



Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura

J Agustín Zerón GV,* Michel Sautto T**

RESUMEN

Los medicamentos que están asociados con agrandamientos gingivales se pueden dividir en tres categorías: los anticonvulsivos, los bloqueadores de los canales calcio e inmunosupresores. Actualmente pueden ser reconocidos varios factores de riesgo en la misma cavidad oral que pueden precipitar un agrandamiento gingival como respuesta ante la expresión de genes y la alteración en los mecanismos celulares, donde el biofilm microbiano puede ser un reservorio de moléculas precursoras.

Palabras clave: Agrandamiento gingival, amlodipina, ciclosporinas, fenitoína.

Un número creciente de medicamentos se asocia con el agrandamiento gingival. Actualmente, más de 20 medicamentos están asociados con agrandamientos gingivales,¹ y aproximadamente entre el 5 y el 10% de la población ambulatoria de adultos mayores toma algún tipo de medicamento.² El término de «agrandamiento gingival» o «sobrecrecimiento gingival» es el preferido para referirse al aumento de volumen de la encía o tejido gingival, generalmente relacionado con la toma de diversos medicamentos. Este tipo de lesiones gingivales anteriormente fueron denominadas «hipertrofia gingival» o «hiperplasia gingival». Estos términos han dejado de usarse por no reflejar con exactitud la composición o características histológicas de la encía al estar farmacológicamente alterada.

Los medicamentos más frecuentemente asociados con el agrandamiento gingival se miden en tres grupos:

* Profesor fundador y titular del Postgrado de Periodontología. Universidad Intercontinental. México, D.F.

** Especialista en Endoperiodontología. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México.

ABSTRACT

Medications that are associated with gingival enlargement can be divided into three categories: anticonvulsants, calcium channel blockers and immunosuppressants. Several risk factors can be currently recognized in the oral cavity that may precipitate gingival enlargement in response to gene expression and altered cellular mechanisms, where microbial biofilm can be a reservoir of precursor molecules.

Key words: Gingival enlargement, amlodipine, cyclosporine, phenytoin.

- Anticonvulsivos: fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y, recientemente, vigabatrina.
- Bloqueadores de canales de calcio (BCC): nifedipina, diltiazem, verapamilo y, en algunos casos, amlodipina y felodipina.
- Inmunosupresores: ciclosporina A.

Aunque el efecto farmacológico de cada uno de estos medicamentos es diferente y va dirigido inicialmente hacia diversos tejidos específicos, todos ellos parecen actuar de manera similar sobre otro tejido como un efecto secundario del principal destino; es decir, el tejido conectivo y epitelial de la encía responde ante la acción farmacocinética, causando hallazgos clínicos e histopatológicos comunes.³

PREVALENCIA

La determinación precisa de las tasas de prevalencia en cada categoría de medicamentos es extremadamente difícil debido a las diferencias en la selección de muestras, por la falta de reportes adecuados o por reportes clínicos mal elaborados. Estas diferencias pueden deberse de alguna manera a la evaluación poco enfocada que es realizada por los médicos o a la falta de relación interdisciplinaria entre el médico y el odontólogo. La falta de índices o las diferentes

interpretaciones clínicas del crecimiento excesivo se centran en reportes institucionalizados en poblaciones de pacientes ambulatorios o en el tipo de enfermedad sistémica que esté siendo tratada, así como la edad de los pacientes; incluso, algunos otros medicamentos administrados simultáneamente. Desafortunadamente, es frecuente encontrar un mal control de las enfermedades o condiciones periodontales y la falta de identificación de otros factores de riesgo.⁴

Susceptibilidad

La disponibilidad de medios diagnósticos ha dado un salto cuántico en el siglo XXI. En la vanguardia de los medios diagnósticos están la genómica y los estudios genéticos poblacionales. Los estudios genéticos han permitido identificar las mutaciones genéticas, que en muchos casos marcan genotipos de susceptibilidad a personas o grupos de personas que desarrollan agrandamientos gingivales. Otro de los factores de riesgo que desencadenan los agrandamientos gingivales es el consumo de determinados medicamentos. Por ello, en primera línea de causalidad estarían los genotipos marcadores, los medicamentos precursores y los fenotipos de los agrandamientos.

La identificación de pacientes en riesgo es de necesidad primordial. El agrandamiento gingival sigue constituyendo un enigma para la ciencia contemporánea, ya que su verdadera etiología no ha sido entendida por completo. Este hecho se deriva de que muchos factores de riesgo pueden ser responsables, ya sea solos o como resultado de la combinación de agentes causantes del efecto patológico. Además, es un hecho que actualmente puede ser reconocidos varios factores de riesgo en la misma cavidad oral que pueden precipitar el agrandamiento como respuesta ante la expresión de genes y la alteración en los mecanismos celulares. Por ello, entendemos que los agrandamientos gingivales no son sólo un efecto individual del uso de un medicamento, sino que resultan de la combinación de al menos dos o tres factores de riesgo.⁵

Algunos factores que han sido reportados en la predisposición del agrandamiento gingival son la mala higiene oral, el acúmulo de biofilm microbiano, la inflamación aguda o crónica en los tejidos periodontales, la presencia de bolsas periodontales, donde la duración del proceso inflamatorio y la dosis acu-

mulada de los agentes terapéuticos pueden reflejar la condición patológica, generalmente hiperplásica.

Los fibroblastos gingivales también han demostrado ser vulnerables a tales medicamentos que producen una respuesta fibrogénica. Varios experimentos se han llevado a cabo para demostrar que los fibroblastos de pacientes con agrandamiento gingival inducido por medicamentos mostraron un nivel elevado en la síntesis de colágeno.⁶⁻⁸

La regulación alterada en la síntesis de colágeno también se ha observado en varios estudios cuando los fibroblastos se han expuesto a citocinas proinflamatorias, particularmente cuando el agrandamiento está asociado con la administración de nifedipina, llegando a la conclusión de que el sobrecrecimiento gingival no se produce debido a una sola causa, sino a la variedad y suma de factores de riesgo, donde los mecanismos moleculares interactuantes llevan a la escalada patogénica.

