

AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR NIFEDIPINA. REPORTE DE UN CASO

Antonio José Díaz Caballero*
Luisa Arevalo Tovar**
María Angélica Fonseca Ricaurte***

RESUMEN

Es bien conocido que el tratamiento con diversos tipos de medicamentos puede producir en las encías un crecimiento de este tejido. Se reporta que medicamentos tales como los bloqueadores de los canales de calcio, inmunosupresores, anticonvulsivantes pueden expresar esos efectos laterales. La nifedipina es la que principalmente se reporta que produce agrandamientos gingivales, al ser utilizada durante tratamientos largos para trastornos cardiovasculares, angina de pecho e hipertensión. Se presenta un caso de paciente varón de 60 años de edad, hipertenso, tratado con nifedipina, con agrandamientos gingivales. Se realiza fase higiénica y terapia quirúrgica con electro cirugía. La evolución y predecibilidad fueron favorables. (Duazary 2009 I; 51-55)

Palabras Clave: Nifedipina, Agrandamiento gingival, bloqueador de canales de calcio.

ABSTRACT

It is well known that chronic medication with various drugs may cause gingival overgrowth. It has been reported that gingival overgrowth is induced by drugs such as calcium channel blockers and immunosuppressants. Nifedipine is most frequently reported to induce gingival overgrowth during long-term treatment of cardiovascular disorders such as hypertension and angina pectoris. A case of a 60 year old male patient with hypertension treated with nifedipine is presented. Electrosurgery treatment was performed; the evolution and prediction are favorable.

Key Words: Nifedipine, Gingival Overgrowth, Calcium Channel Blocker.

INTRODUCCIÓN

Los agrandamientos gingivales se presentan como un aumento exagerado de volumen en respuesta a una variedad de condiciones locales y sistémicas, manifestándose generalmente a nivel de las papilas interdentes y no extendiéndose más allá de la unión mucogingival.¹ El incremento en el tamaño del tejido es debido a un aumento en su estroma y no al número de células por lo tanto el término hiperplasia no es apropiado para describir estos cambios.²

El agrandamiento gingival frecuentemente es el resultado de cambios inflamatorios inducidos por la acumulación prolongada de placa dental. Sin embargo, se le atribuyen diversos orígenes: idiopáticos, congénitos, hormonales, neoplásicos y farmacológicos.³

El agrandamiento gingival inducido por drogas fue descrito primero por Kimball en 1939 cuando reportó su aparición en pacientes epilépticos tratados con difenilhidantoína sódica.² Muchos fármacos se asocian a la aparición de agrandamiento gingival como

* Odontólogo Universidad De Cartagena. Especialista en Periodoncia Universidad Javeriana, Magíster en Educación Universidad del Norte. Profesor titular Facultad de Odontología Universidad de Cartagena. Jefe Departamento de Investigaciones.

** Odontóloga Universidad de Cartagena. Especialista en Periodoncia Universidad de Buenos Aires, Argentina. Profesora titular Facultad de Odontología Universidad de Cartagena. Decana.

*** Odontóloga Universidad de Cartagena.

anticonvulsivantes (fenitoina), inmunosupresores (ciclosporina) y antagonistas de los canales de calcio (nifedipina, verapamil y diltiazem).⁴⁻⁶

Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo del agrandamiento gingival farmacológico los cuales pueden potenciar su efecto o favorecer su permanencia: la relación posología/dosis y el tiempo de exposición al fármaco, concentración de los fármacos en sangre, en saliva y en flujo gingival, la terapia con múltiples medicamentos, edad, sexo, higiene oral y grado de inflamación gingival.^{2, 7-10}

La relación entre nifedipina y agrandamiento gingival fue reportada por Ramon et al en 1984.¹¹ La nifedipina es un antihipertensivo que actúa como bloqueador de los canales de calcio. Fue introducida como droga en 1972. Desde entonces se incrementó su uso popular para el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y arritmias. La actividad de la droga es la inhibición de la afluencia del calcio en las membranas celulares de las células miocárdicas y en las células del músculo liso arterial (coronaria, cerebral y periférica) por lo que disminuye la utilización de oxígeno por el miocardio, al mismo tiempo el músculo liso vascular coronario y el del sistema arterial reducen el proceso contráctil produciendo una relajación y prevención del espasmo de las arterias coronarias.¹²

El promedio de aparición del agrandamiento gingival durante el tratamiento con nifedipina oscila de los 6 a 9 meses posterior a la primera toma, observándose una prevalencia del agrandamiento 3 veces mayor en el sexo masculino.¹³ Las zonas más frecuentes de aparición es en el sector anterior, tanto superior como inferior.^{6,14}

