

## Hiperplasia gingival farmacoinducida.

De León Vigil Francisco Javier,\* Agustín Carapia Emma,\*\*  
Fontes Garcia Zureya,\*\* Bojorquez Anaya Yolanda.\*\*

### Resumen

Se encuentra bien documentado que el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares se lleva a cabo con medicamentos cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de calcio; este grupo de medicamentos en especial el nifedipino ha demostrado tener una relación directa con el desarrollo de una condición periodontal conocida como hiperplasia gingival. Dicha condición clínica puede llegar a comprometer la función, estética e higiene de este tipo de pacientes. En este reporte se documenta el diagnóstico clínico, histopatológico y el tratamiento convencional que se le dio a una paciente que lleva más de 30 años de apego farmacológico, logrando restituir las condiciones periodontales fisiológicas de la paciente y su control de higiene posterior al tratamiento.

Palabras clave: Nifedipino, Agrandamiento gingival, bloqueadores de los canales de calcio, gingivectomía.

### Abstract

It is well documented that the treatment of some cardiovascular diseases is carried out with drugs whose mechanism of action is based on the blockage of calcium channels; This group of drugs, especially nifedipine, has been shown to have a direct relationship with the development of a periodontal condition known as gingival hyperplasia. This clinical condition can compromise the function, aesthetics and hygiene of this type of patient. This report documents the clinical and histopathological diagnosis and the conventional treatment that was given to a patient who has been pharmacological for more than 30 years, managing to restore the physiological periodontal conditions of the patient and her hygiene control after treatment.

Keywords: Nifedipine, Gingival enlargement, calcium channel blockers, gingival enlargement, gingivectomy

\*Residente de la especialidad de Periodoncia Facultad de Odontología Mexicali de la Universidad Autónoma de Baja California.

\*\* Profesoras de la especialidad de Periodoncia Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Baja California.

Correspondencia: Francisco Javier De León Vigil. Correo electrónico: dds.franciscodeleon@gmail.com

### Introducción

La hiperplasia gingival de origen farmacológico ha sido descrita por décadas, fue hasta 1939 cuando Kimball y cols. observaron la aparición de hiperplasia gingival en pacientes epilépticos tratados con difenilhidantoína. El primer reporte de una asociación entre hiperplasia gingival y pacientes tratados con nifedipino fue en el año de 1984 por Ramon y cols, además del fármaco factores adicionales como la placa dentobacteriana, factores genéticos, la susceptibilidad del huésped, así como la interacción entre el fármaco y los fibroblastos gingivales fueron relacionados con la aparición de hiperplasia gingival.<sup>1,2,3</sup>

Se ha demostrado la asociación de hiperplasia gingival con al menos 20 fármacos entre los que se encuentran: anticonvulsivos, inmunosupresores y antagonistas del calcio.<sup>4</sup> Este último es un fármaco de gran valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, el fármaco con mayor relación en cuanto a la aparición de hiperplasia gingival es el Nifedipino, y en menor incidencia están verapamil, felodipino, diltiazem y amlodipino.<sup>5-21</sup> En un análisis histológico de una muestra de tejido gingival hiperplásico se ha logrado identificar una zona fibrótica atribuida al

medicamento y una zona con inflamación atribuida a la presencia del biofilm.<sup>6</sup> Dentro de la principal problemática causada por la hiperplasia gingival encontramos; la dificultad en el control de placa por parte del paciente, alteración de la función masticatoria, interferencias con el habla y problemas estéticos.<sup>7-22</sup>

Se ha sugerido que el tratamiento a realizar en el caso de pacientes con hiperplasia gingival es la eliminación de factores que contribuyan a la inflamación de los tejidos gingivales así como la eliminación quirúrgica las áreas afectadas. La hiperplasia gingival se puede presentar como una respuesta a diversas interacciones entre el huésped y el medio ambiente, aunque esta se asocia a una respuesta inflamatoria de los tejidos por la presencia de placa dentobacteriana, también deben ser considerados la condición sistémica del paciente y algunos factores locales que favorecen el acumulo de placa y la presencia de inflamación. Se han descrito tres grupos de fármacos que se asocian a el desarrollo de la hiperplasia gingival siendo estos: Anticonvulsivos como la Fenitoína, inmunosupresores como la Ciclosporina A y antagonistas del calcio como el Nifedipino.<sup>8</sup>

Los antagonistas del calcio: Estos son fármacos que se utilizan para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, angina de pecho, espasmo de las arterias coronarias y arritmias cardíacas,<sup>9</sup> algunos estudios han reportado que del total de pacientes que toman nifedipino un 42.5% desarrollan hiperplasia gingival.<sup>10</sup>