La presentación clínica de los tejidos gingivales inflamados y agrandados se ha asociado también con fenotipos específicos de macrófagos que expresan citocinas proinflamatorias como IL-1 β en los tejidos inflamados, con el aumento de factores de crecimiento polipéptidos como el derivado de plaquetas o PDGF- β , en la presencia de tejidos hiperplásicos.⁹

De los mecanismos propuestos del agrandamiento gingival, queda establecida la reacción secundaria inducida por los medicamentos de los tres grupos antes enunciados. Una de las hipótesis con respecto al factor inflamatorio es la acción de los patógenos establecidos en el biofilm oral, que por sus diversos factores de virulencia desencadenan una reacción inflamatoria con aumento local de glucosaminoglicanos sulfatados, diversas inmunoglobulinas, factores de crecimiento epitelial y la alteración en diversos fenotipos de fibroblastos, que ante la acción farmacocinética en los tejidos gingivales producen una activación de la colagenasa y otras proteasas, con la interrupción del sodio celular de los fibroblastos/o alteraciones en el flujo de calcio y ácido fólico.¹⁰

Por último, el papel de las metaloproteínas derivadas de la matriz extracelular o MMP, que han mostrado interferencia en la capacidad de síntesis y función de las colagenasas y otras proteasas, donde no se puede descartar la participación de otras variedades de factores inflamatorios que predisponen al sobrecrecimiento gingival.¹¹

El sobrecrecimiento gingival puede surgir de una alteración en la homeostasis de la matriz del

estroma conectivo. El gen *Shh* (*Sonic hedgehog*) codifica una proteína que es una señal inductiva clave en el patrón del desarrollo embrionario y en la progresión fibrótica, que puede estar implicado en la homeostasis del TGF- β y α -SMA (un marcador de miofibroblastos) de la matriz gingival, modificando la expresión de colágena y la contractibilidad de los fibroblastos.

El factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1) aparece en altas concentraciones en el tejido cardíaco fibrótico y es un potente inductor de la deposición de tejido colágeno y de la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos. Se sabe que el TGF- β 1 es un potente estimulador de la secreción de colágena por fibroblastos gingivales.¹²

Los miofibroblastos son fibroblastos modificados que tienen haces de filamentos de actina (α -SMA) y presentan fenotipos semejantes a los de las células del músculo liso. Los miofibroblastos difieren de las células musculares lisas porque carecen de lámina externa. Este tipo de células son multifuncionales en diversas patologías sistémicas y suelen poblar en zonas de cicatrización, en el estroma gingival y en el ligamento periodontal. Los miofibroblastos pueden ser responsables de la fibrosis gingival, fibrosis de pulmón, fibrosis hepática, así como la formación de placas ateromatosas.¹³

En un estudio de Sobrel (2010), demuestran que el sobrecrecimiento gingival inducido por ciclosporina A no está asociado con la activación o transdiferenciación de miofibroblastos.¹⁴

En este sentido, los factores de riesgo genéticos pueden estar expresados en un polimorfismo genético que, asociado con la respuesta inflamatoria y ante la presencia de moléculas de determinados medicamentos, induce la predisposición y expresión para una respuesta fibrogénica del agrandamiento gingival.⁶

Histopatología de la lesión

La histopatología de las lesiones en todas las categorías de drogas es similar y se caracteriza por la acumulación excesiva de proteínas de matriz extracelular, tales como el colágeno o la sustancia fundamental amorfa. Los niveles de inflamación y fibrosis son características histológicas, aunque pueden variar, junto con la pérdida de la integridad de la membrana basal, aumentando el grosor del epitelio, papilas epiteliales alargadas y la acumulación excesiva de la molécula de la matriz extracelular. Un

estudio ultraestructural demostró que el aumento de volumen del tejido gingival se debe principalmente a una respuesta del tejido conectivo.¹⁵

Existen diversos grados de infiltrado inflamatorio, mientras que un aumento en el número de fibroblastos no siempre está relacionado. El infiltrado celular es predominantemente inflamatorio. El epitelio paraqueratinizado de espesor variable cubre el estroma de tejido conectivo y las crestas epiteliales; puede penetrar profundamente en el tejido conectivo, creando fibras colágenas dispuestas irregularmente.^{15,16}

Ciclosporinas

La ciclosporina A (CsA) es un agente inmunosupresor que se administra a los pacientes que son sometidos a trasplantes. Un efecto secundario bien conocido del uso de CsA en la cavidad oral es el agrandamiento gingival (AG) (*Figura 1*).¹⁷

Las variaciones en la intensidad de integrina α 2 β 1 en fibroblastos pueden conducir a la adhesión alterada para colágeno de tipo I y, por consiguiente, a la supresión de la fagocitosis, que puede ser uno de los mecanismos para el sobrecrecimiento gingival inducido por fármacos. Es necesario realizar más estudios sobre genotipo y frecuencias de los alelos en los genes de integrinas de pacientes que han tenido un trasplante renal y tienen AG y comparar con los que no tienen algún agrandamiento gingival. En un estudio reciente de Gürkan y colaboradores (2014), en 70 pacientes trasplantados de riñón, concluyeron que el polimorfismo del gen *ITGA2-807* no está asociado con la susceptibilidad al AG cuando es inducido por CsA.¹⁸

Los cambios en la expresión de las integrinas se producen en la encía después del tratamiento con CsA, pero estos informes se refieren principalmente al tejido conectivo de la encía.¹⁹ En un estudio de Türkoğlu (2014), se investigó el efecto de la CsA en el fluido crevicular gingival (GCF) de pacientes que han sido sometidos a un trasplante renal, donde se evaluó el LL-37, un péptido antimicrobiano que es la primera línea contra la invasión de patógenos al sitio de infección, y se observó la infiltración de neutrófilos debida a una inflamación prolongada, lo que pudo haber aumentado los niveles de LL-37 en el GCF en los sitios donde hay agrandamiento gingival. Por lo tanto, este efecto contribuyó en la patogenia del agrandamiento gingival.¹⁹



Figura 1.

