

Agrandamiento gingival inducido por fenitoínas.

Phenytoin induced gingival enlargement.

Diana P Córdova-García,* Gilberto Zatarain,* Alejandra Reyes,* Enrique Díaz,* Ángeles Pietshmann*

RESUMEN

Se entiende por agrandamiento gingival el incremento en masa y volumen del tejido gingival. Se considera una condición benigna de la cavidad oral, por lo general de manejo rutinario, que logra regularse con medidas simples de control del biofilm microbiano. El agrandamiento gingival puede ser producido por diversas condiciones clínicas, hereditarias, deficiente higiene oral o fármacos. La epilepsia afecta a 1% de la población mundial y requiere el uso de fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes para lograr su control, dentro de éstos la fenitoína actúa como un bloqueador selectivo de los canales de sodio sensibles al voltaje y constituye uno de los fármacos más empleados por su capacidad en el control de crisis focales y generalizadas. La fenitoína se ha relacionado con los agrandamientos gingivales como uno de sus efectos adversos, los cuales se incluyen dentro de las enfermedades por fármaco inducidas en la cavidad oral. El objetivo de este artículo es brindar la información necesaria sobre el manejo correcto de pacientes con agrandamiento gingival producido por fenitoínas y a la vez poder conocer las consecuencias de estos fármacos en la cavidad oral.

Palabras clave: Agrandamiento, gingival, fenitoínas.

ABSTRACT

Gingival enlargement means the increase in mass and volumen of the gingival tissue. It is considered a benign condition of the oral cavity, usually of routine management, which can be regulated with simple measures of biofilm control. The gingival enlargement can be produced by diverse clinical conditions, hereditary deficient oral hygiene or drugs. Epilepsy affects 1% of the world population and requires the use of antiepileptic or anticonvulsant drugs to achieve its control, within these phenytoin acts as selective blocker or voltage – sensitive sodium channels and is one of the most used drugs for its ability to control focal and generalized crises. Phenytoin has been linked to gingival enlargement as one of its adverse effects which is included within the drug diseases induced in the oral cavity. The objective of this article is to provide the necessary information on the correct management of patients with gingival enlargement produced by phenytoins and at the same time to know the consequences of these drugs in the oral cavity.

Keywords: Enlargement, gingival, phenytoin.

INTRODUCCIÓN

El agrandamiento gingival es una condición clínica que ha sido ampliamente estudiada y está asociada de manera directa con condiciones locales o sistémicas específicas.¹

El crecimiento excesivo de la encía es principalmente un efecto adverso específico de la fenitoína, bloqueadores de los canales de calcio e inmunosupresores como la ciclosporina.²

La patogenia del crecimiento excesivo gingival inducido por fenitoína es multifactorial. La alteración fundamental se produce en el fibroblasto gingival. Los cambios inflamatorios que se producen dentro de los tejidos gingivales parecen orquestar la interacción entre el fármaco y los fibroblastos.

Las complicaciones orales del sobrecrecimiento gingival incluyen dificultades para mantener una higiene oral adecuada que puede tener consecuencias sistémicas relacionadas con el exceso de inflamación.²

* Maestría en Ciencias Odontológicas con acentuación en Periodoncia, Universidad Autónoma de Chihuahua, Unidad Torreón.

Recibido: 09 Septiembre 2020. Aceptado para publicación: 11 Noviembre 2020.