Varias teorías intentan explicar el mecanismo de acción por el que la nifedipina produce agrandamiento gingival:^{3,15} Hay una alteración en el metabolismo del calcio a nivel celular, produciéndose una reducción de la permeabilidad de la membrana citoplasmática, con una disminución de flujo del calcio, que afecta la función secretoria de las células fibroblásticas y también la reducción o inhibición de la producción de colagenasas, de modo que incrementa la proliferación fibroblástica, la síntesis de colágeno y la inhibición de su recambio.¹⁶

Otros estudios reportan que existen en el tejido gingival diferentes sub poblaciones de fibroblastos, algunos de los cuales son capaces de sintetizar altas cantidades de proteínas y colágeno (fibroblastos de alta actividad) y otros únicamente son capaces de sintetizar pocas

proteínas (fibroblastos de baja actividad). Se sugiere que la alta actividad de los fibroblastos en presencia de ciertos factores predisponentes (por ejemplo inflamación) hace sensible el tejido a la nifedipina, presentándose subsecuentemente incremento en la producción de colágeno.¹⁷⁻¹⁹ También se cita al efecto inmunosupresor de la nifedipina como la causa de la lesión al inhibir la producción de interleuquina 2 y la proliferación de linfocitos.²⁰

Es de suma importancia que exista una estrecha relación entre los profesionales en medicina y en odontología, cuando llega el momento de evaluar y tratar a este tipo de pacientes, ya que se requiere de un importante trabajo en equipo para establecer las mejores opciones terapéuticas, viendo siempre al paciente como un todo y no de una manera aislada.²¹⁻²⁵

Para el tratamiento de los diferentes tipos de agrandamientos gingivales, se proponen diferentes enfoques o fases de tratamiento, enfocados desde una visión sistémica con antibióticos. Luego la eliminación de los factores irritantes como la placa bacteriana y los cálculos, hasta llegar a la eliminación quirúrgica de los agrandamientos por diferentes medios de cirugía, tales como la cirugía eléctrica entre otros lo que sigue siendo una de las principales elecciones terapéuticas.²⁶⁻²⁸

REPORTE DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial controlado con nifedipina 20 mg. dos veces día desde hace aproximadamente diez años.

Al realizar el examen estomatológico se observa aumento del volumen gingival de forma generalizada, mostrando un aspecto de lobulaciones coalescentes que disminuían gradualmente hacia la línea mucogingival. La encía presentaba un color rosado, de consistencia firme, ausencia del punteado gingival característico, con sangrado abundante al sondaje y dolor a la palpación (Figura 1). Se realiza control de placa bacteriana utilizando el índice de O'Leary cuyo valor obtenido fue del 100%. Adicionalmente se evidencian numerosas bolsas periodontales con profundidades patológicas de 8 mm en promedio, movilidad dental grado III a nivel de 41 y prótesis fija mal adaptada a nivel de 21. La radiografía panorámica reveló pérdida ósea moderada que alcanza a un 35% de los órganos dentarios con disminución de la condensación de la lámina dura (Figura 2).





Figura 1. Vista de frente del paciente en la cita inicial. Se observa el agrandamiento gingival, las lobulaciones de la encía, prótesis desaptada en 1. Enrojecimiento parcial de la mucosa.



Figura 2. Radiografía panorámica donde se observa pérdida ósea que involucra hasta un 30% del soporte. Avanzada destrucción periodontal alrededor del diente 41. Disminución en la calidad de la lámina dura.

Una vez realizado el examen clínico y radiográfico se realiza consentimiento informado en el cual el paciente acepta el plan de tratamiento que consistió en una fase higiénica: control de placa, instrucción de higiene oral, enseñanza de técnicas de cepillado, limpieza interdental, raspado y alisado radicular, exodoncia de 41 que se encontraba comprometido periodontalmente (Figura 3).

Se recomendó como coadyuvante el uso de enjuagues con aceites esenciales tres veces al día por un minuto, para efectuar control químico de la placa bacteriana.

A los dos meses de instaurada la fase higiénica se realiza procedimiento quirúrgico en la arcada superior bajo anestesia local, realizando una incisión a bisel externo tipo gingivectomía con bisturí eléctrico (Figura 4). El sangrado gingival fue tratado en forma local para lo cual se procedió a la colocación de cloruro férrico para precipitación de proteínas sanguíneas y formación temprana del coágulo en la herida.

Dos meses después del tratamiento quirúrgico se observa una morfología gingival vestibular mucho más adecuada, obteniéndose además una mejor estética y funcionalidad masticatoria. Actualmente el paciente se encuentra en fase de mantenimiento periodontal para evitar recidivas de su patología periodontal. Ese mantenimiento consiste en visitas periódicas donde se realiza la reevaluación del estado periodontal, limpieza dentaria profesional y refuerzo de la motivación del paciente para el control de placa (Figura 5).