A. Paciente de 65 años de edad hipertenso controlado con amlodipina con presencia de periodontitis crónica leve y agrandamientos gingivales leves. **B.** El mismo paciente tres meses después del tratamiento periodontal.

Luo (2013) reportó que el genotipo *IL-10-819TT* (-592AA) y el haplotipo *ATA* están asociados con la susceptibilidad al agrandamiento inducido por CsA. De igual forma, encontró que el haplotipo *ATA* se asocia con una mayor detección de *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola* en pacientes con AG, por lo que la asociación de genotipos y patógenos puede aumentar el riesgo para desarrollar agrandamientos gingivales.²⁰

En un estudio, Gong (2011) reportó que los patógenos periodontales *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* podrían tener una relación con el inicio y desarrollo del agrandamiento gingival durante la terapia de ortodoncia. Las citoquinas inflamatorias (IL-1 β y TGF-beta1) también son consideradas como factores inflamatorios que contribuyen al AG.²¹

Existe también la sugerencia que el estrés oxidativo y péptidos antimicrobianos juegan un posible papel en la expresión alterada de integrinas en la patogenia del agrandamiento gingival, particularmente cuando es inducido por la CsA.^{20,22-24}

La ciclosporina A (CsA) es un potente inmunosupresor ampliamente utilizado para la prevención del rechazo de trasplantes, así como para el control de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. Es un excelente fármaco, pero se ha limitado su uso porque desarrolla insuficiencia renal, cardíaca y fibrosis gingival.⁴

Amlodipina

El agrandamiento gingival es un efecto secundario común con el uso de medicamentos antihipertensivos como las dihidropiridinas, y existen evidencias de

las repercusiones en la cavidad oral. Hay algunas controversias sobre la causa y efecto de la salud periodontal y la hiperplasia gingival inducida por fármacos, por lo que se han realizado estudios para evaluar esta relación en pacientes con hipertensión arterial que reciben principalmente bloqueadores de calcio, resultando que sí existe una relación concreta entre la salud periodontal, el desarrollo y la severidad del agrandamiento gingival inducido por nifedipina y amlodipina.²⁵

Los BCC o antagonistas del calcio como dihidropiridinas (amlodipina y nifedipina), fenilalquilaminas (diltiazem) y benzodiazepina (verapamilo) son algunos de los fármacos más utilizados para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, y el agrandamiento gingival es uno de los efectos secundarios no deseados que están asociados con estos fármacos.²⁶ Las dihidropiridinas son los agentes más frecuentemente implicados. La amlodipina es un agente más reciente de la familia de las dihidropiridinas que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho; Seymour (1994) reportó por primera vez el agrandamiento gingival como efecto secundario con el uso del amlodipina.²⁷

El perfil farmacológico de la amlodipina: es una dihidropiridina de acción prolongada; su mecanismo de acción: coronaria y arterial periférica; posología: 2.5 y 5 g, de dosis única; efectos adversos: dolores de cabeza, enrojecimientos de la cara, mareos, edema y agrandamiento gingival; efectos orales: detectables en el fluido crevicular gingival, secuestros del fármaco en los pacientes que presentan agrandamientos gingivales.²⁸

El agrandamiento gingival es, entre otras cosas, un efecto secundario por la administración de antihipertensivos como la dihidropiridina y está

generalmente asociado con factores de irritación local en el periodonto. Tiene una etiología múltiple, pero a partir del origen bacteriano está asociado con diversos factores locales; en este caso se observaron agrandamientos gingivales con una etiología combinada, por la medicación sistémica de lercanidipina y la presencia de prótesis dentales con deficiente ajuste y sellado.

Otros factores como el tiempo de administración del fármaco, la dosis diaria, la combinación con otras cuestiones como la irritación local y la respuesta del huésped influyen en el tamaño del agrandamiento.²⁸ Debido a que el agrandamiento gingival es un efecto secundario de la medicación antihipertensiva con antagonistas del calcio, todo paciente requiere de una evaluación del estado periodontal antes de ser prescrito.

Para mantener los parámetros gingivales normales se necesita una acción interdisciplinaria cardiólogo-periodontólogo, para ver la posibilidad de cambiar la medicación antihipertensiva, y con el odontólogo para el cambio de prótesis o restauraciones dentales deficientes, sin dejar de programar un monitoreo periódico para terapia periodontal de soporte (TPS).²⁹ Es muy aconsejable disponer de un conocimiento multidisciplinario para integrar la colaboración del odontólogo, el periodontólogo y el cardiólogo a fin de mantener la salud periodontal y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas por el uso de los bloqueadores de calcio pueden aparecer de uno a tres meses después del inicio del tratamiento con el medicamento, aunque otros autores refieren que se puede observar después de 20 días.²⁶ El agrandamiento comienza con mayor frecuencia en las papilas interdentales.

El agrandamiento gingival provoca alteración morfológica de las encías y perjudica la nutrición y el acceso a la higiene oral, resultando un incremento a la susceptibilidad de infecciones orales, caries, y enfermedades periodontales.

