

## **A PROPÓSITO DE UN CASO DE HIPERPLASIA GINGIVAL MEDICAMENTOSA INDUCIDA POR FENITOÍNA**

### **Autores:**

**Perla Margarita Pacheco Morffi <sup>1</sup>, Nivia Gontán Quintana <sup>2</sup>, Iliana del Carmen Morffi García <sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Estudiante de cuarto año de la carrera de Estomatología. FCM Raúl Dorticós Torrado. Cienfuegos. Cuba. Email: [perl@nauta.cu](mailto:perl@nauta.cu)

<sup>2</sup> Especialista en II Grado de Periodoncia. Profesora Auxiliar. Departamento de Periodoncia. FCM Raúl Dorticós Torrado. Cienfuegos. Cuba.

<sup>3</sup> Especialista en I Grado de Pediatría. Profesora Asistente. FCM Raúl Dorticós Torrado. Cienfuegos. Cuba.

### **Resumen**

**Introducción:** El agrandamiento gingival o hiperplasia gingival es una condición benigna de la cavidad oral que es caracterizada por el excesivo crecimiento de la gíngiva en masa y volumen causado por un sobrecrecimiento del tejido conectivo fibroso colágeno. **Reporte de caso:** Adolescente de 15 años, de sexo femenino, que acude a consulta con antecedentes de tumor cerebral que se controla con tratamiento a base de Fenitoína y se remite a Periodoncia. Se indicó vitamina C, antihistamínicos y ácido fólico. Posterior a esto, se procedió a realizar los exámenes complementarios en el preoperatorio una gingivoplastia en la zona de 33-43. Se evidencia una complicación producto del bruxismo, movilidad dentaria de grado I en 41, con pérdida ósea angulada a nivel distal, mejorada después del tratamiento quirúrgico. **Conclusiones:** se mantiene la opinión de que este reporte tiene especial interés por la forma infrecuente de presentación de la patología en cuestión.

**Palabras clave:** *Hiperplasia gingival medicamentosa, Fenitoína.*

## **Introducción**

El agrandamiento gingival o hiperplasia gingival es una condición benigna de la cavidad oral que es caracterizada por el excesivo crecimiento de la gíngiva en masa y volumen causado por un sobrecrecimiento del tejido conectivo fibroso colágeno.<sup>1-4</sup> Esta patología no es solamente causada por factores hereditarios o pobre higiene bucal, sino también por la ingestión de medicamentos incluyendo antihipertensivos, anticonvulsivantes y drogas inmunosupresoras.<sup>1-6</sup>

La fenitoína, uno de los fármacos más comúnmente utilizado para el tratamiento de pacientes epilépticos debido a su bajo costo y familiaridad, dentro de este grupo de medicamentos es el más asociado al Agrandamiento Gingival Fármaco-inducido (AGFI) a pesar de no ser el único causante.<sup>7</sup>

La epilepsia, afecta al 1% de la población mundial y requiere del uso de fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes para lograr su control, dentro de estos, 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, a pesar de sus amplias interacciones y variabilidad interindividual. Los calcioantagonistas y la fenitoína se han relacionado con el AGFI como uno de sus efectos adversos, los cuales se incluyen dentro de las enfermedades farmacoinducidas en la cavidad oral como aquellas que afectan a la encía con hallazgos de hiperplasia.<sup>8</sup>

En 1939 se reportó el primer caso de hiperplasia gingival ocasionado por medicamentos, el cual fue asociado al uso de la fenitoína.<sup>3,5,9</sup>

Ramírez y colaboradores,<sup>10</sup> plantearon que el Agrandamiento Gingival (AG) podría aparecer independientemente a la presencia de placa bacteriana y cálculo, pero es evidente que se agrava en su presencia, lo cual está admitido y comprobado por numerosos autores, que plantean que el desarrollo del AG y su gravedad es consecuencia de un mecanismo multifactorial, donde además de los medicamentos participan factores dependientes del huésped y del medio bucal.