Figura 3. Estado de las encías después de la fase higiénica o de desinflamación y de la extracción del 41. Se notan cambios positivos, pero persiste el agrandamiento gingival.



Figura 4. Vista de frente inmediatamente después del corte con el bisturí eléctrico en bisel externo tipo gingivectomía. Es notorio el grado de hemostasia que se logró.



Figura 5. Apariencia del paciente dos meses posterior a la cirugía en maxilar superior, se restituyó el perfil anatómico gingival. Se eliminaron los agrandamientos exagerados. Aun faltan unos puntos de la encía por cicatrizar. Se inicia fase de mantenimiento en maxilar superior. Está próximo a iniciar el tratamiento quirúrgico en mandíbula.

DISCUSIÓN

El tratamiento para el agrandamiento gingival inducido por fármacos sigue significando un gran reto para los periodoncistas debido a la alta tasa de aparición de los agrandamientos por el uso crónico o prolongado de los medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta.^{29,30} Además de la persistencia de otros factores de riesgo como la placa bacteriana y los cálculos dentales, por lo tanto es necesario instaurar una terapia básica periodontal.^{31,32} Si las condiciones clínicas lo ameritan, se debe instaurar un manejo quirúrgico. En el presente caso se utilizó eliminación quirúrgica de los agrandamientos gingivales con el uso de electro bisturí.^{27,33,34}

Bullon et al plantean que los irritantes locales tales como materia alba, cálculos, márgenes desbordantes, empaquetamiento de comida, favorecen la acumulación de placa bacteriana, originando así mayor inflamación, que suele complicarse por la hiperplasia gingival que causa la nifedipina. Estas alteraciones inflamatorias secundarias se añaden a la lesión producida por la nifedipina, dando una coloración roja o roja azulada, borran los límites lobulados y aumentan la tendencia a la hemorragia.³⁵

El paciente presentaba una enfermedad periodontal de base tipo periodontitis, que junto al medicamento antihipertensivo utilizado y la higiene oral deficiente posiblemente contribuyó al desencadenamiento de la cascada de eventos bioquímicos para el desarrollo del agrandamiento gingival.³⁶⁻³⁸

Se hace imprescindible un estricto control de placa por parte del paciente combinado con una rigurosa terapia de mantenimiento profesional, pues no siempre es posible la supresión o sustitución del agente farmacológico que ocasionó el agrandamiento gingival.^{39,41-42}

En muchos casos de agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos, la recurrencia es común y se necesitarán intervenciones quirúrgicas repetidas. La interconsulta con el médico tratante es completamente necesaria con el fin de ajustar la dosis del fármaco o sustituirlo por otro de distinto grupo químico con el mismo efecto terapéutico pero que no provoque agrandamiento gingival como efecto secundario, siempre que esto sea desde el punto de vista médico posible en cada paciente.

REFERENCIAS

1. Khera P, Zirwas MJ, English JC 3rd. Diffuse gingival enlargement. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:491-9
2. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996; 23:165-75

