

Hiperplasia gingival por medicamentos

CADIME (Centro Andaluz de Información de Medicamentos)

Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.

La hiperplasia gingival asociada a medicamentos es una reacción adversa que aparece tras el uso sistémico de algunos fármacos. Por el momento, no se conoce con precisión su patogénesis y su etiología es desconocida. Causa dolor al masticar, trastornos del habla, hemorragia gingival, alteraciones periodontales, oclusión dentaria y daños estéticos. La hiperplasia gingival puede aparecer hasta en un 50% de pacientes tratados con fenitoína y asimismo se ha asociado (aunque con menor frecuencia) con la administración de otros anti-epilépticos, como: ácido valproico, carbamazepina, fenobarbitona y vigabatrina. La incidencia de hiperplasia gingival asociada a ciclosporina oscila ampliamente entre un 7% y un 70%; siendo la presencia de placa dental un factor agravante del cuadro. Asimismo constituye uno de los efectos adversos más frecuentes (incidencia entre 0,5 y 83%) de los antagonistas del calcio, en especial de nifedipino; aunque también se ha asociado a otros agentes: diltiazem, verapamilo, amlodipino, felodipino, manidipino, nicardipino y nitrendipino.

Palabras clave: medicamentos, reacciones adversas.

Drug-induced gingival hyperplasia is an adverse reaction that appears after the systemic use of some drugs. At present, its pathogenesis is not accurately known and its etiology is unknown. It causes pain on chewing, speech disorders, gingival bleeding, periodontal alterations, dental occlusion and esthetic harm. Gingival hyperplasia may appear in up to 50% of patients treated with phenytoin and has also been associated (although with less frequency) with the administration of other epileptic drugs, such as: valproic acid, carbamazepine, phenobarbitone and vigabatrine. The incidence of gingival hyperplasia associated to cyclosporine ranges widely from 7% to 70%, the presence of dental plaque being an aggravating factor of the picture. In addition, it is one of the most frequent adverse events (incidence between 0.5% 83%) of calcium antagonists, especially nifedipine. However, it has also been associated to other agents: diltiazem, verapamil, amlodipine, felodipine, manidipine, nicardipine and nitrendipine.

Key words: drugs, adverse reactions.

La hiperplasia gingival asociada a medicamentos es una reacción adversa relacionada con el uso sistémico de varios fármacos del tipo de la fenitoína, ciclosporina y antagonistas del calcio, especialmente nifedipino. Estos medicamentos 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 la hiperplasia gingival. La hiperplasia gingival de origen farmacológico se describió por primera vez en 1939 en un paciente epiléptico que recibía tratamiento prolongado con fenitoína. Con posterioridad, desde el inicio de los años 1980 y hasta nuestros días se describieron algunos casos asociados a la utilización de ciclosporina, nifedipino y otros medicamentos, en su mayoría relacionados con los anteriores. Por el momento no se conoce con precisión la

patogénesis de la hiperplasia gingival, siendo su etiología desconocida; su desarrollo se ha relacionado con diversos factores, como: inflamación, uso de algunos fármacos, neoplasias, alteraciones hormonales, deficiencia de vitamina C, etc. Uno de los factores de riesgo que contribuye al desarrollo de HG es la presencia de placa dental y gingivitis por una mala higiene bucal¹⁻⁶.

En la hiperplasia gingival inducida por estos fármacos, las lesiones se presentan con características clínicas e histológicas similares^{2,5,7}, observándose una variación en la respuesta entre pacientes y dentro del mismo paciente, lo que sugiere la existencia de una posible predisposición genética⁷. Apreciándose un aumento de la actividad fibroblástica con un incremento de la matriz extracelular del tejido conectivo gingival^{2,5}. Este aumento crónico del volumen de los tejidos gingivales, que usualmente comienza a nivel de las papilas gingivales interdentes anteriores, para extenderse a continuación al sector posterior de la boca, adquiriendo la encía un aspecto lobulado. En general, la hiperplasia gingival afecta de forma más importante al maxilar superior que al maxilar inferior. Después de algunos años, en algunos pacientes, la encía puede au-

Correspondencia: CADIME.
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio, 4. 18080 Granada.
Correo electrónico: cadime.easp@juntadeandalucia.es

Recibido el 05-03-07; aceptado para su publicación el 05-03-07.

mentar de volumen hasta recubrir casi todas las piezas dentarias. La hiperplasia gingival causa dolor en la masticación, alteración en la deglución, trastornos del habla, hemorragia gingival, alteraciones periodontales, oclusión dentaria y daños estéticos^{1,2}.