Neri y cols (1995) realizaron un estudio donde observaron de 181 pacientes que tomaban nifedipino el 43.6% desarrollaron hiperplasia gingival comparado con 71 pacientes tomando Fenitoína donde solo el 4.2 % la desarrollaron. Otros estudios han tratado de relacionar la dosis o los niveles plasmáticos de nifedipina con la hiperplasia gingival siendo solo comprobable en estudios animales, sin embargo, estudios en humanos con 9 pacientes que llevaban por lo menos 6 meses tomando nifedipino (40-80 pg/ml), en los niveles en plasma y líquido gingival crevicular aumentó la concentración en 5 pacientes, donde se observó que el líquido gingival crevicular tuvo un aumento de 15-316 veces mayor que los niveles plasmáticos en 7 de 9 pacientes.<sup>12</sup>

Dentro de las características clínicas a observar por parte de el clínico, se pueden encontrar papilas interdentes agrandadas con aspecto globular y/o nodular<sup>13</sup> con extensión solo a encía adherida y marginal, su localización es con mayor frecuencia en el sector anterior en superficies vestibulares.<sup>14-26</sup> por lo general va acompañada de inflamación asociada a un control deficiente de placa dentobacteriana, puede extenderse coronalmente hasta cubrir total o parcialmente los dientes lo que puede provocar dificultad estética y funcional.<sup>15-24</sup> Se ha concluido que la hiperplasia gingival farmacoinducida por los tres grupos de fármacos antes mencionados, poseen características similares, siendo estas una paraqueratosis del epitelio, proliferación y alargamiento de las papilas dérmicas en el epitelio las cuales se extienden a cierta distancia dentro de la lamina propia.<sup>7</sup> En un estudio realizado por Van Der Wall EE en 1985 fue reportado un aumento de diez veces el ancho de la capa epitelial, presencia de inflamación e infiltrado de linfocitos y células plasmáticas.<sup>23</sup>

Estudios in vitro han revelado cambios celulares fenotípicos en queratinocitos y fibroblastos, así como un aumento de la matriz extracelular con colágeno y glucosaminoglicanos, algunas enzimas como la colagenasa y las integrinas las cuales son receptores de membrana presentes en los fibroblastos debido a la implicación que tienen estas en el catabolismo del colágeno.<sup>16</sup> Dentro de los tres grupos de fármacos relacionados a la aparición de hiperplasias gingivales, todos parecen presentar una patogénesis multifactorial con una acción molecular común: el bloqueo de la membrana celular en el flujo de iones  $Ca^{2+}/Na^{+}$ , la alteración de la absorción del ácido fólico celular depende de los canales regulados de transporte catiónico activo y de la difusión pasiva, lo cual resulta en una degradación disfuncional del tejido conectivo. En el proceso de aparición de la hiperplasia gingival se han logrado identificar algunas subpoblaciones de fibroblastos susceptibles debido a su variabilidad fenotípica y al polimorfismo genético, como se ha demostrado con el aumento de la síntesis de moléculas de ADN relacionadas con la respuesta del tejido gingival y los fármacos inductores.<sup>17-25</sup>

### Descripción del caso

Femenina de 73 años de edad, acude a consulta a la clínica del posgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología Mexicali de la Universidad Autónoma de Baja California, con el motivo de molestia a la masticación, refiere sangrado en las encías, mal sabor de boca y ardor de manera ocasional, en su historia clínica manifiesta ser hipertensa desde el año 1983 para lo que toma 10 mg de Nifedipino cada 12 horas, Losartan 50 mg cada 12 horas, alérgica a la penicilina y se encuentra en remisión por cáncer en la tiroides desde año 2017, toma Levotiroxina 1 tableta diaria desde el año 2009. Clínicamente se observó sangrado al sondeo, tejido gingival aumentado en algunas zonas asociadas y no asociadas a órganos dentarios. Su diagnóstico periodontal es periodontitis generalizada estadio IV grado B (Figura 1). Por lo anterior se decidió iniciar con: instrucción de higiene oral, raspado y alisado radicular, posteriormente se realizó un control de placa personalizado debido a que la

Figura 1. Se observa hiperplasia e inflamación en zona papilar y de encía adherida.



Figura 2. Gingivectomía de sector anteroinferior.



Figura 3. Área de toma de biopsia.