La hipertrofia en las encías ocurre en el 10-40 % de los pacientes epilépticos adultos tratados con fenitoína y también existe una alta incidencia en los niños, comienza a los tres meses del inicio del tratamiento y desaparece a los seis meses de su suspensión, puede reducirse con una buena higiene dental y, en algunos casos, con una gingivectomía.<sup>3</sup>

Esta hiperplasia gingival se registra con una frecuencia que varía de 3% a 84,5% con mayor frecuencia en pacientes jóvenes.<sup>5</sup>

Según diferentes estudios citados por Ramírez y colaboradores,<sup>10</sup> la prevalencia del AG para este fármaco varía del 25 al 88 %, con una media del 20 al 30 %, donde predominan los valores de gravedad leve y moderado.<sup>10-12</sup>

En la literatura actual se discrepa sobre la influencia de la edad, el sexo y la dosis en su aparición, pero existe consenso en que son los sectores anteriores de ambos maxilares los sitios. Este puede aparecer desde los primeros meses de iniciada la ingestión del fármaco, su primer signo clínico es el crecimiento de las papilas interdentes en sentido vestíbulo-lingual, ápico-coronal (con una forma lobulada), o ambos.<sup>10</sup>

En Cuba la hiperplasia gingival se clasifica como parte de los procesos no inflamatorios, proliferativos o pseudoneoplásicos generalizados. En la clasificación del Taller Internacional de Periodoncia (Workshop international 1999), se incluye a este tipo de enfermedad como Agrandamientos Gingivales inducidos por drogas.<sup>6</sup>

### **Presentación del caso**

El objetivo de este reporte es la descripción de un caso clínico de agrandamiento gingival inducido por Fenitoína y asociado a placa bacteriana, el tratamiento y la prevención de la recidiva de este mediante la motivación y control de placa bacteriana. Considerándose de interés para la comunidad odontológica por la forma peculiar de presentación.

Adolescente de 15 años, de sexo femenino, que acude a consulta odontológica con antecedentes de tumor cerebral que se controla con tratamiento farmacológico a base de Fenitoína y se remite al segundo nivel de atención en Periodoncia. La paciente acudió a consulta odontológica en Periodoncia en junio del 2019, por presentar las encías inflamadas los 6 meses previos a la consulta.

La paciente refiere sangramiento al cepillado en el sector inferior y no había recibido tratamiento periodontal al efecto, además de referir rechinar los dientes, por lo que se decide su ingreso en el servicio. Refirió el consumo de Fenitoína 3 veces al día, 4 tabletas por día, debido a un tumor cerebral. Al examen intraoral, se aprecia poco sarro supragingival y mesioclusión de molares, atascamiento alimentario, dolor y agrandamiento gingival de aspecto fibroedematoso.

La paciente fue informada acerca del estudio y participó voluntariamente en el mismo, fue notificada de los alcances del mismo y firmó el consentimiento informado donde autorizó la reproducción y publicación de fotografías.

Con el paciente se llevó a cabo el siguiente protocolo de intervención: primero se realizó historia de la enfermedad actual, analizando los antecedentes familiares y personales, además de un minucioso examen clínico extraoral e intraoral.

Para el tratamiento en primera instancia se enseñó al paciente medidas de educación en higiene oral y técnicas de cepillado durante cuatro sesiones de fase higiénica periodontal. Sin embargo, no se evidenció disminución del volumen de la encía marginal, por lo cual se estableció el agrandamiento gingival como primer diagnóstico presuntivo.

En la primera consulta se indicó vitamina C, antihistamínicos y ácido fólico. Posterior a esto, se procedió a realizar los exámenes complementarios en el preoperatorio una gingivoplastia en la zona del agrandamiento gingival (de 33-43) para obtener una mejor estética y funcionalidad. El tratamiento para esto se inició con aplicación de anestesia local en el maxilar inferior, el procedimiento produjo ligero sangrado gingival, sin complicaciones. (Anexos 1, 2, 3)

Posteriormente se evoluciona y se evidencia una complicación producto del bruxismo, movilidad dentaria de grado I en 41, con pérdida ósea angulada a nivel distal, mediante apreciación radiográfica. Esta complicación evoluciona favorablemente después de la cirugía.

En febrero del 2020 (8 meses después), se aprecia una notable mejoría del estado periodontal, con suspensión del tratamiento con Fenitoína en enero (1 mes antes).