Se sugieren dos tipos de tratamiento. El primero, la terapia periodontal no quirúrgica, donde sólo se realiza un desbridamiento con raspado y alisado radicular, control de biofilm y un control químico de placa, según sea necesario. En el tratamiento periodontal quirúrgico, la cirugía resectiva es el procedimiento más comúnmente realizado, tanto por razones estéticas como funcionales.

Hay varios factores que afectan la aparición y gravedad del sobrecrecimiento gingival inducido

por fármacos o DIGO (*drug-induced gingival overgrowth*): la dosis, la duración y el nivel en sangre de los medicamentos; los factores relacionados, como la edad, la predisposición genética y el estado de higiene oral, también son agravantes para DIGO. Una hipótesis dice que los fibroblastos gingivales no inflamados son menos activos y no responden a las moléculas del fármaco, mientras que los fibroblastos dentro del tejido inflamado se encuentran en estado activo y pueden predisponer al paciente al agrandamiento gingival.³⁰ Se ha observado que a medida que la salud periodontal empeora, aumenta el grado de agrandamiento gingival, ya que es más difícil para los pacientes mantener una buena higiene oral en las áreas de agrandamiento gingival.

DIGO es relevante debido a que el agrandamiento gingival severo puede causar desfiguración gingival e interferir con las funciones fisiológicas y sociales, tales como la masticación y el habla. El manejo clínico del DIGO es siempre un reto debido a la condición sistémica del paciente (*Figura 2*).

Aunque no hay una relación causa-efecto, se han establecido mecanismos para explicar la relación entre la inflamación gingival, la ocurrencia y gravedad del DIGO.

Charles y colaboradores (2012) han llegado a la conclusión de que la presencia de biofilm microbiano puede contribuir al depósito y acumulación de fármacos que causan el agrandamiento gingival, como la amlodipina (*Cuadro I*).⁶



Figura 2. Paciente de sexo femenino de 65 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y uso de amlodipina, pentoxifilina, cinarizina y aspirina. Todos estos medicamentos los toma diariamente (una sola dosis) desde hace siete años.

Fenitoína

La etiología de la hiperplasia gingival inducida por medicamentos no se entiende del todo, pero es claramente multifactorial.³² Otros autores refieren que ha sido reconocida por más de 70 años y se está convirtiendo en una reacción más frecuente por el uso de fármacos antihipertensivos e inmunosupresores.³²

La fenitoína sigue siendo uno de los fármacos de elección para el tratamiento de la epilepsia (gran mal), disfunción del lóbulo temporal y convulsiones;

y desde hace más de seis décadas se ha asociado con agrandamientos gingivales. Al ser la fenitoína uno de los medicamentos más comúnmente implicados en el agrandamiento gingival, se sabe que su metabolización ocurre principalmente por el citocromo *P450 (CYP) 2C9* y en parte por la *CYP2c19*,⁵ el cual es el responsable de la modificación de la respuesta inflamatoria de la fenitoína.

Estudios recientes han permitido la identificación de mutaciones genéticas que hacen a los pacientes susceptibles a agrandamientos gingivales

Cuadro I. Factores influyentes en la ocurrencia y gravedad de "DIGO" (*drug-induced gingival overgrowth*).

Inhibición en la captación intracelular de iones de calcio	<ul style="list-style-type: none"> La amlodipina inhibe la captación intracelular de iones de calcio. Este efecto inhibitorio puede afectar las propiedades de secreción de fibroblastos gingivales o la producción de colagenasas y matriz de metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-3) que conduce a mayor acumulación de matriz extracelular.
Transición epitelial mesenquimal	<ul style="list-style-type: none"> Un estudio reciente muestra una posible asociación entre la hiperplasia y fibrosis gingival, con la transición epitelial mesenquimal (EMT). La EMT es un proceso en el que las células epiteliales se diferencian en células similares a fibroblastos (miofibroblastos). El factor de crecimiento transformante-β1 (TGF-β1) es un potente inductor de EMT en una variedad de tejidos y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), expresión que está aumentada en las células sometidas a EMT.
Proliferación de queratocitos	<ul style="list-style-type: none"> La inflamación gingival y el biofilm inducen una respuesta proliferativa en los queratinocitos y proporciona un depósito para la acumulación del fármaco, proporcionando así una fuente local para la deposición del epitelio gingival del fármaco.
Citoquinas y factores de crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> Algunas citoquinas y factores de crecimiento se encontraron en niveles más altos en los tejidos de agrandamientos gingivales, incluyendo las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2, TGF-β y CTGF). La inflamación hace que la regulación positiva de TGF-β1, sea responsable de la producción de andamio fibroso que puede ser esencial para el crecimiento vertical de la encía, particularmente el desarrollo de bolsas gingivales.
Citoquinas y otros factores proinflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> Las citoquinas proinflamatorias que se liberan durante las etapas iniciales de la inflamación, influencia la migración de mastocitos. Los mastocitos que contienen la quimasa y triptasa están directamente implicados en la fibrosis gingival. Los mastocitos producen mediadores tales como la histamina, heparina y factor de necrosis tumoral-alfa (TNFα), que puede influir en la proliferación de fibroblastos, y en la síntesis de matriz extracelular y su degradación. La encía proporciona todos los componentes esenciales de un sistema renina angiotensina funcional (RAS).
Interleucina 2	<ul style="list-style-type: none"> Estos fármacos pueden estimular la producción de IL-2 por las células T que causan también fibrosis. FGF-β y sulfato de heparina glucosaminoglucanos también pueden desempeñar un papel en DIGO.³¹
Angiotensina	<ul style="list-style-type: none"> La angiotensina-2 (Ang-2) es un péptido efector de RAS que tiene un papel importante en la regulación de la síntesis de colágeno y el crecimiento de efectos moduladores en los fibroblastos.
Concentración farmacológica en el fluido crevicular	<ul style="list-style-type: none"> Se encontró que las concentraciones de fármacos en el fluido crevicular pueden ser hasta 292 veces mayores que las encontradas en el plasma.

como efecto secundario del uso de fármacos. Los fibroblastos también se han mostrado vulnerables a estos fármacos que producen una llamada «respuesta fibrogénica».⁵

Varios experimentos que se han llevado a cabo han demostrado que los individuos con agrandamiento gingival inducido por fármacos mostraron un nivel de síntesis de colágeno elevado. La regulación de la síntesis de colágeno también ha sido observada en varios estudios cuando los fibroblastos están expuestos a citoquinas proinflamatorias junto con la administración de nifedipina, llegando a la conclusión de que el agrandamiento gingival no sólo ocurre debido a uno, sino a varios factores de riesgo.

