

Crecimiento gingival por el uso de ciclosporina A y nifedipino en un paciente con trasplante renal

Gingival growth due to the use of cyclosporin A and nifedipine in a patient with renal transplant

Dra. Yudit Algozaín Acosta^I; Dr. Eliseo Capote Leyva^{II}; My. Lázaro Capote Pereira^{III}; Dr. Norlan Rodríguez Apolinario^{II}; Dr. Eladio Traviesas Herrera^{IV}; MSc. Clara Doncel Pérez^V

^IEspecialista de I Grado en Cirugía Maxilofacial. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Medicina Interna y Nefrología. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Nefrología. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Periodoncia. Asistente. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

^VEspecialista de I Grado en Periodoncia. Asistente. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta un paciente del sexo masculino, de 43 años de edad, con un trasplante renal que inició tratamiento inmunosupresor con ciclosporina. Al interrogatorio expresa "aumento de tamaño de las encías" que fue empeorando progresivamente hasta impedirle cerrar la boca, le causaba molestias para comer alimentos sólidos. En el examen físico se observó engrosamiento gingival en sentido antero posterior, papilas interdetales con superficie irregular, lobulada, que cubrían las coronas clínicas de los dientes presentes. La proliferación llegó a tomar toda la encía, sin manifestación alguna en las zonas desdentadas. Es frecuente la relación entre el crecimiento gingival y el consumo de ciclosporina. Al no encontrar en la literatura médica cubana ningún reporte de caso aun cuando este medicamento es muy usado en los servicios de nefrología, motivó la presentación de este caso.

Palabras clave: Hiperplasia gingival, crecimiento gingival, patogenia, nifedipino, ciclosporina.

ABSTRACT

A 43-year-old male patient with a renal transplant that received immunosuppressive treatment with cyclosporin was presented. On interviewing him, he referred "enlargement of the gingival size" that progressively worsened until impeding him to close the mouth. It was difficult for him to eat solid food. On the physical examination, gingival thickening in anteroposterior sense, and interdental papillae with irregular and lobulated surface that covered the clinical crowns of the present teeth were observed. The proliferation reached all the gingiva with no manifestation in the edentulous zones. The relation between gingival growth and the consumption of cyclosporin is common. The fact that no case report was found in Cuban medical literature, even though this drug is used a lot in the nephrology services, motivated us to publish this paper.

Key words: Gingival hiperplasia, gingival growth, pathogeny, nifedipine, cyclosporin.

INTRODUCCIÓN

La ciclosporina es un péptido de estructura anular formado por 11 aminoácidos, obtenido a partir del hongo *Tolypocladium inflatum gams*. El efecto inmunosupresor de este fármaco se debe a la supresión de la producción de anticuerpos contra los antígenos dependientes de las células T, a la inhibición de la respuesta inmune celular y a la interferencia en la producción de linfocinas (IL-2). Es utilizado tanto en la transplantaología como en el tratamiento de enfermedades con un perfil inmunológico, por ejemplo: artritis reumatoidea, psoriasis, liquen plano, pénfigo bufoso, esclerosis múltiple, *lupus* eritematoso sistémico, miastenia *gravis* y diversas glomerulopatías.

Son frecuentes los efectos secundarios, que consisten en aumento del vello (hirsutismo), desarrollo de linfomas, nefro y hepatotoxicidad.

Los efectos secundarios a nivel bucal comprenden hiperplasia gingival, que suele mostrar componente inflamatorio secundario; dentro de los factores que desencadenan el crecimiento gingival se tiene en cuenta la dosis, así como el nivel sérico del medicamento, junto a los microorganismos de la placa dentobacteriana.^{1,2}

La hiperplasia gingival es una entidad clínica que se caracteriza por presentar un aumento de volumen, fundamentalmente en la encía libre y la papila interdientaria, no se observa en zonas desdentadas, de superficie rugosa con pequeñas fisuras, tendencia al sangramiento, puede interferir en la oclusión, la fonación y la masticación, puede crear problemas estéticos; dificulta los procedimientos de higiene bucal, lo que hace que las zonas afectadas estén más propensas a caries dental, periodontopatías e infecciones.

Todos los segmentos se pueden afectar, pero con mayor frecuencia en el sector anterior (de canino a canino) en su cara vestibular o labial.