El diagnóstico de hiperplasia gingival de origen farmacológico es generalmente fácil, ya que suele tratarse de una afectación grave de la encía tras varios años de evolución. El aspecto clínico fibroso de la encía es característico independientemente del medicamento que la origine. Si bien, hay que descartar otras posibles causas de hiperplasia gingival, como: alteraciones hormonales, embarazo, ciertas neoplasias, algunas leucemias, entre otras. La incidencia de hiperplasia gingival en la población general es de un 4% a un 7,5%¹.

ANTIÉPILÉPTICOS: FENITOÍNA

La hiperplasia gingival puede afectar hasta un 50% de los pacientes tratados con fenitoína^{8,9}. Se caracteriza por la presencia de inflamación y una importante respuesta fibrótica, sin que se identifique una mayor pérdida de hueso alveolar. Se manifiesta en los primeros meses de tratamiento y aparece con mayor frecuencia en niños. Se desconoce el mecanismo subyacente a su desarrollo, aunque se ha implicado al principal metabolito de la fenitoína, la 5-(4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína⁹. Algunos autores relacionan el grado de agrandamiento con la dosis, duración del tratamiento y los niveles plasmáticos de fenitoína; sin embargo, otros no apoyan la existencia de esta correlación^{1,4}. La gravedad de la hiperplasia gingival se ha relacionado con la presencia de placa dental como consecuencia de una higiene bucodental deficiente¹.

Otros antiépilepticos que también se han asociado a hiperplasia gingival, son: ácido valproico, carbamazepina, fenobarbitona y vigabatrina. No obstante, la incidencia de presentación del cuadro parece mucho más baja que la descrita con fenitoína^{4,10}.

INMUNOSUPRESORES: CICLOSPORINA

Resulta bien conocida la relación entre la utilización de ciclosporina y desarrollo de hiperplasia gingival. Este agente inmunosupresor que actúa suprimiendo la respuesta celular inmune, se prescribe de forma frecuente para aumentar la supervivencia de pacientes sometidos a trasplante renal o de médula ósea, así como para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y enfermedades dermatológicas¹⁰.

Aunque en una revisión se estimó una incidencia de hiperplasia gingival asociada a ciclosporina en torno al 30% de los pacientes trasplantados^{9,10}, los valores descritos en la bibliografía oscilan desde un 7% a un 70%⁹. La presencia de placa dental puede agravar la hiperplasia gingival; siendo importante para prevenirla o minimizarla una buena higiene bucal. La hiperplasia gingival suele ser reversible después de reducir la dosis de ciclosporina o tras su re-

tirada; si bien, esto no es posible en todos los casos, por lo que se recomienda la escisión quirúrgica². Algunos agentes antimicrobianos como metronidazol, claritromizina y azitromicina se han empleado para tratarla. En concreto, la azitromicina ha mostrado su eficacia en un estudio realizado en pacientes sometidos a trasplante renal; si bien, se precisa de más evidencia para poder establecer su papel en la terapéutica de esta enfermedad^{9,11}.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO: NIFEDIPINO

La hiperplasia gingival es uno de los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a la utilización de los antagonistas del calcio y, en especial a las dihidropiridinas: nifedipino, felodipino, amlodipino^{8,12}. Así, este grupo de antagonistas del calcio se contó entre los fármacos asociados con mayor frecuencia a hiperplasia gingival en la base de datos del *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee*¹³; siendo nifedipino, el que la origina en mayor número de casos, después de tratamientos de larga duración¹². En un reciente estudio epidemiológico controlado, realizado en pacientes tratados con nifedipino, la incidencia fue del 6%¹⁰; si bien, en otros trabajos la hiperplasia gingival –que aparece entre el primer y noveno mes de tratamiento– se ha estimado entre 0,5% y 83%¹. El agrandamiento gingival se resuelve tras la retirada del fármaco, siendo la mala higiene bucal un factor agravante del cuadro^{1,2}.

