

## **Agrandamiento gingival generalizado en un paciente con trasplante renal**

### **Generalized gingival enlargement in a patient with renal transplant**

Diana Rosa Morales Aguiar<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-9411-8947>

María Elena González Díaz<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-4231-4273>

Leyanet Rangel Peña<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-9554-761X>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Dirección electrónica: [diani@infomed.sld.cu](mailto:diani@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** El agrandamiento gingival es el aumento exagerado y desfigurante del volumen de la encía. Su aparición se asocia a fármacos, entre los que se encuentran los inmunosupresores y los bloqueadores de los canales de calcio como la ciclosporina A y amlodipino.

**Objetivo:** Describir un caso clínico de agrandamiento gingival asociado a ciclosporina A y amlodipino, con periodontitis crónica subyacente, su tratamiento y prevención de recidiva.

**Presentación del caso:** Paciente masculino, de 50 años de edad, antecedentes de hipertensión arterial, asma bronquial y hepatitis C, además de presentar insuficiencia renal crónica para la cual se le realizó un trasplante renal. Recibe tratamiento con ciclosporina A y amlodipino. Al examen clínico se observaron aumento de volumen generalizado en la encía, que cubría completamente la corona de los dientes, bolsas periodontales de 5 a 8 mm, sangramiento gingival y movilidad dentaria. Principales comentarios: El proceso diagnóstico permitió comprobar que además del agrandamiento gingival generalizado existía una periodontitis crónica generalizada.

**Conclusiones:** La ingestión de un inmunosupresor como la ciclosporina A con el uso de un bloqueador de los canales de calcio, el amlodipino, y la influencia de factores de connotación local, parecen ser los responsables de la aparición combinada del agrandamiento gingival generalizado y la periodontitis crónica concomitante. La fase higiénica contribuyó considerablemente a mejorar el estado periodontal, cuya solución definitiva se alcanzó con la cirugía periodontal convencional. Se corrobora la importancia del examen periodontal en pacientes candidatos a trasplantes de órganos.

**Palabras clave:** Agrandamiento gingival; periodontitis; ciclosporina A; amlodipino.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Gingival enlargement is an exaggerated and disfiguring increase in gum volume, associating its appearance with drugs like immunosuppressants and calcium channel's blockers such as cyclosporine A and Amlodipine.

**Objective:** To describe a clinical case of gingival enlargement associated to cyclosporine A and amlodipine, presenting chronic underlying periodontitis, its treatment and prevention in case of recurrence.

**Case Presentation:** Male patient, 50 years old with a history of arterial hypertension, bronchial asthma and hepatitis C, and presenting chronic renal failure leading renal transplant. The patient was treated with cyclosporine A and amlodipine. In the clinical examination was observed an increased volume in the gum, which completely covered the crown of the teeth, also periodontal bags of 5 to 8 mm, gingival bleeding and dental mobility. Main Comments: The diagnostic process allowed to verify that in addition to the generalized gingival enlargement there was a generalized chronic periodontitis.

**Conclusions:** The ingestion of an immunosuppressant such as Cyclosporin A with the use of a calcium channel's blocker, amlodipine, and the influence of local connotation factors seem to be responsible for the combined appearance of generalized gingival enlargement and concomitant chronic periodontitis. The hygienic phase contributed considerably to improve the periodontal state, whose definitive solution was achieved with conventional periodontal surgery. The importance of periodontal examination in patients who are candidates for organ transplants is corroborated.

**Keywords:** Gingival enlargement; periodontitis; Cyclosporin A; Amlodipine.

Recibido: 5/2/2018

Aprobado: 20/5/2018

## **INTRODUCCIÓN**

Se define como agrandamiento gingival (AG) al aumento exagerado y desfigurante del volumen de la encía, asociándose su aparición a fármacos principalmente. En Cuba se clasifican como no inflamatorios, proliferativos o pseudoneoplásicos. En la clasificación del Taller Internacional de Periodoncia (Workshop internacional 1999), se incluye a este tipo de enfermedad como Agrandamientos Gingivales inducidos por drogas.<sup>(1)</sup>

El AG asociado a fármacos es una reacción adversa relacionada con el uso sistémico de medicamentos inmunosupresores, anticonvulsivos, anticonceptivos orales, antihipertensivos, bloqueadores de los canales de calcio y antidepresivos tricíclicos. Estos fármacos son estructuralmente diferentes, pero algunos tienen en común su farmacocinética y la capacidad de unión de la droga y los tejidos.<sup>(1)</sup>