Citar como: Córdova-García DP, Zatarain G, Reyes A, Díaz E, Pietshmann Á. Agrandamiento gingival inducido por fenitoínas. Rev ADM. 2020; 77 (6): 316-320. <https://dx.doi.org/10.35366/97621>



Se sabe que la fenitoína induce a la deficiencia de folato, y hay evidencia preliminar de que la administración de ácido fólico puede inhibir o revertir el crecimiento de tejido en algunos pacientes (Backman y colaboradores, 1989). El uso de ácido fólico sistémicamente o de uso tópico muestra mejoras en la hiperplasia gingival en algunos casos; en otros casos, el uso de la ciclosporina después de un corto plazo de prescripción de metronidazol o azitromicina ha contribuido a una importante resolución de la patología.³

Hiperplasia gingival

El agrandamiento gingival puede deberse a inflamación, trastornos neoplásicos y medicamentos. El agrandamiento gingival no inflamatorio se produce principalmente en asociación con el uso de medicamentos, incluidos los antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, vigabatrina, citotóxicos como la ciclosporina, antagonistas del calcio (verapamilo o diltiazem), y dihidropiridinas.⁴

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 destino principal, es decir, el tejido conectivo y epitelial de la encía responde ante la acción farmacocinética causando hallazgos clínicos e histopatológicos comunes.⁵

Los mecanismos patógenos del agrandamiento gingival involucran diferentes factores como la placa dental, la presencia de fibroblastos gingivales genéticamente predeterminados (*responders*) y el efecto del fármaco en sí, con todos los compuestos que afectan el flujo de calcio transmembrana. Esto a su vez cambia el metabolismo de los fibroblastos del tejido conectivo causando un aumento en los componentes de la matriz extracelular, es decir, fibras de colágeno y/o sustancia fundamental.⁶

Tabla 1: Primeros exámenes de laboratorio.

Hemoglobina (g/dL)	Mujeres adultas: de 12 a 16	8.9
Hematocrito (%)	Mujeres adultas: de 37 a 40	31
Volumen globular medio (fL)	80-100	60
Leucocitos (uL)	4,000-11,000	12,000
Neutrófilos (%)	40-60	71

Tabla 2: Exámenes de laboratorio seis meses después.

Hemoglobina	Mujeres adultas: de 12 a 16 g/dl	Normal
Hematocrito	Mujeres adultas: de 37 a 40%	Normal
Volumen globular medio	80-100 fL	Normal
Leucocitos	4,000-11,000 uL	Normal
Neutrófilos	40-60%	Normal
TP (s)	10.0-14.0	12.1
TPT	18.0-33.0	29.0

TP = tiempo de protrombina, TPT = tiempo parcial de tromboplastina, s = segundos.

La fenitoína y sus metabolitos tienen una acción directa sobre la población de fibroblastos de alta actividad presente en la encía que conduce a un aumento posterior en la producción de colágeno. Los fibroblastos gingivales también pueden metabolizar la fenitoína y esto puede determinar la susceptibilidad del paciente al agrandamiento gingival inducido por la fenitoína. Existe una relación positiva entre la dosis de fenitoína y la severidad del crecimiento excesivo. Algunos efectos no deseados de la fenitoína que pueden estar relacionados con el crecimiento excesivo de la encía son la inmunosupresión, el agotamiento del ácido fólico, la supresión de la adrenocortical y los cambios en el metabolismo del calcio.⁷

Fenitoínas y sus efectos

La epilepsia es una condición en la cual una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso crónico subyacente. Una convulsión es un evento paroxístico debido a una actividad anormal del sistema nervioso central que puede tener varias manifestaciones que van desde una actividad convulsiva dramática, con o sin pérdida de conciencia, hasta fenómenos que no son perceptibles por un observador. Los fármacos antiepilépticos actualmente disponibles actúan deprimiendo la actividad neuronal en el foco de origen o bloqueando los mecanismos de propagación.⁶

Según su mecanismo de acción, este amplio grupo de medicamentos se clasifica en:

- Medicamentos que bloquean el mantenimiento de descargas repetitivas de alta frecuencia (fenitoína, carbamazepina, valproato de sodio, lamotrigina).