(Anexos 4, 5)

## **Discusión del caso**

Clínicamente, la hiperplasia gingival medicamentosa se caracteriza por presentar un "tejido fuerte" que puede limitarse a una zona o involucrar varias regiones, características que lo distingue de la inflamación aguda.<sup>3</sup>

En el estudio de Rivarola, los autores observaron que la lesión se caracteriza por un incremento indoloro del volumen de los márgenes gingivales; vestibular, lingual y de las papilas interdentes. A medida que la lesión avanza, los aumentos de volumen marginal y papilar se unen dejando un surco o depresión entre ambas, que luego se borra y el agrandamiento llega finalmente a cubrir total o parcialmente las coronas

dentarias, pudiendo interferir con el habla y la masticación. Al presentarse en el sector anterior condiciona igualmente, problemas estéticos y de salud preocupantes para el paciente.<sup>1,3</sup>

Histológicamente, se puede encontrar un aumento excesivo de matriz extracelular, especialmente colágeno y glicosaminoglicanos, acompañado de un incremento en el número de fibroblastos y presencia de acantosis de la capa epitelial de la encía.<sup>1</sup>

El mecanismo por el que la droga provoca la alteración aún no está claro.<sup>1,5</sup> No obstante el crecimiento excesivo del tejido se relaciona con el hecho de que el fármaco aumenta la actividad de los factores de crecimiento derivados de plaquetas, que estimulan la síntesis de colágeno por las células del tejido conjuntivo, aumentando el proceso de fibrinogénesis.<sup>2,3</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.<sup>6</sup> Muchos autores concluyen que la fenitoína aumenta los niveles de interleucina-1, aumenta el número y la actividad de los fibroblastos, inhibe el catabolismo del colágeno y subsecuentemente se observa un incremento de la sustancia fundamental intersticial.<sup>5</sup>

Según la opinión de los autores, se considera importante lo señalado sobre la influencia del fármaco sobre una población de fibroblastos que genéticamente estén predispuestos en su fenotipo a provocar un aumento de la formación de fibras colágenas y en la secreción de proteoglicanos, así como la importancia de la hipersensibilidad individual al fármaco, que particulariza la respuesta de cada paciente.

Las distintas revisiones de la literatura sugieren que el AGFI aparece posterior a 1-3 meses de consumo del medicamento, manifestándose como un abultamiento local o generalizado del tejido gingival con mayor tendencia a presentarse en las caras anteriores y en las superficies vestibulares.<sup>1,6</sup>

Este tipo de hiperplasia gingival está estrechamente relacionada con la acumulación de biofilm dental, así como con la duración del tratamiento farmacológico, la susceptibilidad individual, la predisposición genética y los factores hormonales.<sup>3,8</sup>

La presencia de factores irritativos de acción local tiene una función coadyuvante más que causal.<sup>5</sup>

Ante un paciente con estas características, se requiere un diagnóstico interdisciplinario para establecer el tratamiento adecuado, dar un seguimiento periódico basado en el examen completo de la cavidad bucal, reforzar las medidas de control de la placa bacteriana y concebir un nuevo tratamiento quirúrgico en caso de recidivas.<sup>2</sup>

Es de importancia resaltar el papel vital que juega el odontólogo con respecto a la presentación del agrandamiento gingival de estos pacientes, puesto que, aunque esta sea una lesión altamente fibrótica también va acompañada de proceso inflamatorio por lo cual un tratamiento periodontal no quirúrgico adecuado y pertinente podría disminuir considerablemente esta lesión.<sup>7,13</sup>

Además, se requiere un trabajo multidisciplinario para evaluar la viabilidad de cambiar o disminuir el fármaco que ingiere el paciente, ya que está confirmado que en cuanto se deje de ingerir estos medicamentos, el agrandamiento gingival también cede e incluso puede desaparecer.<sup>13</sup>

El abordaje inicial para AGFI consiste en mejorar las estrategias de cepillado e higiene oral con el paciente, acompañado de un tratamiento periodontal no quirúrgico, ya que cuando estos son realizados de forma adecuada y oportuna logran disminuir considerablemente la extensión de la lesión. Si después de haber realizado una correcta fase higiénica periodontal mediante raspado y alisado radicular, profilaxis, técnicas de cepillado y de higiene oral se observa persistencia del AG, se debe recurrir a técnicas quirúrgicas periodontales como gingivectomía y gingivoplastia.<sup>7,13</sup>