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 responden ante la acción farmacocinética, causando hallazgos clínicos e histopatológicos comunes.<sup>(2)</sup>

El AG inducido por estos fármacos presenta una serie de características en común como: variación en la respuesta entre pacientes y dentro del mismo paciente, lo que sugiere una posible predisposición genética, tendencia a ocurrir más frecuentemente en el sector anterior de la boca, mayor prevalencia en jóvenes, aparición dentro de los tres primeros meses del uso del fármaco, usualmente comienzan a nivel de las papilas gingivales y pueden presentarse en un periodonto con o sin pérdida ósea, en general las lesiones se presentan con características clínicas similares.<sup>(2)</sup>

Entre los fármacos relacionados con el AG, se cita a la ciclosporina A, inmunosupresor utilizado en la prevención del rechazo de trasplantes de órganos, ya que participa en la supresión de la producción de anticuerpos contra los antígenos dependientes de las células T. Además, es utilizado en el tratamiento de enfermedades con un perfil inmunológico, como artritis

reumatiodea, psoriasis, liquen plano, pénfigo, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis y diversas glomerulopatías.<sup>(3,4)</sup>

Tiene varios efectos adversos como la hipertensión arterial, la disfunción renal y en la cavidad bucal es causa de hiperplasia del tejido gingival, hiperestesia oral transitoria, sarcoma de Kaposi, hiperpigmentación melánica, hipoplasia del esmalte y otros.<sup>(1)</sup>

En 1983, se describieron por primera vez las características clínicas del AG inducido por la ciclosporina A. Los estudios de relación entre dosis, duración y concentración plasmática de ciclosporina A e incidencia del agrandamiento han sido contradictorios, hay autores que plantean que la magnitud del mismo parece relacionarse con la concentración plasmática del medicamento, otros no lo toman en cuenta.<sup>(3,4)</sup>

Aproximadamente el 25-30 % de los pacientes medicados con ciclosporina A experimentan este efecto no deseado, con indicación de reducción quirúrgica de los tejidos gingivales. Si bien no está clara la relación entre el tiempo de administración del fármaco y la aparición del AG, algunos autores han reportado que entre los 3 a 6 meses de tratamiento pueden comenzar a manifestarse los primeros signos de esta enfermedad.<sup>(1,2,3,4)</sup>

Respecto a la etiopatogenia del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina A, recientemente se ha planteado que el consumo de este fármaco tiene un efecto inhibitorio en los canales catiónicos a nivel celular, lo cual genera una disminución del consumo de folato dentro de los fibroblastos gingivales. Lo anterior lleva a una alteración en la síntesis de mediadores como metalo-proteinasas (MMP-1, MMP-2 y TIMP-1), causando una falla en la activación de la colagenasa, lo que se traduce en una disminución en la degradación de tejido conectivo. Además hay evidencia de que la ciclosporina A puede actuar directamente sobre los tejidos orales al afectar la señalización en los fibroblastos gingivales. Estos fibroblastos podrían responder a la ciclosporina A aumentando la secreción de interleucina 6, que a su vez genera una mayor síntesis de colágeno y glucosaminoglucanos. También se ha encontrado evidencia de que los fibroblastos presentan una reducción de su actividad fagocítica, lo cual sumado de una reducción de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), causaría el agrandamiento gingival.<sup>(5,6)</sup>

El crecimiento gingival común entre los pacientes trasplantados debido a la ingestión de ciclosporina A, puede empeorar por el uso de otros medicamentos como son los bloqueadores de los canales de calcio.<sup>(5,6)</sup>

Existen estudios que han avalado una relación concreta entre la salud periodontal, el desarrollo y la severidad del agrandamiento inducido por nifedipina y amlodipino.<sup>(5,7)</sup>

*Khorri y otros* (2003), citados por *Yaringaño*, compararon los efectos sobre el tejido gingival del tratamiento con ciclosporina A sola y combinada con nifedipina, estos autores concluyen que existe mayor y más severo crecimiento gingival en aquellos pacientes tratados conjuntamente con ciclosporina A y nifedipina que en aquellos que fueron tratados con ciclosporina A solamente. No siendo la placa dental un factor causal del agrandamiento.<sup>(8)</sup>

La semejanza farmacológica entre la nifedipina y el amlodipino sugiere la posibilidad de efectos comparables ante tratamientos que combinen a esta última con la ciclosporina A.

El amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio, perteneciente al grupo de las dihidropiridinas, al igual que la nifedipina, impide el paso de iones de calcio a través de las membranas celulares de los músculos cardíaco y liso vascular. Entre sus efectos adversos se citan daños gastrointestinales, neurológicos, cardiovasculares, hematológicos, dermatológicos y su capacidad inductora de agrandamientos gingivales, aunque este último es el efecto menos estudiado.<sup>(9)</sup>

En pacientes hipertensos portadores de periodontitis crónica, no es recomendable su uso, porque la hiperplasia gingival inducida complica la periodontitis, y facilita el acúmulo de microorganismos periodontopatógenos en las bolsas periodontales, estableciendo un ciclo vicioso con la enfermedad de base, la cual agrava, lo que puede ocasionar una enfermedad aterosclerótica cardiovascular.<sup>(9)</sup>

Se han planteado varias hipótesis sobre el mecanismo mediante el cual se produce agrandamiento gingival ante la ingestión de estos grupos de medicamentos, entre las más aceptadas se encuentra la que plantea 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. Se ha observado que a medida que la salud periodontal empeora, aumenta el grado de (AG), ya que es más difícil para los pacientes mantener una buena higiene oral en estas áreas afectadas. Estudios *in vitro* en fibroblastos humanos han ratificado una variedad de respuestas celulares individuales en su proliferación. Esta heterogeneidad fibroblástica también afecta la actividad sobre los tejidos de las colagenasas y metaloproteinasas.<sup>(1,5)</sup>

Un aspecto en el cual coinciden todos los estudios sobre el tema es acerca de lo importante que resulta el examen de los tejidos periodontales a los pacientes antes de ser medicados con estas drogas, la práctica ha demostrado que pueden existir gingivitis o periodontitis previas, o aparecer estas entidades luego de instaurado el AG por lo difícil que resulta el control de la placa dentobacteriana, y un cepillado correcto cuando la gíngiva alcanza tamaños patológicos. Debe recordarse que hay autores que consideran que la aparición de los agrandamientos se ve influenciada directamente con la presencia de microorganismos patógenos en los grandes surcos gingivales patológicos conformados.<sup>(1,6,8,9)</sup>

En un país como Cuba, con una alta incidencia de hipertensión arterial, tratada muchas veces con bloqueadores de canales de calcio, donde el sistema de salud organiza y realiza grandes esfuerzos por satisfacer las necesidades de trasplantes de órganos a todos los ciudadanos necesitados, donde existe un protocolo establecido y una conciencia poblacional al respecto, no debe desestimarse la importancia que tiene el estado de salud bucal en la calidad de vida de los afectados. Por tanto, sistematizar exámenes profilácticos en estos grupos de pacientes y mantener una estrecha vigilancia de los mismos debe ser tarea prioritaria del equipo de salud. Todo conocimiento que se aporte sobre el tema irá en beneficio de los profesionales implicados y del pueblo.

La presente publicación tiene como objetivo describir un caso clínico de agrandamiento gingival severo asociado a ciclosporina A y amlodipino, con periodontitis crónica subyacente, su tratamiento y prevención de su recidiva mediante el control del biofilm bacteriano.

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Paciente de sexo masculino, 50 años de edad y piel blanca, con antecedentes de hipertensión arterial, asma bronquial y hepatitis C, con tratamiento de amlodipino: 20 mg diarios y prednisona 5 mg diarios, además de presentar insuficiencia renal crónica para la cual le realizaron un trasplante en enero del 2016. A partir de ese momento comenzó el tratamiento con ciclosporina A, dos dosis diarias de 0,8 mg.

En septiembre del 2016 fue remitido a la clínica de Periodoncia de la Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez" de La Habana. Al examen clínico se observó aumento de volumen de la encía generalizado, indoloro, de superficie nodular, con cambios de coloración hacia el rosado oscuro, que cubrían completamente la corona de los dientes en algunas zonas; bolsas

periodontales de 5 mm a 8 mm de profundidad, sangramiento gingival al sondaje y movilidad dentaria grado I; la higiene bucal era deficiente. El paciente refirió haber comenzado a percibir aumento de tamaño en la encía aproximadamente 5 meses atrás, le resultaba muy difícil realizar una higiene correcta y se traumatizaba el tejido sobrecrecido en la encía palatina antero-superior con alimentos y la propia oclusión. Refirió también presentar sangramiento gingival al cepillado de 2 años de evolución aproximadamente, para lo cual no recibió tratamiento alguno. En algunas zonas eran más evidentes los signos inflamatorios que en otras, principalmente en aquellas sometidas a la influencia de otros factores acumuladores de placa dentobacteriana como la mal posición dentaria (fig. 1).



**Fig. 1-** Imagen del agrandamiento gingival generalizado en maxilar y mandíbula que presentaba el paciente después de comenzada la preparación inicial.