Fármacos antihipertensivos

Se utilizan en pacientes de edad avanzada que tienen angina de pecho o enfermedad vascular periférica. El agrandamiento gingival asociado con nifedipina fue reportado por primera vez en 1980.

Deficiencia de vitamina C

Estudios epidemiológicos indican que la gingivitis de diversa gravedad es casi un hallazgo universal en niños y adolescentes, ya que éstos pueden sufrir a una amplia variedad de infecciones gingivales. Dado que el diagnóstico precoz es fundamental para un tratamiento exitoso, es necesario que los niños reciban un examen periodontal como parte de su visita dental de rutina. La presencia de periodontitis severa puede ser un signo temprano de enfermedad sistémica. «Una evaluación médica general para determinar si las enfermedades sistémicas están presentes debe considerarse en los niños que presentan periodontitis severa, especialmente si la enfermedad aparece resistente a la terapia».³³ Se ha sugerido que la deficiencia de vitamina C/escorbuto se asocia con cambios inflamatorios gingivales; sin embargo, este trastorno se encuentra con muy poca frecuencia en la era moderna.³⁴ Lo que se sabe es que la deficiencia de vitamina C causa hemorragia, degradación del colágeno y edema del tejido conjuntivo gingival; su presencia se limita a los tejidos marginales y papilas, que a la menor provocación causan hemorragias espontáneas. El examen de la cavidad oral en niños se orienta tanto en la evaluación de los tejidos duros como en la salud de los tejidos blandos; por lo tanto, este artículo aclara acerca de la prevalencia

de diversas enfermedades de los tejidos blandos y la importancia del mantenimiento a largo plazo en la salud bucal.

Fibromatosis gingival

Aunque la fibromatosis es un desorden genético, debe considerarse un efecto farmacológico cuando el paciente usa fenitoína, ciclosporina o nifedipina,³⁵ medicamentos que podrían inducir un agravamiento como efecto secundario. La fibromatosis gingival tiene un componente genético muy importante; en algunos casos puede asociarse a algún tipo de síndrome. La fibromatosis gingival hereditaria (FGH) es una enfermedad autosómica dominante asociada con factores genéticos que se caracteriza por el aumento en el tejido conectivo gingival que genera dificultades emocionales, estéticas y funcionales.³⁵

Un agrandamiento gingival también puede presentarse ante otros trastornos genéticos secundarios en ciertos tratamientos, no a la expresión génica real; por ejemplo, cistinosis secundaria a tratamiento con ciclosporina-A, o epilepsia tratada con fenitoína. Esta categoría de trastornos genéticos no se tratará en este capítulo, pero se debe considerar en el diagnóstico diferencial.

El agrandamiento gingival no afecta directamente al hueso alveolar. La inflamación gingival puede incrementar el número de bacterias por acumulación de placa, lo que lleva a halitosis, resorción ósea y periodontitis. El diagnóstico puede ser confirmado por un examen histopatológico, que muestra un epitelio bien estructurado con elongaciones de papilas delgadas que se acoplan a un tejido conectivo fibroso con una mayor cantidad de colágena; en algunas zonas se puede observar un infiltrado de células inflamatorias crónicas; los aspectos ultraestructurales del tejido muestran fibras de colágena exhibiendo su patrón de bandas, suelen repetir con algunas fibrillas que presentan bucles en su extremo. Además, es posible ver en algunas regiones componente fibrilar, que presenta aspecto tortuoso y pérdida de la alineación entre ellos en pocas regiones.³⁵

Gingivitis hormonal (gingivitis del embarazo y granuloma piógeno)

Éstas son manifestaciones frecuentemente asociadas al embarazo. En este periodo puede haber cambios gingivales asociados al incremento hormonal en-

dógeno y la presencia *sine qua non*[‡] de un biofilm bacteriano; los mismos cambios pueden ocurrir en mujeres no embarazadas que toman suplementos hormonales o sufren alteraciones por hipersecreción hormonal. El estrógeno se ha considerado como un factor importante que contribuye en la mayoría de los casos al favorecer una hipervascularidad y aumento de la permeabilidad vascular, inductora de edema. Por lo tanto, la aparición de agrandamientos se ve sobre todo en mujeres fértiles con altos niveles de estrógeno. Se ha observado también que en el embarazo la respuesta gingival se acentúa como respuesta al biofilm de la placa, lo que sugiere que el embarazo induce otros factores que agravan la respuesta a los irritantes locales. La *Prevotella intermedia* es el principal microorganismo que aumenta significativamente durante el embarazo, y se afirmó que el incremento se debe a elevaciones de los niveles de estradiol y progesterona durante esta etapa. En pruebas *in vivo* se obtiene lo que indica que estas hormonas son nutrientes para la *Prevotella intermedia*.³⁶ Se ha observado que generalmente la inflamación gingival comienza en el segundo mes y alcanza su nivel máximo durante el octavo mes del embarazo.⁴ En algunos casos, la encía inflamada forma una masa discreta denominada «tumor del embarazo». Los cambios hormonales pueden potenciar significativamente los efectos locales irritantes sobre el tejido conjuntivo gingival. En el caso del embarazo, las lesiones por agrandamientos gingivales que no causen problemas funcionales o estéticos no deben ser tratadas quirúrgicamente, ya que pueden volver a aparecer o pueden resolverse después del parto; por lo tanto, el mantenimiento de la higiene oral antes y durante el embarazo es muy importante con el fin de reducir el riesgo, la incidencia y gravedad de la inflamación gingival que termine en agrandamiento.³⁶

FACTORES DE RIESGO

La gravedad del agrandamiento gingival en pacientes que toman estos medicamentos se correlaciona con un pobre control de biofilm (factor conductual). La importancia de la placa como factor microbiano en la etiología del agrandamiento gingival influenciado por medicamentos se ha reconocido en la clasificación más reciente de enfermedades periodontales.