Cabe destacar que la resolución del AG mediante higiene periodontal se empieza a percibir dos o tres meses después de iniciado el procedimiento,<sup>13</sup> por esto es importante una adecuada explicación y comunicación, puesto que existen pacientes que por el aspecto antiestético que este trae consigo, prefieren recurrir al tratamiento quirúrgico como primera instancia, debido a que es una medida rápida y eficaz; sin embargo, se hace necesario explicar las ventajas que se obtienen al aplicar adecuadas técnicas de higiene oral y los resultados de éstos, para así posponer los procedimientos invasivos como último recurso y evitar las complicaciones relacionadas, tales como sangrado, retraso en la cicatrización y riesgo de infección.<sup>1</sup>

Asimismo, Galarza *et al.*<sup>3</sup> estudiaron que su manifestación y gravedad, no se relaciona necesariamente con la dosis del fármaco, con la concentración en suero o saliva, ni con la duración del tratamiento farmacológico, pero si existe una relación directa entre el índice de higiene oral y el grado de hiperplasia gingival, pues un déficit de higiene oral, origina un proceso inflamatorio secundario que agrava la misma.

Se reportó un caso de un paciente masculino de 22 años de edad, bajo tratamiento con Fenitoína, que al examen clínico presentó aumento del volumen gingival de forma generalizada, en maxilar superior e inferior, predominante en sector anterior, produciendo ardor y sangrado durante el cepillado y la ingestión de alimentos; cuyo plan de tratamiento consistió en fase higiénica, instrucción y motivación en higiene oral a la madre, así como gingivectomía y gingivoplastia en ambos maxilares. Al mes y medio se realizó una nueva exploración donde se observó mejoría por parte del mismo.<sup>3</sup>

Otro caso reportado corresponde a un paciente masculino de 30 años de edad con periodontitis crónica quien fue tratado con Fenitoína y presentó sobre crecimiento gingival. El examen clínico mostró inflamación en tejidos gingivales, la presencia de la placa bacteriana y cálculo en las superficies dentarias. Estas alteraciones fueron asociadas directamente con el consumo de Fenitoína, ya que, no existían otros factores de riesgos identificados. El tratamiento consistió en la instrucción meticulosa de higiene oral, la instrumentación de la superficie radicular, la profilaxis y enjuagues diarios con Clorhexidina. Después de esta etapa, se realizó cirugía periodontal y la evaluación histopatológica, no hubo recurrencia.<sup>3</sup> Este es un caso muy parecido al presentado.

Según la opinión de los autores, se reconoce la importancia de los diferentes factores de riesgo asociados al AGFI, entre los que se destacan: la higiene deficiente con el consecuente acumulo de biofilm microbiano, la inflamación precedente de los tejidos periodontales, la asociación de fármacos, las diversas expresiones de susceptibilidad individual y predisposición genética; se recomienda el control y seguimiento sistemático de estos pacientes desde una perspectiva multidisciplinaria.

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 gingiva 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>14, 15</sup> En el presente caso, se presentó la complicación de una periodontitis a nivel del 41 producto del bruxismo presente en la paciente, comprobado y mejorado de forma posterior a la cirugía.

## **Conclusiones**

La hiperplasia gingival asociada a fármacos es un efecto secundario frecuente del tratamiento con Fenitoína. Aunque su causa es desconocida, se supone que se debe a los metabolitos de dicho fármaco, causantes de una respuesta fibrótica de la gingiva.

Esta es una condición observada en clínica, que se presenta secundario a medicamentos de uso rutinario por el personal médico; siendo de vital importancia realizar un diagnóstico y tratamiento multidisciplinario entre el equipo médico y odontológico para llevar a cabo las intervenciones más adecuadas para cada paciente de forma individual.

Cabe resaltar la importancia de los buenos hábitos de higiene oral y la asistencia a citas periódicas con el odontólogo para evitar la acumulación de la biopelícula, que puede agravar este proceso, evaluándose además la viabilidad de cambiar o disminuir en lo posible la dosis del fármaco asociado para evitar recidivas o complicaciones. La prevención basada en administrar bajas dosis de estos fármacos, emplear alternativas medicamentosas y hacer un control estricto de la placa bacteriana, consiguen sólo éxitos parciales en la regresión de la hiperplasia.

