of these medications should be done with caution and inform the patient of possible adverse effects, emphasizing that you should visit the dentist periodically to perform their respective cleanings and thus minimize the risks of gingival hyperplasia. We will describe a case of a patient with renal transplantation, arterial hypertension, and type 1 diabetes mellitus, treated with multiple drugs that developed gingival hyperplasia since it consumed Amlodipine and Tacrolimus.

Keywords: Gingival hyperplasia, drug, calcium channel blockers, Immunosuppressants, Anticonvulsants.

Introducción

El agrandamiento Gingival inducido por fármacos o Hiperplasia Gingival inducida por fármacos es un efecto adverso de ciertos medicamentos como: los anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio, que no son de uso odontológico. Esta condición se caracteriza por la acumulación de componentes colágenos en la matriz extracelular de los tejidos conectivos gingivales, acompañado de diversos grados de inflamación. La Hiperplasia Gingival inducida por fármacos puede crear problemas de lenguaje, higiene, masticación, erupción dental y estética. Es importante la educación al paciente, informarle sobre su condición y el manejo a seguir.

Etiología

Las drogas son la razón más común detrás del agrandamiento gingival. El agrandamiento inducido por fármacos está asociado con la predisposición genética de un paciente y la presencia de placa existente o inflamación gingival. Los medicamentos que causan HGIF son principalmente los anticonvulsivos, los inmunosupresores y los bloqueadores de los canales de calcio.

Anticonvulsivos

La fenitoína (PHT o 5,5-difenilhidantoína), el valproato de sodio, la fenobarbitona, la vigabatrina, la primidona, la mefenitoína y la etosuximida son algunos de los medicamentos que causan la hipertrofia gingival. A veces, se administran múltiples medicamentos juntos que podrían actuar sinérgicamente y agravar la afección.

Inmunosupresores

La ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus son algunos de los inmunosupresores que causan la hipertrofia gingival. La más común es la ciclosporina, cuyas indicaciones de uso son las enfermedades autoinmunes y después del trasplante de órganos, como los trasplantes renales. Altamente tóxico, un estudio encontró que la incidencia de sobrecrecimiento gingival, aparte de otros efectos secundarios, es de casi el 53% en pacientes de trasplante renal con ciclosporina. Tacrolimus es otro inmunosupresor que a veces se usa en lugar de ciclosporina. Es menos tóxico que la ciclosporina, causando menos hepatotoxicidad y toxicidad renal y un sobrecrecimiento gingival menos severo que la ciclosporina. Sirolimus es otro inmunosupresor que ha demostrado predisponer al agrandamiento gingival.

Bloqueadores de los canales de calcio

Estos incluyen nifedipina, nitrendipina, felodipina, amlodipina, nisoldipina, verapamilo y diltiazem. Las indicaciones de uso son hipertensión, angina de pecho o enfermedad vascular periférica. Los pacientes con trasplante renal que reciben inmunosupresores como la ciclosporina muestran una mayor propensión a desarrollar hipertrofia gingival cuando se les administra nifedipina o diltiazem, aunque el grado de hipertrofia es mayor con el primero. Las combinaciones de estos medicamentos podrían actuar sinérgicamente, causando hipertrofia exagerada del tejido gingival. Seymour y col. informaron el primer caso de sobrecrecimiento gingival atribuido al uso de Amlodipino en 1994. Lafziycol. Informaron hipertrofia gingival en pacientes que recibieron 10 mg. de Amlodipino diariamente dentro de los 2 meses posteriores al inicio del tratamiento.

Epidemiología

El sobrecrecimiento gingival inducido por fármacos causado por fármacos como la fenitoína, la nifedipina y la ciclosporina provoca un crecimiento excesivo de la matriz del tejido conectivo. Los estudios han demostrado que se observa con mayor frecuencia en niños y adolescentes varones. La heterogeneidad genética también juega un papel vital y la extensión y el grado de sobrecrecimiento dependen de los medicamentos. La fibromatosis gingival hereditaria es el tipo más común de agrandamiento gingival que se observa en niños que generalmente se ven durante la erupción de la dentición permanente. La neurofibromatosis tipo 1 causa neurofibromas plexiformes en el tejido conectivo en la encía y se observa con mayor frecuencia en pacientes con discapacidad mental. Este tipo de sobrecrecimiento gingival consiste en nervios hipertróficos dispuestos en forma lobulada en el tejido conectivo de la encía.