En la clasificación de «agrandamientos gingivales influenciados por fármacos», se clasifican como «enfermedades gingivales inducidas por placa modificada por fármacos», ya que la acumulación de biofilm subgingival está fuertemente asociada con la presencia de agrandamientos gingivales.³⁶

Las evidencias actuales refuerzan que los factores genéticos también pueden tener un papel importante en la patogénesis de la hiperplasia gingival inducida por drogas y en la susceptibilidad del paciente a este efecto no deseado. Una predisposición genética puede influir en una variedad de factores derivados de la inflamación gingival inducida por la presencia del biofilm microbiano. Estos factores genéticos incluyen la heterogeneidad gingival y la derivación de fibroblastos funcionales, actividad colagenolítica, metabolismo de fármacos y la síntesis de colágeno.³⁷⁻³⁹

Manifestaciones clínicas

Aparecen dentro de uno a tres meses después del inicio del tratamiento con los medicamentos; comienzan en las papilas interdentes y se encuentran con más frecuencia en el segmento anterior de la superficie vestibular; poco a poco se hacen más fibróticas y se limitan a la encía adherida, pero pueden extenderse coronalmente e interferir con la estética, la masticación y el habla. Estos agrandamientos no sólo son estéticamente desagradables, ya que perjudican también la nutrición y el acceso a la higiene oral, provocando caries o enfermedades periodontales.

Prevención y tratamiento

A los pacientes que toman estos medicamentos deberá realizárseles terapia de mantenimiento periodontal cada tres meses, y deben dárseles instrucciones de higiene oral detalladas, profilaxis detallada con eliminación de sarro subgingival, según sea el caso. La clorhexidina al 0.12% puede reducir la gravedad a estos agrandamientos. El retiro o sustitución del medicamento puede tardar de una a ocho semanas para la resolución de las lesiones en la encía. Por desgracia, no a todos los pacientes se les puede quitar la medicación, y no todos responden favorablemente al tratamiento.

En cuanto al tratamiento no quirúrgico, deberá hacerse un desbridamiento profesional con raspado y alisado radicular, según sea necesario; ha

[‡] Latín: Sin la cual no.

demostrado que ofrece algún alivio a los pacientes con agrandamiento gingival debido a que los agrandamientos se observan comúnmente por vestibular. Se ha sugerido el tratamiento quirúrgico, que es comúnmente realizado por razones estéticas más que funcionales; aquí se incluye la gingivectomía de bisel externo; sin embargo, una gingivectomía de bisel interno o parcial se ha sugerido como alternativa para minimizar el dolor postoperatorio y el sangrado.

La administración sistémica de roxitromicina (ROX), que es un antibiótico macrólido, ha demostrado una reducción o eliminación del sobrecrecimiento gingival inducido por ciclosporina. Se sabe que el ROX tiene efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores en tejidos reparativos. Recientemente, en China (Gong 2014), emplearon una combinación de ROX con terapia periodontal no quirúrgica, donde reportaron una disminución de los niveles de TGF- β 1 en la encía de pacientes con hiperplasia gingival severa. La reducción de TGF- β 1 en el fluido crevicular después de la terapia con roxitromicina sugiere un efecto inmunomodulador/antiinflamatorio del ROX en el tratamiento de la hiperplasia gingival inducida por ciclosporina A.⁴⁰

El antagonista del receptor de IGF-I (*insulin-like growth factor-1*) ha sido identificado como uno de los posibles nuevos enfoques terapéuticos en la fibrosis de riñón, pulmón y fibrosis cardiaca, pero aún no ha sido investigado a fondo en la fibrosis gingival.⁴¹

Los fármacos que modulan la TGF- β , PDGF, CTGF, IGF, mastocitos quimasa/triptasa, angiotensina-II y endotelina-1 están siendo también considerados para protección de los efectos del agrandamiento gingival, y que pueden disminuir la fibrosis. A pesar de que estas proteínas son propensas a cooperar en la conducción de la remodelación tisular y las respuestas fibrogénicas en fibroblastos, cada proteína también tiene ciertas características únicas, proporcionando una lógica en las terapias actuales dirigidas a la modulación molecular individualizada.⁴¹

DISCUSIÓN

El efecto farmacológico de cada uno de los medicamentos (DIGO) es diferente y va dirigido inicialmente hacia diversos tejidos específicos; todos ellos parecen actuar de manera similar sobre otro tejido y como un efecto secundario del principal destino; es decir, el tejido conectivo y epitelial de la encía responde ante la acción farmacocinética, causando características clínicas e histopatológicas comunes.

Los factores que afectan la aparición y la gravedad del sobrecrecimiento gingival inducido por fármacos son diversos, como la predisposición genética y la expresión genómica de los moduladores celulares y moleculares.