- Medicamentos que aumentan la actividad inhibitoria inducida por el (ácido gamma-aminobutírico) GABA (valproato de sodio, vigabatrina, progabida, benzodiazepinas, fenobarbital).
- Medicamentos que alteran los canales de calcio (fenitoína, fenobarbital, benzodiazepinas).⁶

La fenitoína, también llamada difenilhidantoína, es un antiepiléptico de uso común. Es un compuesto aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en 1953 para su uso en convulsiones. La fenitoína actúa bloqueando la actividad cerebral no deseada mediante la reducción de la conductividad eléctrica entre las neuronas, bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje.⁸

La fenitoína es un agente anticonvulsivo utilizado en el tratamiento de la epilepsia y se sabe desde hace varios años que induce el agrandamiento gingival. El nifedipino es un bloqueador de los canales de calcio adecuado para el tratamiento de la angina de pecho estable e inestable y la hipertensión, sola o en combinación con otros medicamentos.⁹

La hiperplasia gingival inducida por fenitoína (PGH) ha sido reconocida como una entidad patológica distinta por más de 40 años y es un efecto secundario común del tratamiento con fenitoína.¹⁰

Las lesiones se presentan con características clínicas e histológicas similares, se observa una variación en la respuesta entre pacientes y dentro del mismo paciente, lo que sugiere la existencia de una posible predisposición genética. Se aprecia un aumento de la actividad fibroblástica con un incremento de la matriz extracelular del tejido conectivo gingival. Este aumento crónico del volumen de los tejidos gingivales, que usualmente comienza a nivel de las papilas gingivales interdentes anteriores para extenderse a continuación al sector posterior de la boca, ocasiona que la encía adquiriera un aspecto lobulado.



Figura 1: Fotografía frontal inicial. Agrandamiento gingival severo con aspecto lobulado y múltiples áreas inflamatorias.

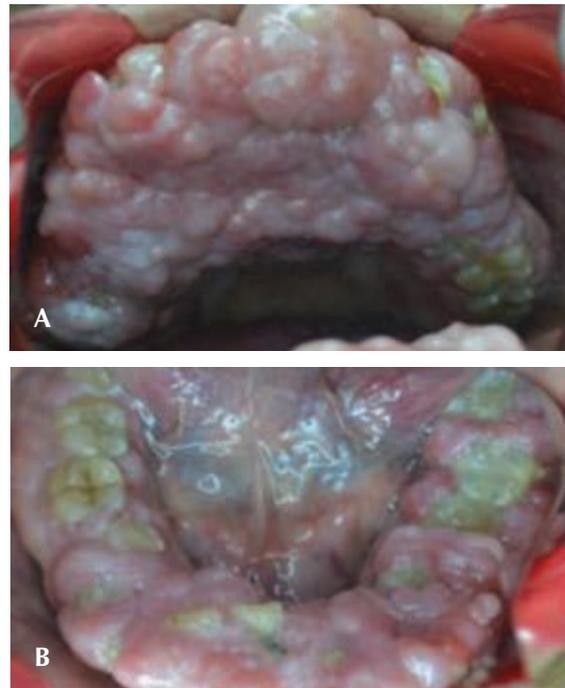


Figura 2: A) Fotografía inicial oclusal arcada superior. B) Fotografía inicial oclusal arcada inferior. El excesivo agrandamiento gingival dificulta la masticación y la higiene oral.

En general, la hiperplasia gingival afecta de forma más importante al maxilar superior que al maxilar inferior.¹¹

La fenitoína y sus metabolitos tienen una acción directa sobre la población de fibroblastos de alta actividad presente en la encía, que conduce a un aumento posterior en la producción de colágeno. Los fibroblastos gingivales también pueden metabolizar la fenitoína y esto puede determinar la susceptibilidad del paciente al agrandamiento gingival inducido por la fenitoína. Existe una relación positiva entre la dosis de fenitoína y la severidad del crecimiento excesivo. Algunos efectos no deseados de la fenitoína que pueden estar relacionados con el crecimiento excesivo de la encía son la inmunosupresión, el agotamiento del ácido fólico, la supresión de la adrenocortical y los cambios en el metabolismo del calcio.⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 30 años que se presentó a la Maestría en Periodoncia de la Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón.