Al realizar un corte histológico los crecimientos gingivales inducidos por medicamentos son semejantes, consisten en tejido conjuntivo con revestimiento irregular de múltiples capas de tejido paraqueratinizado de espesura variable, surcos epiteliales que penetran en el tejido conjuntivo subepitelial y producen zonas irregulares de fibras colágenas. Este tejido está altamente vascularizado, con acúmulos de células de infiltrado inflamatorio, predominantemente macrófagos.^{3,4}

El crecimiento gingival es común entre los pacientes transplantados porque toman ciclosporina, esto puede empeorar por el uso de otros medicamentos como la fenitoína y los bloqueadores de los canales de calcio, que incluso de forma independiente pueden causarlo; dentro del último grupo de medicamentos mencionados son las dihidropirinas, como la nifedipina las que más

frecuentemente producen este efecto indeseable.^{5,6}

La prevalencia del crecimiento gingival secundario a la administración de ciclosporina varía entre el 13 y el 85 %, sin tener en cuenta la severidad. El tratamiento combinado de la ciclosporina y la dihidropirina aumenta significativamente la severidad pero no la incidencia del crecimiento gingival entre los pacientes susceptibles. Los jóvenes y las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. No se considera lesión preneoplásica.^{3,4}

Es frecuente la relación entre el crecimiento gingival y el consumo de ciclosporina A; internacionalmente existen numerosos artículos al respecto, pero no se encontró en la literatura médica cubana ningún reporte de caso aun siendo este medicamento muy usado en los servicios cubanos de nefrología, lo cual motivó la presentación de este caso

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente EMA, del sexo masculino, 43 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica desde hace 5 años, sin antecedentes patológicos personales conocidos antes de este diagnóstico, que desde ese momento y por cifras de hipertensión arterial inicia tratamiento con nifedipino (30 mg al día); no se ha sabido la causa exacta del daño renal crónico. Sin antecedentes familiares de daño o enfermedad renal. Recibió tratamiento de hemodiálisis durante un año, posteriormente fue beneficiado por un transplante renal de donante cadavérico. Inició tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, azatioprina y prednisona; la primera dosis de 200 mg cada 12 h y al año se redujo la dosis a 150 mg cada 12 h, según ciclosporinemia.

Hace aproximadamente 6 meses comenzó a notar "aumento de tamaño de las encías" que fue empeorando progresivamente hasta impedirle cerrar la boca, le causaba molestias para comer alimentos sólidos, prefería papillas y líquidos, además refería sangramiento gingival al menor estímulo. Acudió a la Consulta de Periodoncia.

En el examen físico se observó engrosamiento gingival en sentido antero posterior, papilas interdentes con superficie irregular, lobulada, cubriendo las coronas clínicas de los dientes presentes, la proliferación llegó a tomar toda la encía (superior e inferior), sin manifestación alguna en las zonas desdentadas. El color era rosa intenso, dado por el proceso inmunoinflamatorio que se le sobreañadió, la consistencia firme; los contornos gruesos, lobulados; en la textura superficial se observó disminución del aspecto en cáscara de naranja. Además presentaba bolsas periodontales entre 9 y 12 mm, movilidad dentaria, halitosis, gran cantidad de sarro y caries dental.

Se le diagnosticó: hiperplasia o crecimiento gingival inducido por medicamentos, en este caso por ciclosporina A ([fig.](#)).

El pronóstico de este caso fue reservado ya que este medicamento debe ser ingerido de por vida.

El tratamiento consistió en orientar una adecuada higiene bucal, se insistió en la importancia del cepillado gingivodental como método para evitar la residua de la hiperplasia; así como la eliminación del sarro y de las caries dentales, lo cual permitió reducir la inflamación, para posteriormente realizarle la eliminación quirúrgica de la lesión.

COMENTARIOS

La primera descripción de un caso con crecimiento gingival (CG) causada por medicamentos fue

en 1939, asociada al uso de fenitoína. En 1983 surgieron las primeras descripciones que evidenciaban el CG secundario al uso de ciclosporina A en receptores de transplantes de órganos; en la década de los 90 se publicaron varios artículos que relacionaban el CG con el uso combinado de ciclosporina A y nifedipino.⁷

El mecanismo exacto por el cual se produce el CG secundario a medicamentos no se conoce, aunque existen varias teorías, quizás los cambios se deban a productos del metabolismo más que a las drogas en sí; además como no todos los pacientes que toman el medicamento desarrollan la hiperplasia se le confiere mucha importancia a la existencia de una susceptibilidad individual o predisposición genética. Se ha demostrado la presencia de niveles elevados de algunas citoquinas en el tejido gingival hipertrófico como la IL 6. *Yoshida* y otros demostraron la presencia de altos niveles de factor transformador del crecimiento beta 1 y de factor de crecimiento de fibroblastos 2 en el tejido gingival hipertrofiado de ratas, a las cuales se les administró ciclosporina A, estos factores de crecimiento podrían explicar la hipertrofia del tejido gingival.^{8,9}