## **Bibliografía**

1. Manzur Villalobos I, Díaz Rengifo IA, Manzur Villalobos D, Díaz Caballero AJ. Drug-induced gingival enlargement: Series of cases. Univ. Salud [internet]. 2018 [citado 10 Ene 2020]; 20(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.182001.113>
2. Peña Sisto M, Clavería Clark RA. Corrección quirúrgica en una adolescente con hiperplasia gingival hereditaria. MEDISAN [internet]. 2018 [citado 8 Ene 2020]; 2(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_serial&pid=1029-3019&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_serial&pid=1029-3019&lng=es&nrm=iso)

3. Morales A, Hallal Y, Quintero F, Rondón I. Epilepsia y sus implicaciones en el campo odontológico: artículo de revisión. *Acta Bioclínica*. 2014; 4(10): 2-26.
4. Zerón GV. JA, Sautto TM. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura. *Rev Mex Periodontol* [internet]. 2016 [citado 8 Ene 2020]; VII (1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp161e.pdf>
5. García Reguera O, Corrales Álvarez M, Padrón Alonso M, González Díaz ME. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal no inflamatoria. En: Colectivo de autores. *Compendio de Periodoncia*. 2da ed. La Habana: Ecimed; 2017. p. 274-81.
6. Morales Aguiar DR, González Díaz ME, Rangel Peña L. Agrandamiento gingival generalizado en un paciente con trasplante renal. *Rev Cubana Med Gen Integr* [internet]. 2018 [citado 10 Ene 2020]; 35(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_serial&pid=0864-2125&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_serial&pid=0864-2125&lng=es&nrm=iso)
7. Gurgel BCdV, Morais CRBd, Rocha-Neto PCd, Dantas EM, Pinto LP, Costa AdLL. Phenytoin-Induced Gingival Overgrowth Management with Periodontal Treatment. *Brazilian dental journal*. 2015;26(1):39-43.
8. Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(8):1269-79.
9. Rovira CJ, Orozco Páez J, Díaz Caballero A. Tratamiento de agrandamiento gingival inducido por fenitoína asociado a placa bacteriana. *Duazary*. 2011; 8(2): 226-231.
10. Ramírez Rámiz A, Brunet Llobet LI, Lahor Soler E, Miranda Rius J. On the Cellular and Molecular Mechanisms of Drug-Induced Gingival Overgrowth. *Open Dent J* [internet]. 2017 [citado 23 Ene 2020];11(4):[aprox. 5 p.] [aprox. 16 p.]. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/publication/318892690> On the Cellular and Molecular Mechanisms of Drug-Induced Gingival Overgrowth

11. Campolo González A, Núñez Castañeda L, Romero Romano P, Rodríguez Schneider A, Fernández Toro MA, Donoso Hofer F. Agrandamiento gingival por ciclosporina: reporte de un caso. Rev Clín Periodoncia Implantol Rehabil Oral [internet]. 1 dic. 2016 [citado 6 Feb 2020];9(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S071853911500052X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS071853911500052X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
12. Braga Mendes TE, Barreto Cerqueira L, Fonsêca Azoubel MC. Aumento gengival influenciado por drogas. Uma revisão de literatura. Rev Bahiana Odontol [internet]. 2014 [citado 8 Feb 2020];5(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/odontologia/article/download/300/264>
13. Mathur S, Khatri RK, Mathur R, Srivastava R, Nag B. Drug Induced Gingival Overgrowth: A Rare Case Report. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2015;9(1):ZD31-ZD33.
14. Chale Yaringaño AR. Tratamiento del agrandamiento gingival por reacción medicamentosa [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.
15. Álvarez Mirabal Y, Martínez Carbonell LO. Hiperplasia gingival inducida por amlodipino en paciente con periodontitis crónica. Presentación de un caso. Mediciego [Internet]. 2017 [citado 10 Feb 2020]; 23(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/689/1081>

## **Anexos**

**Anexo 1.** Preoperatorio en julio del 2018



**Anexo 2.** Postoperatorio en septiembre del 2018 (3 meses después)



**Anexo 3.** Postoperatorio en enero del 2019 (7 meses después)



**Anexo 4.** Apariencia estética después del tratamiento en enero del 2019



**Anexo 5.** Un mes después de la suspensión de la Fenitoína en febrero del 2020.