Se comenzó la primera fase de tratamiento con el control de la placa dentobacteriana educando al paciente con la técnica del cepillado de Bass y enfatizando la importancia del mismo para el éxito de su tratamiento. El paciente cooperó positivamente logrando un índice de higiene bucal adecuado en la segunda visita. Se realizó educación sanitaria individualizada, logrando que el paciente aceptara la propuesta de tratamiento quirúrgico periodontal inicialmente rechazado. Se solicitó al clínico de cabecera la sustitución del hipotensor por otro fármaco, lo cual no fue posible en su caso.

Se realizaron dos sesiones de tartrectomía y se indicó un estudio radiográfico el cual mostró pérdidas óseas generalizadas leves y moderadas que en unión al periodontograma permitió llegar al diagnóstico de periodontitis crónica generalizada. Los análisis complementarios se encontraban dentro de límites normales. La fase inicial permitió reducir considerablemente el componente inflamatorio sobreañadido al agrandamiento.

El análisis diagnóstico no permitió establecer con exactitud la precedencia o no de la periodontitis respecto al agrandamiento. Existieron motivos suficientes para que previo al trasplante se iniciara tal proceso, pero el avance de la destrucción ósea no se correspondía en todas las zonas con el supuesto deterioro inmune del paciente, el estrés al que estuvo sometido, la no atención periodontal previa entre otros factores.

En la segunda fase de tratamiento periodontal se planificó la intervención quirúrgica para la solución de ambas afecciones (agrandamiento gingival y periodontitis) y se realizó la misma a través de colgajos de espesor total con incisiones a bisel interno, en las cuales se eliminó el tejido agrandado, incluyendo las caras internas de las bolsas periodontales. Los procedimientos subsiguientes fueron los de rutina en esta técnica y los defectos óseos encontrados fueron tratados según las indicaciones convencionales. Fue solicitada por escrito la autorización del nefrólogo que estaba a cargo de su caso para realizar el tratamiento quirúrgico periodontal.

La primera cirugía se realizó en octubre del 2016, en este momento fue intervenida la zona anterior superior e inferior por petición del paciente y así sucesivamente hasta concluir el tratamiento quirúrgico en las demás zonas.

Se tomaron las precauciones universales establecidas para la realización de procedimientos invasivos en pacientes portadores de hepatitis C.

El paciente resultó ser aprensivo y temeroso. Se logró la sedación durante el acto quirúrgico por medio del uso de audífonos y música instrumental.

Se indicó antibióticoterapia con amoxicilina de 500 mg, 1 tableta cada 12 h, posterior a cada cirugía.

En abril del 2017 el paciente fue alta del servicio de Periodoncia, evolucionando satisfactoriamente (fig. 2), con resultados positivos tanto estéticos como funcionales, pasando así a 1 fase de mantenimiento periodontal, con citas a consulta cada dos meses. Hasta el momento de la confección de este informe no se ha constatado recidiva del AG ni de signos clínicos inflamatorios.



**Fig. 2-** Imagen clínica post-tratamiento (7 meses).

## DISCUSIÓN

En el caso presentado, el AG poseía los signos clínicos característicos, el sangrado gingival, no tan común es estos procesos, fue sugerente de la existencia de un componente inflamatorio anexo, originado por la presencia de la microbiota y el acompañamiento de otros factores de origen local. Aunque no debe obviarse que en algunas publicaciones se refiere cierta tendencia al sangramiento en agrandamientos producidos por ciclosporina A y por bloqueadores de canales de calcio.<sup>(5-7)</sup> La actitud positiva del paciente en el logro casi inmediato de la adecuada higiene bucal jugó un papel importante en el buen resultado esperado en estos casos.

Semejantes resultados obtuvieron *Algozain y otros*,<sup>(3)</sup> aunque en su caso el hipotensor utilizado fue la nifedipina.

Aunque la aparición del AG fue percibida a partir de la administración de la ciclosporina A, no puede obviarse la influencia que pudo tener en el mismo la ingestión del amlodipino.

En un estudio realizado en Ecuador, de 150 pacientes medicados con bloqueadores de canales de calcio, cuyo objetivo era evaluar la prevalencia y caracterización clínica periodontal, se encontró que entre los pacientes tratados con Amlodipino de 5mg ( 55,3 % de la muestra) un 6 % presentaba agrandamiento gingival . Entre los que ingerían amlodipino de 10 mg (17,3 % de la muestra), el 7,7 % tenía el agrandamiento.<sup>(10)</sup>

La atención periodontal del caso presentado confirmó el papel que desempeña la concomitancia de un proceso inmunoinflamatorio crónico como la periodontitis en las características del AG, aspecto también referido por *Manzano*.<sup>(10)</sup>

La mayoría de los estudios sugieren una inhibición en el desarrollo y recurrencia del AG por fármacos, con el control del biofilm bacteriano y reducción de la inflamación,<sup>(3,5-7,9,10)</sup> lo cual fue evidente en este paciente.