En el interrogatorio de la historia clínica, dentro de los antecedentes personales patológicos, refirió padecer

meningitis a los siete años, posterior a eso se le diagnosticó epilepsia y mencionó el consumo de fenitoínas durante los últimos 20 años para el control de esta enfermedad.

Debido a su estado físico tanto general como bucal antes de realizar cualquier tratamiento quirúrgico se refirió a interconsulta con medicina interna para un reajuste de la dosis de fenitoínas y exámenes de laboratorio, en los cuales resultó anemia y desnutrición (Tabla 1).

Se llevó un control de seis meses a partir de los primeros exámenes de laboratorio para estabilizar los padecimientos antes mencionados (Tabla 2).

Posterior al control de seis meses se tomaron fotografías intraorales y se decidió comenzar con la fase 2 periodontal, la cual consistió en eliminar la mayor cantidad de hiperplasia gingival posible (Figuras 1, 2a y 2b).

Se realizaron tres cirugías resectivas para un mayor control: la primera para reducir el volumen de hiperplasia (Figura 3), la segunda para detallar los contornos en



Figura 3: Fotografía de primera cirugía, realización de gingivectomía con tijeras Lagrange.



Figura 4: Fotografía de colocación de membrana de colágeno en sextante anterior en arcada inferior.



Figura 5: Fotografía de primer mantenimiento después de las tres cirugías realizadas.

la arcada superior y la tercera para detallar contornos en arcada inferior, las tres se efectuaron bajo sedación.

Las cirugías se realizaron con sedación en un estado consciente, los fármacos fueron administrados por vía intravenosa; midazolam 2 mg, propofol 150 mg, fentanyl 100 µg y solución LRS.

Previa asepsia y antisepsia, se infiltró lidocaína con epinefrina al 2% para bloquear nervio dentario, bucal, mentoniano, alveolar superior posterior y medio, infraorbitario nasopalatino.

Posteriormente se procedió a hacer incisiones lo más cerca posible de los dientes, y se eliminó la mayor cantidad de encía tratando de seguir los márgenes gingivales y dando festoneado anatómico, esto se realizó con hoja de bisturí 15c, tijeras Lagrange; el electrobisturí se utilizó para reducir el volumen de tejido.

En la arcada superior se colocó una membrana de satín hemostático para una mejor epitelización y en la arcada inferior se colocó una membrana de colágeno (Figura 4).

La medicación postquirúrgica fue la siguiente: amoxicilina tabletas de 500 mg cada ocho horas por siete días, ketorolaco tabletas 10 mg cada ocho horas por tres días e ibuprofeno cápsulas de 600 mg cada ocho horas por cinco días y por último, se recetó colutorios con clorhexidina (PerioGard) al 0.12% 15 mL sin diluir durante un minuto, dos veces al día por siete días.

DISCUSIÓN

El agrandamiento gingival es una consecuencia de una combinación de factores, los cuales son: el huésped, el estado general del paciente y el biofilm de la placa microbiana para que este evento se lleve a cabo.

La fenitoína, también llamada difenilhidantoína, es un antiepiléptico de uso común. Es un compuesto aprobado por la FDA en 1953 para su uso en convulsiones. La fenitoína actúa bloqueando la actividad cerebral no

deseada mediante la reducción de la conductividad eléctrica entre las neuronas, bloqueando los canales de sodio sensibles al voltaje.

Si bien los factores más importantes que presentaba este paciente en particular eran desnutrición y motricidad limitada, a esto se agrega deficiente higiene oral, uso de fenitoínas y raro acceso a los servicios de salud.

El control de biofilm es fundamental previo a los procedimientos quirúrgicos, al igual que un ajuste en las dosis de medicamentos previos a la cirugía así como establecer un estado de salud óptimo previo a la cirugía.