Fisiopatología

En 1996, Seymour et al. Postuló la teoría de la predisposición genética para la etiopatología de HGIF. Esto se confirma por el hecho de que algunas personas desarrollan hiperplasia gingival y otras no mientras toman el mismo medicamento.

La respuesta inflamatoria habitual de los fibroblastos gingivales y la posterior proliferación de la matriz de tejido conectivo enfatiza el carácter heterogéneo de los fibroblastos gingivales del individuo en respuesta a los fármacos inductores. El mecanismo de acción común a nivel celular de estas tres categorías de medicamentos diferentes parece ser la inhibición de la entrada de cationes, particularmente los iones de sodio y calcio. Los clínicos creen que el sobrecrecimiento gingival es multifactorial. La placa bacteriana parece ser un factor contribuyente y se cree que la gravedad del sobrecrecimiento gingival es directamente proporcional al grado de acumulación de placa y la inflamación inducida por la placa. La disminución del transporte activo de ácido fólico (FA) dependiente de cationes dentro de los fibroblastos gingivales causa una absorción reducida de FA por las células, provocando cambios en el metabolismo de las metaloproteinasas de la matriz e incapacidad para activar la colagenasa. Esto da como resultado la acumulación de tejido conectivo y colágeno debido a la falta de colagenasa que causa HGIF.

Fibroblastos gingivales y captación de folato celular

Los fármacos inductores actúan como desencadenantes de la activación y la proliferación de fibroblastos gingivales que causan una mayor producción de GAG (glicosaminoglicanos) en el tejido conectivo. Estos medicamentos disminuyen la absorción celular de folato por los fibroblastos genéticamente predispuestos. El folato intracelular reducido se traduce en una síntesis o activación reducida de MMP (metaloproteinasas de matriz), que son necesarias para la conversión de colagenasa inactiva en colagenasa activa, lo que permite que se acumule un exceso de tejido conectivo. Brown y col. (1991) postularon que la placa bacteriana contribuye a la inflamación gingival que completa el ciclo vicioso.

Metaloproteinasas de la matriz

Estos son un grupo de más de 20 enzimas que provocan la degradación del tejido conectivo y causan la remodelación del tejido. Estos incluyen colagenasas, gelatinasas, estromelisinias. La inhibición de la activación de estos puede resultar en la acumulación de matriz extracelular y colágeno y causar HGIF.

Citoquinas inflamatorias

El tejido gingival inflamado exhibe niveles más altos de Interleukin-1 beta (IL-1beta), una citocinaproyectante. Del mismo modo, la IL-6 también causa proliferación fibroblástica y una mayor producción de colágeno y síntesis de GAG. [3]

Mecanismos de fármacos de flujo de iones Na^+ / Ca^{++}

Fuji y Kobayashi (1990) informaron la inhibición de la captación de Ca^{++} dentro de los fibroblastos gingivales por PHT y varios bloqueadores de los canales de calcio (CCBA). Thomas y Petrou (2013) informaron una reducción en la disponibilidad del canal de Na^+ y, por lo tanto, una disminución en la amplitud del potencial de acción. Esto causa una entrada reducida de Ca^{++} y una disminución en los canales K^+ activados por Ca^{++} . Los 3 tipos de fármacos inductores de HGIF actúan sobre el flujo de Ca^{++} de manera similar.

Acumulación de placa

El fármaco concentrado en el líquido gingival crevicular o las placas bacterianas ejerce un efecto tóxico directo sobre el tejido gingival. La placa dental causa inflamación, lo que causa sobrecrecimiento gingival. La inflamación provoca una regulación positiva del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-beta 1). Por lo tanto, el control de la placa dental es eficaz en el tratamiento y la prevención de HGIF con el tiempo.

Histopatología

En HGIF, la célula objetivo es el fibroblasto gingival. La patología se encuentra en la matriz o el tejido conectivo y no en las células epiteliales de la encía. La histopatología revela una acumulación excesiva de matriz extracelular como el colágeno con cantidades variables de infiltrados inflamatorios, predominantemente células plasmáticas. La proliferación fibroblástica puede no ser evidente. Se ven columnas erráticas de fibras de colágeno intercaladas con crestas epiteliales penetrantes.