Las lesiones de agrandamiento gingival inducido por ciclosporinas exhiben principalmente la presencia de inflamación y poca fibrosis; las lesiones de nifedipina —y especialmente las inducidas por fenitoína— son altamente fibróticas. El aumento de la expresión de marcadores de fibrosis gingival, en particular proteínas de señalización intercelular (CCN2) o factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF-*connective tissue growth factor*), así como los marcadores de transición epitelial-mesenquimal, y más recientemente la periostina y varias enzimas de la familia lisil oxidasa, se han documentado en el agrandamiento gingival.⁴²

La transición epitelial-mesenquimal (EMT) puede explicar el agrandamiento gingival con la existencia de mayor fibrosis por un aumento del número de fibroblastos alterados. La presencia de fibrocitos «enigmáticos» pueden ser células derivadas de la médula ósea, que también pueden dar cuenta del número creciente de fibroblastos en las lesiones fibróticas. Aunque existen teorías, la evidencia clínica en los tejidos de cada paciente es todavía limitada.⁴³ Lo que es evidente es que el fenómeno de transición epitelial-mesenquimal (EMT) juega un papel fundamental en el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas, la regeneración de tejidos, la fibrosis de órganos y la progresión del cáncer.⁴⁴

Algunas otras condiciones fibróticas orales como la leucoplasia y la fibrosis submucosa oral, después de un daño genético adicional, pueden convertirse en cáncer oral. Dado que muchas vías son compartidas, el estudio de la fibrosis gingival y las comparaciones con las características y conductores moleculares de cáncer oral pueden mejorar la comprensión de los papeles funcionales de los conductores moleculares de estas patologías orales.⁴²

Es necesario un mejor conocimiento del fenotipo profibrótico de los miofibroblastos y conocimiento genotípico que regula los mecanismos moleculares que conducen a su aparición, en la que logran diferenciarse en cada situación patológica sistémica, y que finalmente pueden estar involucrados en el desarrollo de fibrosis en diferentes órganos como pulmón, riñón, hígado y placas de ateromas.

De manera muy particular, es importante subrayar el posible reservorio de moléculas farmacológicas en el biofilm microbiano, por lo que se debe reforzar el estado de higiene oral independientemente de las vías de acción farmacogenómica (la farmacogenómica es la disciplina que estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento).

Es necesario seguir líneas de investigación farmacogenética para el estudio de la respuesta tisular ante medicamentos DIGO de acuerdo con el genotipo de cada persona (la farmacogenética es la disciplina que estudia el efecto biológico de la variabilidad genética de un individuo como respuesta a determinados fármacos).

Es en los tejidos gingivales donde puede detectarse más fácilmente la alteración fibrótica por el agrandamiento gingival y, por lo tanto, el odontólogo o el periodontólogo deben desarrollar una planificación interdisciplinaria con el médico para aplicar estrategias encaminadas a la prevención y tratamiento de las fibrosis sistémicas.

CONCLUSIÓN

La inflamación es el requisito previo para el agrandamiento gingival. Mastocitos y transdiferenciación de miofibroblastos, así como diversas enzimas y factores moleculares, juegan un papel fundamental en la patogénesis de la fibrosis gingival.

La calidad de la higiene oral, la susceptibilidad genética, el grado de inflamación, la duración de la medicación, la dosis diaria, la concentración sérica del medicamento, el uso concomitante de otros fármacos que también inducen el agrandamiento gingival, aunados a la composición tisular y a las células infiltrantes determinan la predisposición al agrandamiento. El agrandamiento de la encía está influenciado en la medida y la gravedad de la inflamación y de las lesiones fibróticas gingivales.

Es un hecho que no todos los pacientes que toman medicamentos desarrollan sobrecrecimiento gingival inducido por fármacos, por lo que los factores genéticos y epigenéticos juegan un papel molecular aún no comprendido.

REFERENCIAS

1. Rees TD, Levine RA. Systemic drugs as a risk factor for periodontal disease initiation and progression. *Compend Contin Educ Dent*. 1995; 16: 20-42.
2. Lewis IK, Hanlon JT, Schmader KE et al. Use of medications with potential oral adverse drug interactions in community dwelling elderly. *Spec Care Dentist*. 1993; 13: 171-176.
3. Marshall RI, Bartold PM. A clinical review of drug-induced gingival overgrowth. *Aust Dent J*. 1999; 44: 219-232.
4. Dongari-Bagtzoglou A; Research, Science and Therapy Committee, American Academy of Periodontology. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol*. 2004; 75 (10): 1424-1431.
5. Charles NS, Chavan R, Moon NJ, Nalla S, Mali J, Prajapati A. Drug-induced gingival overgrowth: the genetic dimension. *N Am J Med Sci*. 2014; 6 (9): 478-480.
6. Charles N, Ramesh V, Babu KS, Premalatha B. Gene polymorphism in amlodipine-induced gingival hyperplasia: a case report. *J Young Pharm*. 2012; 4: 287-289.
7. Johnson RB, Zebrowski EJ, Dai X. Synergistic enhancement of collagenous protein synthesis by human gingival fibroblasts exposed to nifedipine and interleukin-1-beta *in vitro*. *J Oral Pathol Med*. 2000; 29: 8-12.
8. Corrêa JD, Queiroz-Junior CM, Costa JE, Teixeira AL, Silva TA. Phenytoin-induced gingival overgrowth: a review of the molecular, immune, and inflammatory features. *ISRN Dent*. 2011; 2011: 497850.
9. Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW, Nares S, Stoeber K, Fojt J et al. Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 *in vitro* and *in vivo*: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1997; 68: 73-83.
10. Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med*. 1991; 20 (5): 201-209.
11. Chung Y, Fu E, Chin YT, Tu HP, Chiu HC, Shen EC et al. Role of Shh and TGF in cyclosporine-enhanced expression of collagen and α -SMA by gingival fibroblast. *J Clin Periodontol*. 2015; 42 (1): 29-36.
12. Lijnen P, Petrov V. Transforming growth factor-beta 1-induced collagen production in cultures of cardiac fibroblasts is the result of the appearance of myofibroblasts. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002; 24 (6): 333-344.
13. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol*. 2007; 170 (6): 1807-1816.
14. Sobral LM, Kellermann MG, Graner E, Martelli-Junior H, Coletta RD. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth is not associated with myofibroblast transdifferentiation. *Braz Oral Res*. 2010; 24 (2): 182-188.
15. Mariani G, Calastrini C, Carinci F, Marzola R, Calura G. Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1993; 64: 1092-1097.
16. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontol* 2000. 1999; 21: 176-196.
17. Gürkan A, Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Interleukin-6 family of cytokines in crevicular fluid of renal transplant recipients with and without cyclosporine a-induced gingival overgrowth. *J Periodontol*. 2014; 86 (9): 1069-1077.
18. Gürkan A, Emingil G, Afacan B, Berdeli A, Atilla G. Alpha 2 integrin gene (ITGA2) polymorphism in renal transplant recipients with and without drug induced gingival overgrowth. *Arch Oral Biol*. 2014; 59 (3): 283-288.