Otros antagonistas del calcio tales como diltiazem, verapamilo, amlodipino, felodipino, manidipino, nifedipino y nitrendipino también se han asociado a hiperplasia gingival, aunque con una menor incidencia^{10,12}. En un reciente estudio se ha señalado que, aunque la patogénesis de la hiperplasia gingival por antagonistas del calcio sea desconocida, existen evidencias que la relacionan con un proceso inflamatorio asociado al polimorfismo del gen MDR1¹⁴. A la vista de lo anterior, reemplazar un antagonista del calcio por otro en muchas ocasiones no prevendría las recurrencias. Teniendo que considerar la utilización de alternativas de diferente grupo terapéutico que no se asocien a hiperplasia gingival¹⁰.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La hiperplasia gingival originada por medicamentos es un proceso patológico que requiere un tratamiento combinado. En primer lugar es importante evitar –cuando sea posible– el empleo de los medicamentos que la originan o reemplazarlos por alternativas que presenten una eficacia similar. Así, la fenitoína podría sustituirse por un antiépileptico que presente una baja incidencia de hiperplasia gingival (carbamazepina o ácido valproico), la ciclosporina se podría sustituir por tacrolimus y los antagonistas del calcio por otras alternativas que no se asocien a hiperplasia gingival^{1,2}.

En los casos en los que no sea posible retirar o sustituir el medicamento que origina la hiperplasia gingival, puede

realizarse una gingivectomía; no obstante, al no poder retirar el agente causal, tras la intervención quirúrgica pueden aparecer recidivas a los 3-6 meses o incluso al año. Por ello, los controles post-operatorios frecuentes de salud periodontal contribuirán a prevenir o minimizar la recurrencia de la lesión^{1,2,9}.

Aunque la asociación entre placa bacteriana y desarrollo/gravedad de la hiperplasia gingival es controvertida, las medidas higiénicas bucodentales estrictas y las visitas regulares al dentista para la limpieza del sarro, podrían reducir la gravedad de la hiperplasia gingival; considerándose estas medidas como coadyuvantes, pero nunca como determinantes en el tratamiento de la enfermedad^{1,2}.

Es importante informar a los pacientes del posible efecto adverso, así como de las medidas preventivas que están indicadas para reducir la gravedad de las lesiones, como: higiene bucodental estricta y revisiones dentales para la limpieza del sarro^{1,2}.

CONCLUSIONES

– La hiperplasia gingival asociada a medicamentos es una reacción adversa que aparece tras el uso sistémico de fenitoína, ciclosporina y antagonistas del calcio (nifedipino), principalmente. Aunque su etiología es desconocida, la presencia de inflamación gingival y de placa dental constituye un factor de riesgo que contribuye al desarrollo de la misma.

– En el tratamiento y prevención de la hiperplasia gingival, en primer lugar es importante evitar –cuando sea posible– el empleo de los medicamentos que la originan o reemplazarlos por alternativas que presenten una eficacia similar, así como las medidas higiénicas buco-dentales es-

trictas. Considerándose la gingivectomía en los casos en los que no sea posible retirar o sustituir el medicamento causante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Accroissement gingival dû aux médicaments. *Rev Prescr.* 2003;(240):433-5.
2. Brunet L, Miranda J, Farre M, Berini L, Mendieta C. Gingival enlargement induced by drugs. *Drug Saf.* 1996;15:219-31.
3. Drug-induced gingival hyperplasia. Disponible en URL: <http://www.emedicine.com/derm/topic645.htm>
4. Meraw SJ, et al. Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:1196-9.
5. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, Nagata T. Drug-induced gingival over growth - a review. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:1817-21.
6. Bork K. Cutaneous side effects of drugs. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988. p. 294-7.
7. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1996;23:165-75.
8. Taylor BA. Management of drug-induced gingival enlargement. *Aust Prescr.* 2003;26:11-3.
9. Sweetman SC, editor. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006. p. 483, 1229, 1545.
10. Eggerath J, English H, Leichter LW. Drug-associated gingival enlargement: case report and review of aetiology, management and evidence-based outcomes of treatment. *J NZ Soc Periodontol.* 2005;(88):7-14.
11. Tokgoz B, Sari HI, Yildiz O, et al. Effects of azithromycin on cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2004;36:2699-702.
12. Calcium channel antagonist-induced gingival hyperplasia (Drug Consults). En: Klasko RK, editor. *Drugdex® System.* Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 127. Edition expires [03/2006]).
13. Drug-induced gingival overgrowth. *Aust Adv Reactions Bull.* 1999; 18:6-7.
14. Meisel P, Giebel J, Kunert-Keil C, Dazert P, Kroemer HK, Kocher T. MDR1 gene polymorphisms and risk of gingival hyperplasia induced by calcium antagonists. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:62-71.