Historia médica y examen físico

El paciente con agrandamiento gingival es típicamente uno con hipertensión o angina o un receptor de trasplante, epiléptico o renal, con medicación de cualquiera de los fármacos inductores deHGIF, que informa con hipertrofia de las encías desde un período variable (que generalmente es unas pocas semanas desde el inicio de la medicación) y quejas de dolor durante la masticación o desfiguración cosmética.

Posibles hallazgos:

1. Agrandamiento nodular firme e indoloro de la papila interdental, limitado a las porciones queratinizadas de la encía y que se extiende a los márgenes gingivales vestibulares y linguales.
2. En casos severos, se observa un enorme pliegue de tejido gingival hipertrofiado que cubre las coronas.
3. A veces, aparece firme y de color rosa pálido con lobulaciones diminutas,

4. Si existe inflamación secundaria, la encía aparece lisa y el agrandamiento es mayor en las regiones maxilar y mandibular anterior. Por lo general, no se ve en áreas edéntulas de la encía.

Tratamiento y manejo

El objetivo del tratamiento en HGIF es aliviar el malestar y realizar actos simples como comer y masticar sin dolor, tratar la inflamación y reducir la hinchazón, y también dar una mejor apariencia estética a la encía.

Las modalidades de tratamiento son médicas y quirúrgicas.

- El tratamiento médico es la primera línea de tratamiento, y la cirugía está reservada para recurrencias o casos que persisten a pesar del buen tratamiento médico.
- Eliminación de la placa, limpieza de la superficie dental.
- Control de la inflamación, incluidos los agentes antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos para controlar la infección y la aplicación tópica de medicamentos antimicóticos como la nistatina.
- Se puede considerar la interrupción del medicamento o el cambio a otro medicamento sin los mismos efectos secundarios.
- Suplementos de folato.
- El tratamiento quirúrgico debe considerarse en pacientes que no responden al tratamiento médico, o en casos que recurren a pesar del control adecuado de la placa. Se debe permitir que transcurra un período adecuado después de la terapia médica o la interrupción del fármaco inductor antes de considerar la cirugía.
- Los métodos quirúrgicos incluyen gingivectomía tradicional con bisturí y cirugía de colgajo periodontal.
- El electrocauterio puede usarse en casos difíciles, niños o donde la encía es frágil y puede sangrar.
- El láser de CO₂ tiene una longitud de onda de 10600 nm; por lo tanto, es fácilmente absorbido por el agua y, por lo tanto, es muy efectivo en la cirugía de tejidos blandos con alto contenido de agua como la encía. Los vasos sanguíneos de hasta un diámetro

de 0,5 mm se pueden sellar de manera efectiva y proporcionan un campo seco para una mejor visibilidad del campo quirúrgico. Se prefiere un láser sobre el bisturí ya que tiene fuertes efectos bactericidas y hemostáticos.

Diagnósticos diferenciales:

1. Épulis fibroso / Fibroma Periférico.
2. Angiogramuloma / Granuloma Piógeno.
3. Quistes gingivales.
4. Neoplasias: pueden ser benignas o malignas. Los benignos son fibroma, granuloma periférico y central de células gigantes, papiloma, leucoplasia, nevo, hemangioma, leucoplasia, nevus, mioblastoma, hemangioma, neurilemoma, neurofibroma, ameloblastoma. Los tumores malignos son el carcinoma de células escamosas, el sarcoma de Kaposi, etc.
5. Otros como el mucocele palatal o el quiste periodontal lateral.

Complicaciones por agrandamiento gingival inducido por fármacos:

- Dificultades funcionales.
- Problemas estéticos.
- Mayor incidencia de caries.
- Retraso en la erupción de los dientes.
- Retención prolongada de la dentición primaria.
- Diastemas y problemas de espacio.
- Control deficiente de la placa que conduce a complicaciones periodontales.