## CONCLUSIONES

En el caso reportado, la ingestión de un inmunosupresor como la ciclosporina A, en sinergismo con el uso de un bloqueador de los canales de calcio como el amlodipino, y la influencia de factores de connotación local, parecen ser los responsables de la aparición combinada del agrandamiento gingival generalizado y la periodontitis crónica concomitante. Sin desestimar la susceptibilidad individual y una respuesta inmune poco eficiente por razones obvias.

La fase higiénica del tratamiento contribuyó considerablemente a mejorar el estado periodontal en general, cuya solución definitiva se alcanzó a través de la cirugía periodontal convencional.

La evidencia permite corroborar la importancia del examen periodontal en pacientes candidatos a trasplantes de órganos, así como su seguimiento posterior.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Reguera O, Corrales Álvarez M, Padrón Alonso M, González Díaz ME. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal no inflamatoria. Colectivo de autores En: Compendio de Periodoncia. 2da ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2017. Acceso: 05/08/2017. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/libros\\_texto/compendio\\_periodoncia/indice\\_p.htm](http://bvs.sld.cu/libros_texto/compendio_periodoncia/indice_p.htm)
2. Zerón GVJA, Sautto TM. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Rev. Mex. de Periodontol. 2016;VII(1):25-35. Acceso: 05/08/2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/periodontologia>
3. Algozaín Acosta Y, Capote Leyva E, Capote Pereira L, Rodríguez Apolinario N, Traviesas Herrera E. Crecimiento gingival por el uso de ciclosporina A y nifedipino en un paciente con trasplante renal. Rev Cub Med Mil. 2008;37(2). Acceso: 05/08/2017. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/40/40v33n05a13106659pdf001.pdf>

4. Román Malo LV. Influencia de los parámetros mitocondriales en el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina y nifedipina. Ensayo sobre modelo animal [tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2016. Acceso: 05/08/2017. Disponible en: [http://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/.../Tesis %20LRomán.pdf?](http://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/.../Tesis%20LRomán.pdf)
5. Ocaña Diestra TJ. Prevalencia del agrandamiento gingival por fármacos bloqueadores de canales de calcio [tesis]. Lima: Facultad de odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013. Acceso: 05/08/2017. Disponible en: [cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3427/1/Ocena dt.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3427/1/Ocena_dt.pdf)
6. Campolo González A, Núñez Castañeda L, Romero Romano P, Rodríguez Schneiderb A, Fernández Toro MA, Donoso Hofer F. Agrandamiento gingival por ciclosporina: reporte de un caso. Rev Clín de Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral. 2016;9(3):226-30. Acceso: 29/08/2017. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=3331049327003>
7. Rivarola Céspedes RD. Agrandamientos gingivales inducidos por fármacos. Rev. Fundación Juan José Carraro. 2012;XXXIX(36):14-9. Acceso: 05/08/2017. Disponible en: <http://www.fundacioncarraro.org>
8. Chale Yaringaño AR. Tratamiento del agrandamiento gingival por reacción medicamentosa [tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017. Acceso: 24/07/2017. Disponible en: [cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/handle/cybertesis/5818](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/handle/cybertesis/5818)
9. Álvarez Mirabal Y, Martínez Carbonell LO. Hiperplasia gingival inducida por amlodipino en paciente con periodontitis crónica. Presentación de un caso. Mediciego. 2017;23(1):36-42. Acceso: 05/08/2017. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu>
10. Manzano Flores ES. Prevalencia y caracterización clínica periodontal en pacientes hipertensos controlados con bloqueadores de calcio que acuden al Centro de Salud del Distrito 17d06 Chilibulo- Lloa [tesis]. Quito: Instituto Superior de *investigación* y Posgrado; 2016. Acceso: 05/08/2017. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/5708>

### **Conflicto de intereses**

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

**Contribuciones de los autores**

*Diana Rosa Morales Aguiar:* Realizó tratamiento al paciente y elaboración del documento (80%).

*María Elena González Díaz:* Realizó la revisión del documento (10%).

*Leyanet Rangel Peña:* Realizó la búsqueda bibliográfica del tema (10%).