Para lograr el control de biofilm se estableció la técnica de cepillado de Stillman y el uso de clorhexidina al 0.12% (PerioGard) dos veces al día, 5 mL, sin diluir y sin enjuagar, antes y después de la cirugía (Figura 5).

Se realizó mensualmente el control del biofilm microbiano durante los primeros seis meses así como control médico trimestral para ajustes de dosis de las fenitoínas.

A partir de los seis meses después de la cirugía, la paciente mostró una gran mejoría física: comenzó a caminar, comer, hablar y a interrelacionarse con su entorno. Éstos fueron los beneficios en común de la cirugía realizada (Figuras 6 y 7).

CONCLUSIONES

Cuando condiciones sistémicas o desconocidas son responsables de manera parcial o total, la eliminación quirúrgica es la indicada, pero la persistencia de los factores etiológicos produce usualmente recurrencia. Ya que las causas de los agrandamientos gingivales son distintas, el tratamiento de cada forma se considera de manera individual.

El ajuste de la dosis de fenitoínas es determinante en el pronóstico a largo plazo así como el control de biofilm para mantener la salud periodontal.

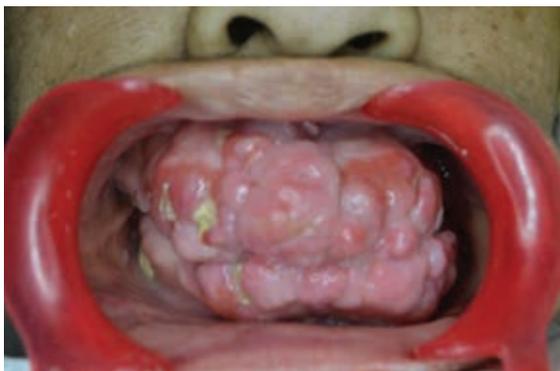


Figura 6: Fotografía inicial de la paciente.



Figura 7: Fotografía de mantenimiento después de 18 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed S, Bey A, Hashmi S, Yadav S. Prevalence and clinical aspects of drug-induced gingival enlargement. *Biomedical Research*. 2009; 20 (3): 212-218.
2. Assaggaf MA, Kantarci A, Sume SS, Trackman PC. Prevention of phenytoin-induced gingival overgrowth by lovastatin in mice. *Am J Pathol*. 2005; 185 (6): 1588-1599.
3. Guiducci RC, Vieira ML, De Oliveira M, Chaves MG, Lourenço AH, Júnior ET. Tratamiento de la hiperplasia gingival en una escuela odontológica de Brasil. Conceptos generales, diagnóstico y tratamiento. *Int J Odontostomat*. 2009; 3 (1): 55-60.
4. Tan H, Gurbuz T, Dagsuyu IM. Gingival enlargement in children treated with antiepileptics. *J Child Neurol*. 2004; 19 (12): 958-963.
5. Zeron JA, Sautto M. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura. *Rev Mex Periodontol*. 2016; 7 (1): 25-35
6. Brunet L, Miranda J, Roset P, Berini L, Farre M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31 (9): 781-788.
7. Neelathil L, Abraham S. Phenytoin-induced gingival enlargement. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014.
8. Manzur-Villalobos I, Díaz-Rengifo IA et al. Agrandamiento gingival farmacoinducido: Serie de casos. *Univ Salud*. 2018; 20 (1): 89-96.
9. Piloni A, Camargo PM, Carere M, Carranza FA. Surgical treatment of cyclosporine A- and Nifedipine-Induced gingival enlargement: gingivectomy versus periodontal flap. *J Periodontol*. 1998; 69 (7): 791-797.
10. Addy V, McElnay JC, Eyre DG, Campbell N, D'Arcy PF. Risk factors in phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1983; 54 (6): 373-377.
11. CADIME. Hiperplasia gingival por medicamentos. *SEMERGEN*. 2007; 33 (5): 273-275.

Correspondencia:

C.D. Diana Paola Córdova García

E-mail: dianacoordova@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.