Informe de un caso:

Paciente femenina de 35 años referida al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Santo Tomas por la queja principal de agrandamiento gingival, de aproximadamente 2 años de

evolución, la paciente había sido tratada anteriormente ya que presentaba insuficiencia renal por lo cual fue necesario realizar un trasplante renal hace 8 años. En su historia médica refleja que la paciente también presenta diabetes mellitus tipo 1 e hipertensión arterial y tratamiento farmacológico: Prednisona 5mg, Micofenolato 250 mg, Tacrolimus 1mg, Amlodipino 5mg, Atenolol 100 mg, Insulina 1.0 UI. Se concluye que el diagnóstico es Hiperplasia gingival inducida por fármacos. Se programa la cirugía en el quirófano de Gingivectomía con electrocauterio en el sector anterosuperior bajo anestesia local. Se realiza interconsulta con el médico que prescribió los fármacos, para considerar algún medicamento sustituto con menos efectos adverso, se espera un tiempo de evolución posterior a la cirugía, y se programará una segunda cirugía para el sector anteroinferior.

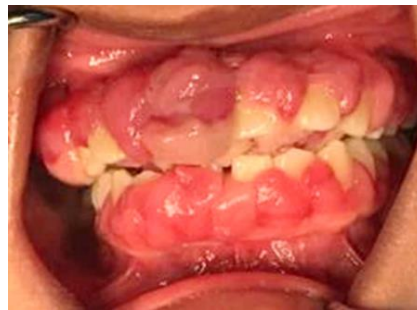


Figura 1: Inicial. Hiperplasia gingival inducida por fármacos.



Figura 2: Inicial arcada superior.



Figura 3: Postoperatorio a los 7 días.

Discusión:

La prevalencia de la hiperplasia gingival inducida por fármacos varía según el tipo de medicamento, pero el aspecto clínico y microscópico de la lesión es similar. La presencia de placa e inflamación gingival parece exacerbar la hiperplasia gingival independientemente del fármaco iniciador. Ciertas drogas en el fluido corporal pueden limitar la población de bacterias de la placa o pueden alterar su metabolismo. Los cambios inducidos por los medicamentos en las placas inducen a su vez los mediadores inflamatorios y también activan los factores genéticos y bioquímicos que son responsables del crecimiento de los fibroblastos gingivales. La existencia de proporciones diferenciales de subconjuntos de fibroblastos en un individuo podría tener un efecto proliferativo cuando es estimulada por los diversos factores iniciados por las drogas.

La paciente en nuestro caso notó el agrandamiento gingival después del tratamiento con amlodipino, se sospecha que el amlodipino junto con el tacrolimus podría haber aumentado la condición, produciéndole episodios de dolor e inflamación ya que suponemos que estos dos fármacos administrados simultáneamente podrían actuar de forma sinérgica incrementando el agrandamiento gingival, sumado a eso la paciente no visitaba al odontólogo frecuentemente.

Después del tratamiento quirúrgico la paciente ha mostrado mejoría, los fármacos administrados no han sido sustituidos sin embargo se lleva un control estricto de la higiene bucodental de la paciente, con citas periódicas para la eliminación de placa e irritantes, se

espera respuesta del médico tratante para considerar la sustitución o reemplazo de algunos de los fármacos causantes de la hiperplasia gingival que presente menos efectos adversos.

Conclusiones:

1. Se debe tener presente que la prescripción de fármacos anticonvulsivantes, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio produce efectos adversos, entre ellos la HGIF.
2. El médico que prescribe estos medicamentos debe advertirle al paciente de los efectos secundarios de dichos medicamentos y el control estricto por el odontólogo para prevenir que el paciente llegue a presentar cuadros clínicos severos de esta patología.
3. Tomar en consideración la posibilidad de otras opciones farmacológicas que generen menos efectos secundarios.

Referencias Bibliográficas:

1. Fermin A. Carranza; Eva Logan. Agrandamiento Gingival. En: Carranza Periodontología clínica. Décima edición. Mc Graw Hill. 2012. P 375-379.
2. Sujata Tungare; Arati G. Paranjpe. Drug Induced Gingival Overgrowth (DIGO). YMT Dental College, Navi Mumbai [Internet].2019[Consultado 8 ago 2019].
3. Pramod Kumar Sharma. Gingival hyperplasia: Should drug interaction be blamed for Indian Journal of Pharmacology.[Interntet]. 2017 [Consultado 8 ago 2019].
4. Aldemir NM, Begenik H. Amlodipine-induced gingival hyperplasia in chronic renal failure: a case report. African Health Sciences. [Internet]. 2012 [Consultado 9 ago 2019].
5. J. Philip Saap; Lesiones de tejido conjuntivo. En: Patología Oral Maxilofacial Contemporánea. Segunda edición. Elsevier Mosby. 2005. P 297-298.