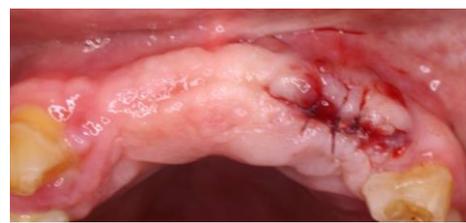


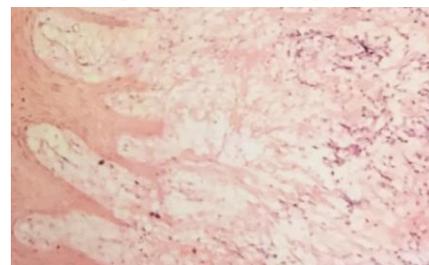
Figura 4. Post-operatorio 1 mes.



Figura 5. Muestra.



Figura 6. Corte histológico.



paciente manifestaba dificultad psicomotriz para el manejo de los auxiliares de higiene. Se continuó con una fase quirúrgica con gingivectomía del sector antero-inferior y superior dejando una arquitectura gingival aceptable y se procedió a tomar biopsia de tejido gingival para su análisis histopatológico (Figuras 2 y 3). Se dio control postoperatorio a 2 semanas y 1 mes posterior al tratamiento (Figura 4). Macroscópica: sólida, homogénea de color café, forma alargada, consistencia firme y superficie lisa de color café (Figura 5). Microscópica: hematoxilina y eosina, abundante tejido fibroso denso bien vascularizado, compuesto por fibroblastos de núcleo alargado y gruesos haces fibras de colágenas. Tejido infiltrado inflamatorio crónico difuso leve. Todo cubierto por epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con atrofia generalizado de clavos epiteliales (Figura 6). El diagnóstico: Hiperplasia fibrosa inflamatoria.

### Discusión

De todos los medicamentos anti hipertensivos que son utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, se ha demostrado que el nifedipino es el causante de mayor prevalencia en cuanto a hiperplasia gingival como en el caso presentado.<sup>10,11,12</sup> La literatura nos menciona que el agrandamiento inicia en la zona de la papila interdental, posteriormente se convierte en una masa nodular o lobular y se puede extender sobre la superficie coronal hasta alcanzar caras

oclusales, en el peor de los casos afectar la función masticatoria,<sup>6,13,14,24</sup> además este tipo de hiperplasias favorecen el acúmulo de placa dentobacteriana, aumento de la profundidad de las bolsas periodontales, en lo correspondiente a este caso la edad avanzada de la paciente y una ligera deficiencia psicomotriz le impedían llevar a cabo de manera correcta sus técnicas de higiene, dificultando un control de placa adecuado que favoreciera la situación de la cavidad oral.<sup>15</sup>

En nuestro caso se observó hiperplasia gingival en zonas donde había dientes presentes, además de un alto índice de placa, dicha situación ha sido demostrada con el paso de los años que es un factor clave en la patogénesis y progresión de la misma y es necesario la presencia de ambos para que se desarrolle ésta condición.<sup>16-23</sup>

En cuanto a la histopatología se observó la presencia de células inflamatorias crónicas con lo que se demuestra un vez más que la placa dentobacteriana tiene un efecto inflamatorio sobre la encía produciendo un tejido con hiperplasia crónica.<sup>6</sup> Se recomienda que en pacientes que consumen nifedipino se debe realizar terapia de mantenimiento periodontal cada 3 meses además un programa de control de placa personalizado debido a que está comprobado que la falta de esto, conlleva a una reaparición de la patología en un lapso igual o menor a las 12 meses.<sup>25</sup>

Lu y cols concluyeron que la hiperplasia gingival inducida por nifedipino puede prevenirse mediante tratamiento periodontal junto con medicamentos anti inflamatorios como anti IL-1B, es de suponerse en este caso que una mala higiene oral junto con la dosis y cronicidad de consumo del medicamento anti hipertensivo que la reacción hiperplásica iba a estar presente. Es necesario en crear conciencia en el ámbito médico odontológico en cuanto a la prescripción de medicamentos como el nifedipino en pacientes con mala higiene oral y dificultad física para llevar a cabo técnicas de higiene debido a relación que existe entre estos factores y el desarrollo de la hiperplasia gingival.<sup>26</sup>