3. Brown, R.S.; Beaver, W.T. & Bottomley, W.K. On the mechanism of drug induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med.* 1991;20: 201-9.
4. Fujii A, Matsumoto H, Nakao S, Teshigawara 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 Biol.* 1994;39:99 -104.
5. Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:165-75.
6. Wang PL. Inhibition by tranilast of nifedipine-induced proliferation of cultured human gingival fibroblasts. *Eur J Pharmacol.* 2004; 498:79-81.
7. Varnfield M, Botha SJ. Drug induced gingival hyperplasia. A review. *SADJ* 2000; 55:632-41.
8. Ball DE, McLaughlin WS, Seymour RA, Kamali F. Plasma and saliva concentrations of phenytoin and 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients. *J Periodontol.* 1996; 67:597-602.
9. Ellis JS, Seymour RA, Monkman SS, Idle JR. Disposition of nifedipine in plasma and gingival crevicular fluid in relation to drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol Res.* 1993;28: 373-378
10. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol.* 1999; 70:63-7.
11. Ramon Y, Behar S, Kishon Y y Engelberg IS: Gingival Hyperplasia caused by nifedipine-A preliminary report. *Int J Cardiol.* 1984;5:195-204.
12. Bullon P, Machuca G, Armas J, Rojas J, Jiménez J. The gingival inflammatory infiltrate in cardiac patients treated with calcium antagonist. *J Clin Periodontol.* 2001;28:897-903
13. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskow MS. Localization of gingival overgrowth in heart transplant patients undergoing cyclosporin therapy. *J Periodontol.* 1994;65:666-70.
14. Miranda J, Brunet L, Roset P, Berini L, Farre M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. *J Periodontol.* 2001; 72:605-11.
15. Marshall RI, Bartold PM. A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Aust Dent J.* 1999;44:219-32.
16. Bullon P, Gallardo I, Goteri G, Rubini C, Battino M, Ribas J, Newman H.N. Nifedipine and Cyclosporin Affect Fibroblast Calcium and Gingiva. *J Dent Res.* 2007;86:357-362.
17. Seymour RA and Heasman PA. Drugs and the periodontum. *J Clin Periodontol.* 1988;15:1-16.
18. Lucas RM, Howell LP, Wall BA. Nifedipine-induced gingival hiperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol.* 1985; 56: 211-215.
19. González-Jaranay M y Mesa P: Hiperplasia gingival inducida por nifedipino. *Rev Eur Odontostomatol* 1991;3:127-130.
20. Gelfand EW, Cheung RK, Mills GB. The cyclosporines inhibit lymphocyte activation at more than one site. *J Immunol.* 1987;138:1115-1120.
21. Ellis JS, Averley PA, Preshaw PM, Steele JG, Seymour RA, Thomason JM. Change in cardiovascular risk status after dental clearance. *Br Dent J.* 2007;202:543-4.
22. Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, Steele JG. Cardiovascular diseases and periodontology. *J Clin Periodontol.* 2003;30:279-92.
23. Seymour RA. Dentistry and the medically compromised patient. *Surgeon.* 2003;1:207-14.
24. Radfar L, Suresh L. Medical profile of a dental school patient population. *J Dent Educ.* 2007;71:682-6.
25. Kellogg SD, Gobetti JP. Hypertension in a dental school patient population. *J Dent Educ.* 2004;68:956-64.
26. Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, Seymour RA. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2006;33:434-9.
27. Mavrogiannis M, Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM. The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2006;33:677-82.
28. Pilloni A, Camargo PM, Carere M, Carranza FA Jr. Surgical treatment of cyclosporine A- and nifedipine-induced gingival enlargement: gingivectomy versus periodontal flap. *J Periodontol.* 1998;69:791-7.
29. Gibson RM, Meechan JG. The effects of antihypertensive medication on dental treatment. *Dent Update.* 2007;34:70-2.
30. Bavitz JB. Dental management of patients with hypertension. *Dent Clin North Am.* 2006;50:547-62.
31. Hall EE. Prevention and treatment considerations in patients with drug-induced gingival enlargement. *Curr Opin Periodontol.* 1997;4:59-63.

32. Ilgenli T, Atilla G, Baylas H. Effectiveness of periodontal therapy in patients with drug-induced gingival overgrowth. Long-term results. *J Periodontol.* 1999;70:967-72.
33. Bosco AF, Bonfante S, Luize DS, Bosco JM, Garcia VG. Periodontal plastic surgery associated with treatment for the removal of gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2006;77:922-8.
34. Darbar UR, Hopper C, Speight PM, Newman HN. Combined treatment approach to gingival overgrowth due to drug therapy. *J Clin Periodontol.* 1996;23:941-4.
35. Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Rios JV, Velasco E, Rojas J, Lacalle JR. Evaluation of gingival and periodontal conditions following causal periodontal treatment in patients treated with nifedipine and diltiazem. *J Clin Periodontol.* 1996;23:649-57.
36. Sakellari D, Vouros ID, Aristodemou E, Konstantinidis AB, Socransky S, Goodson M. Tetracycline fibers as an adjunct in the treatment of nifedipine-induced gingival enlargement. *J Periodontol.* 2005;76:1034-9.
37. Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J.* 2001 Mar;46(1):2-12.
38. Kara C, Demir T, Tezel A. Effectiveness of periodontal therapies on the treatment of different aetiological factors induced gingival overgrowth in puberty. *Int J Dent Hyg.* 2007;5:211-7.
39. Hancock RH, Swan RH. Nifedipine-induced gingival overgrowth. Report of a case treated by controlling plaque. *J Clin Periodontol.* 1992;19:12-4.
40. Ciantar M. Nifedipine-induced gingival overgrowth: remission following non-surgical therapy. *Dent Update.* 1996;23:374-7.
41. Jaimes M, Muñante J, Olate S, Rodriguez-Chessa JG, de Albergaria-Barbosa JR, Mazzonetto R, et al. Inflammatory fibrous hyperplasia treated with a modified vestibuloplasty: a case report. *J Contemp Dent Pract.* 2008 Mar 1;9(3):135-41.
42. Cohen D, Bhattacharyya I. Case of the month: drug-induced hyperplasia. *Today's FDA.* 2008 Mar;20(3):25-7.