19. Türkoğlu O, Gürkan A, Emingil G, Afacan B, Töz H, Kütükçüler N et al. Are antimicrobial peptides related to cyclosporine A-induced gingival overgrowth? *Arch Oral Biol*. 2014; 60 (3): 508-515.
20. Luo Y, Gong Y, Yu Y. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms are associated with cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *Arch Oral Biol*. 2013; 58 (9): 1199-1207.
21. Gong Y, Lu J, Ding X. Clinical, microbiologic, and immunologic factors of orthodontic treatment-induced gingival enlargement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011; 140 (1): 58-64.
22. Sardarian A, Andisheh-Tadmir A, Zal F, Amini F, Jafarian A, Khademi F et al. Altered oxidative status and integrin expression in cyclosporine A-treated oral epithelial cells. *Toxicol Mech Methods*. 2015; 25 (2): 98-104.
23. De Oliveira-Costa F, Diniz-Ferreira S, de Miranda-Cota LO, da Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol*. 2006; 77: 969-975.
24. Radwan-Oczko M, Boratyńska M, Zietek M, Zoledziwska M, Jonkisz A. The relationship of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism, its plasma level, and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving different immunosuppressive regimens. *J Periodontol*. 2006; 77 (5): 865-873.
25. Banthia R, Gupta S, Banthia P, Singh P, Raje S, Kaur N. Is periodontal health a predictor of drug-induced gingival overgrowth? A cross-sectional study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014; 11 (5): 579-584.
26. Grover V, Kapoor A, Mayra CM. Amlodipine induced gingival hyperplasia. *J Oral Health Comm Dent*. 2007; 1 (1): 19-22.
27. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, Monkman S, Idle JR. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1994; 21: 281-283.
28. Mironiuc-Cureu M, Dumitriu AS, Gheorghiu IM, Stoian IM. Gingival overgrowth as secondary effect of calcium channel blockers administration. A case report. *J Med Life*. 2014; 7 (2): 241-245.
29. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1996; 23 (3 Pt 1): 165-175.
30. Alandia-Roman CC, Tirapelli C, Ribas P, Panzeri H. Drug-induced gingival overgrowth: a case report. *Gen Dent*. 2012; 60 (4): 312-315.
31. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens*. 2014; 28 (1): 10-14.
32. Heasman PA, Hughes FJ. Drugs, medications and periodontal disease. *Br Dent J*. 2014; 217 (8): 411-419.
33. Pari A, Ilango P, Subbareddy V, Katamreddy V, Parthasarthy H. Gingival diseases in childhood - a review. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8 (10): ZE01-4.
34. Omori K, Hanayama Y, Naruishi K, Akiyama K, Maeda H, Otsuka F et al. Gingival overgrowth caused by vitamin C deficiency associated with metabolic syndrome and severe periodontal infection: a case report. *Clin Case Rep*. 2014; 2 (6): 286-295.
35. Pego SP, Coletta RD, Mendes DC, de Faria PR, Melo-Filho MR, Alves LR et al. Hereditary gingival fibromatosis: clinical and ultrastructural features of a new family. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20 (2): e150-e155.
36. Kapoor A, Malhotra R, Grover V, Saxena D. Pregnancy associated gingival enlargement. *J Oral Health Comm Dent*. 2010; 4 (2): 48-51.
37. Hassell TM, Page RC, Narayanan AS, Cooper CG. Diphenylhydantoin (dilantin) gingival hyperplasia: drug-induced abnormality of connective tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976; 73 (8): 2909-2912.
38. Hassell TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1991; 2 (1): 103-137.
39. Dill RE, Miller EK, Weil T, Lesley S, Farmer GR, Iacopino AM. Phenytoin increases gene expression for platelet-derived growth factor B chain in macrophages and monocytes. *J Periodontol*. 1993; 64 (3): 169-173.
40. Gong Y, Lu J, Ding X, Yu Y. Effect of adjunctive roxithromycin therapy on interleukin-1 β , transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in gingival crevicular fluid of cyclosporine A-treated patients with gingival overgrowth. *J Periodontol Res*. 2014; 49 (4): 448-457.
41. Subramani T, Rathnavelu V, Alitheen NB. The possible potential therapeutic targets for drug induced gingival overgrowth. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 639468.
42. Trackman PC, Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res*. 2015; 94 (4): 540-546.
43. Lekkerkerker AN, Aarbiou J, van Es T, Janssen RA. Cellular players in lung fibrosis. *Curr Pharm Des*. 2012; 18 (27): 4093-4102.
44. Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis. *Cell Tissue Res*. 2012; 347 (1): 103-116.

Correspondencia:

Dr. Agustín Zerón

E-mail: periodontologia@hotmail.com