## Referencias

- 1- Kimball O, the treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoin, *J Amer Med Ass.* 112 (13); 1939.
- 2- Ramon Y, Behar S, Kishen Y, Engelberg I, Gingival hyperplasia caused by nifedipine- a preliminary report, *Int J Cardio.*1981; 5(2): 195-204.
- 3- Barclay S, Thomason J, Idle J, Seymour R, The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth, *J Clin Periodontol.* 1992;19; 311-14.
- 4- Carmargo P, Melnick P, Pirih F, Lagos R, Takei H, Treatment of drug-induced gingival enlargement: aesthetic and functional considerations, *Periodontol 2000.* 2001; 27: 131-138.
- 5- Mohan S, Nalluswami J, Sanghar S, Joseph I, Nifedipine- induced gingival enlargement correlation with dose and oral hygiene, *Journal of pharmacy and bioallied sciences.* 2012; 4 (Suppl 2 Part I): S191-S193.
- 6- Harel-Raviv M, Eckler M, Lalani K, Raviv E, Gornitsky M, Nifedipine-induced gingival hyperplasia, a comprehensive review and analysis, *Oral Surg Med Oral Pathol Oral radio Endod.* 1995; 79: 715-722
- 7- Nery E, Edson R, Lee k, Pruthi V, Watson J, Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia, *J periodontal.* 1995; 66(7): 572-578.
- 8- Hallmon W, Rossman J, The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth- A collective review of current concepts. *Periodontol.* 2000, 21: 176-196.
- 9- Ballard JB, Butler W, Proteins of the periodontium, biochemical studies on collagen and non collagenous proteins of human gingiva, *Periodontics.* 1965;3:196-199.
- 10- Steele RM, Schuna AA, Sreiber RT. Calcium antagonist- induced gingival hyperplasia. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 663-664.
- 11- Nery EB, Edson RG, Lee KK, Pruthi VJ, Watson J. Prevalence of nifedipine- induced hyperplasia. *J periodontal.* 1995;66: 572-578.
- 12- Ellis JS, Seymour RA, Monkman SC, Idle JR. Deposition of nifedipine in plasma and gingival crevicular fluid in relation to drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontal Res.* 1993; 28: 373-378.
- 13- Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS, the pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1996;23:165-175.
- 14- Lainson PA. Gingival overgrowth in a patient treated with nifedipine (Procardia). *Periodontal Case Rep.* 1986;8:14-16.
- 15- Seymour RA. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994;21:281-283.
- 16- Ramires F, Sun Y, Weber K, Myocardial fibrosis associated with aldosterone or angiotensin II administration: attenuation by calcium channel blockade. *J Mollec and Cell Cardi.* 1998; 30: 475-483.
- 17- Fujii A, Matsumoto H, Nakao S, Teishigawara H, Akimoto Y. Effect of calcium channel blockers on cell proliferation, DNA synthesis and collagen synthesis of cultured gingival fibroblasts derived from human nifedipine responders and non responders. *Arch Oral Bio.* 1994: 39-104.
- 18- Van Der Wall EE, Tuirizing DB, Hes J. Gingival hyperplasia induced by nifedipine, an arterial vasodilating drug, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 60:38-40.
- 19- Barak S, Engelberg IS, Hiss J, Gingival hyperplasia caused by nifedipine-induced gingival overgrowth, *J Clin Periodontol* 1992;19:311-314.
- 20- Tonetti M, Greenwell H, Kornman K, Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition, *J Periodontol.* 2018;89(Suppl1): S159-S172.
- 21- Livada R, Shiloah J, Calcium channel blocker-induced gingival enlargement, *Journal of human hypertension.* 2014; 28:10-14..
- 22- Mohan P, Sanghar J, Jai S, Joseph I, Nifedipine-induced gingival enlargement correlation with dose and oral hygiene, *J Pharm Biolall Sci.* 2012;4:191-193.
- 23- Castro L, Elias L, Oton A, Long-term effects of nifedipine on human gingival epithelium: a histopathological and immunohistochemical study, *Journal of Oral Science.* 2010; 52 (1): 55-62.
- 24- Kaur G, Verhanne, Association between calcium channel blockers and gingival hyperplasia. *J Clin Periodontol.* 2010; 37:625-630.
- 25- Sam G, Chakkalakkal S, Non surgical management of nifedipine induced gingival overgrowth. *Case Reports in Dentistry.* 2014; 8: 1-4.
- 26- Manzur I, Diaz I, Agrandamiento gingival farmacoinducido serie de casos. *Univ Salud.* 2018;20(1); 89-96.

Está demostrado que el aumento de la dosis del fármaco genera un aumento en la hiperplasia, por lo que el médico puede considerar la posibilidad de alterar la dosis, combinarla con otros fármacos o en el mejor de los casos sustituirla.<sup>7-12</sup>

Como se ha revisado, existen fármacos que tienen la capacidad de inducir hiperplasia gingival cuyo mecanismo de acción no es claro en la actualidad, se sugiere enfocar los estudios hacia los factores de crecimiento y subpoblaciones celulares que son sensibles a los medicamentos causantes, el mantenimiento periodontal periódico de este tipo de pacientes, la interconsulta con el médico son acciones de carácter imperativo.