También está implicado el factor de crecimiento de queratocitos (KGF) que es producido por células del mesénquima, como los fibroblastos. *Dass* y otros estudiaron el tejido gingival normal y redundante de pacientes que tomaban ciclosporina A (100 mg 2 veces al día) por un trasplante de órgano durante más de dos años, demostraron que el medicamento aumentaba la expresión del receptor de KGF en las células del epitelio gingival normal *in vitro*. Aunque el receptor del KGF está involucrado en la proliferación de células epiteliales, su interacción induce la expresión de varios mediadores por parte los queratinocitos, los cuales regulan las actividades biológicas de células mesenquimatosas. También se ha observado aumento de KGF en pacientes con hiperplasia gingival inducido por fenitoína y nifedipino.¹⁰

La apoptosis juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis tisular, se ha planteado que mediadores de este proceso pueden estar involucrados en la patogénesis del CG inducido por drogas. *Bulut* y otros compararon el tejido gingival hipertrófico de pacientes que tomaban ciclosporina A, por ser receptores de un riñón, con sujetos aparentemente sanos, que solo presentaban gingivitis, y encontraron en los que tomaban ciclosporina un menor grado de apoptosis; el nivel sérico del medicamento se correlacionó de forma significativa con el nivel de expresión del bcl 2, que es un gen que transcribe la proteína del mismo nombre con efecto antiapoptótico.¹¹

Se ha sugerido que la regulación final del balance entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular puede ser alterada. *Hyland* y otros encontraron en pacientes que tomaban ciclosporina A una inhibición de la expresión del ARNm y los niveles de la proteína metaloproteinasas de matriz 1, asociada a la dosis y el tiempo con el inmunosupresor, cuando se compararon con el tejido gingival normal. Esto traería como consecuencia la inhibición de la actividad colagenolítica dentro del tejido gingival y la acumulación por tanto de la matriz extracelular.^{12,13}

Como actualmente no se ha podido precisar cuál paciente es susceptible de padecer hiperplasia gingival, se debe ser cuidadoso al prescribir los medicamentos inmunosupresores y evitar el uso de aquellos que tienen efecto sinérgico para impedir el desarrollo de este efecto indeseable, también es fundamental realizar un saneamiento odontológico del paciente antes del trasplante de órganos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boratyaska M, Radwan-Oasko M, Falkuwicz K, Klinger M, Szyber P. Gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine and its relationship with chronic graft nephropathy. *Transplant Proc.* 2003; 35(6): 2238-40.

2. Thomas DW, Baboolal K, Subramanian N, Newcombe RG. Cyclosporine A induced gingival overgrowth is unrelated to allograft function in renal transplant recipients. *J Clin Periodontol.* 2001;28(7): 706-9.
3. Aquino Medina L. Efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina. Revisión bibliográfica. *Rev Cubana Estomatol.* 1996;33(3):40-5.
4. Costa Ramalho VL, Ramalho HJ, Cipullo JP, Burdmann EA. Hiperplasia gingival inducida por ciclosporina A. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(2):80-4.
5. Hood KA. Drug-induced gingival hyperplasia in transplant recipients. *Prog Transplant.* 2002;12(1):17-21.
6. Turkmen AAKG, Furuncuoglu Y, Akar V, Seyhum Y, Turk S, Casin M, et al. Relationship between gingival hyperplasia and class II histocompatibility antigens in renal transplant recipients. *Nephron.* 2000;84(1):29-31.
7. King GN, Fullinfaw R, Higgins TJ, Walker RG, Francis DM, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporine A and calcium antagonist. *J Clin Periodontol.* 1993;20(4):286-93.
8. Myrillas TT, Linden GJ, Masley JJ, Irwin CR. Cyclosporine A regulates interleukin 6 expression in gingival. Implications for gingival overgrowth. *J Periodontol.* 1999;70(3):294-300.
9. Yoshida T, Nagata J, Yamane A. Growth factors and proliferation of cultured rat gingival cells in response to cyclosporine A. *J Periodontol Res.* 2005;40(1):9-11.
10. Dass SJ, Newman HN, Olsen I. Keratinocyte Growth Factor receptor is up regulated in cyclosporine A induced gingival hyperplasia. *J Dent Res.* 2002;81(10):683-87.
11. Bulut S, Ozdemir BH, Alaaddinoglu EE, Oduncuoglu FB, Bulut OE, Demirhan B. Effect of cyclosporine A on apoptosis and expression of p53 and bcl 2 proteins in the gingival of renal transplant patients. *J Periodontol.* 2005;76(5):691-5.
12. Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT, Masley JJ, Linde GJ, Winter P, et al. The effects of cyclosporine on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2003;74(4):437-45.
13. Atilla G, Sorsa T, Ronka H, Emingil G. Matrix metalloproteinase (MMP-8 and 9) and neutrophil elastase in gingival crevicular fluid of cyclosporine treated patients. *J Periodontol.* 2001;72(3):354-60.

Recibido: 14 de enero de 2008.

Aprobado: 18 de febrero de 2008.

Dra. *Yudit Algozaín Acosta*. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". Avenida 31 y 114, Marianao, La Habana, Cuba.
Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay"