

HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR CICLOSPORINA-A: ESTUDIO CLINICO SOBRE 32 TRASPLANTADOS RENALES TRATADOS CON CsA-A

F Medina Leyva* R. Huertas Fernández** A.C. Gallardo Lara** M. García Pérez**

* Universidad de Granada. ** Hospital Universitario de Granada

INTRODUCCION

En 1969-1970, en el Departamento de Microbiología de Sandoz, S. A., se aislaron dos nuevas cepas de hongos imperfectos a partir de muestras de tierra procedentes del Fiordo Hardanger (Noruega). Ambos hongos sintetizaban ciclosporina, pero solamente una cepa, el *Tolypocladium Inflatum* Gams, es apropiada para la producción a gran escala por fermentación (1).

Con la Ciclosporina comienza la fase de la inmunofarmacología, caracterizada por la inmunorregulación selectiva mediante el empleo de sustancias o métodos capaces de actuar sobre determinados subgrupos de células e inmunocomponentes que por su acción sobre las células T, actúa como un potente inhibidor de la inmunidad celular y en menor grado de la formación de anticuerpos, por lo que en las enfermedades autoinmunes este fármaco es especialmente útil por su condición de inmunomodulador (2, 3).

A diferencia de los citostáticos, la Ciclosporina no deprime la hematopoyesis y no afecta a las funciones de los fagocitos, y así los pacientes están menos expuestos a las infecciones que aquellos que reciben otros fármacos inmunosupresores (2, 3, 4).

Las reacciones adversas tras la terapia con Ciclosporina son multisistémicas y comprenden entre otras lesiones de los ámbitos: renal, vascular, hepático, nervioso, cardíaco, respiratorio, cutáneo y oral; destacando en este último aspecto la aparición de hiperplasia gingival, iniciándose generalmente en la papila interdental y con mayor frecuencia en el segmento anterior de la arcada dentaria como un agrandamiento gingival lobulado y móvil, de aspecto eritemoedematoso y con tendencia a la hemorragia espontánea, con un aspecto clínico similar al descrito tras el tratamiento con otras drogas como son la difenhidantoina y el nifedipino (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8).

El mecanismo de acción por el cual la Ciclosporina produce este tipo de agrandamiento es aún desconocido, especulándose sobre la posibilidad de que dicha alteración se produzca como consecuencia de la mayor sensibilidad al fármaco de los tejidos gingivales (9, 10). En este sentido se ha descrito una mayor severidad de las lesiones gingivales unida a la presencia de placa bacteriana, cálculos (sarro), restauraciones defectuosas (empastes) y respiración bucal (3, 5, 11) así como en relación con una mala higiene oral (7, 9).

Estas observaciones sugieren que los agrandamientos gingivales inducidos por Ciclosporina-A podrían estar relacionados con una reducción del sistema inmune en presencia de agentes bacterianos e infecciones repetidas.

En el presente estudio tratamos de valorar la incidencia de hiperplasia gingival en un grupo de pacientes con trasplante renal funcionando así como su relación con el sexo, edad, grado de higiene oral, dosis de ciclosporina y tiempo post-trasplante.

MATERIAL Y METODOS

En este trabajo se estudian 32 pacientes procedentes del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Granada, Ciudad Sanitaria «Virgen de las Nieves» de Granada y Ciudad Sanitaria «Carlos Haya» de Málaga, que han sido revisados y están siendo tratados en la Sección de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada.

La edad de estos pacientes oscila entre los 15 y 62 años, siendo 18 de ellos varones y 14 mujeres, estando todos ellos trasplantados de riñón y tomando Ciclosporina-A a dosis que oscilan entre 0 (dos de estos pacientes habían dejado de tomar el fármaco en los últimos tres meses) y 340 mgrs/día.

A los pacientes seleccionados para el estudio, se les informó del mismo y todos dieron su consentimiento previo para la realización de la investigación. A todos se les realizó una Historia Clínica en donde se recogieron los siguientes datos:

- Fecha de trasplante.
- Centro de seguimiento,
- Nefrólogo responsable.
- Tratamiento/s inmunosupresor/es administrados, con fecha de inicio, finalización (si procede) y dosis día tomada.
- Otros fármacos que toma, con fecha de inicio, finalización (si procede) y dosis día tomada.

En cuanto al estudio estomatológico efectuamos una exploración clínica extra e intraoral, estableciendo la presencia o no de agrandamiento gingival así como los índices de Placa de Quigley y Hein (13) y de Hemorragia del Surco (S.B.I.) de Mühiemann y Son (14).

Se ha realizado un tratamiento estadístico de los datos a través del paquete estadístico Sigma 2 (Horus Hardware, S. A.), definiendo las variables cualitativas: Sexo y Presencia o no de agrandamiento gingival y las cuantitativas: Edad, Tiempo Post-trasplante, Dosis/Día e Índices Gingival y de Placa.

Una vez definidas las variables se han sometido los datos a un estudio descriptivo e inferencial, analizando para las variables cualitativas las frecuencias absoluta y relativa, y para las cuantitativas la media, desviación típica, valores máximos y mínimos y frecuencias absolutas una vez agrupados los datos por intervalos. En el estudio inferencial hemos aplicado los Test no paramétricos (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis) (15, 16) así como el Análisis de la Varianza para un factor entre las variables: Sexo, Edad, Dosis Ciclosporina-A, Tiempo post-trasplante, Índice Gingival e Índice de Placa con la aparición o no de Hiperplasia Gingival. Asimismo se ha aplicado el **Test del Chi 2** para asociación de los caracteres cualitativos Sexo y Agrandamiento. También se ha aplicado un contraste de hipótesis (Anova 1) entre las variables Sexo e Índice Gingival y Sexo e Índice de Placa. Por último, se ha efectuado el Coeficiente de Correlación entre las variables Índice Gingival e Índice de Placa.

RESULTADOS

El análisis y estudio de los pacientes que hemos seleccionado para la presente comunicación nos aportan los siguientes resultados:

Tras la aplicación del Test del Chi 2 para asociación de caracteres cualitativos hemos podido constatar que la aparición de agrandamiento gingival no guarda una relación directa con el sexo de los pacientes, no siendo significativa esta relación ($P=0,10233$). De igual forma tampoco hemos obtenido una relación directa tras aplicar el Test Anova 1 entre la edad de los pacientes y el desarrollo del agrandamiento gingival. Por el contrario, en nuestros datos sí hemos encontrado una relación directa entre el tiempo post-trasplante y la frecuencia de hiperplasia gingival. Así aplicando el Test de Mann-Whitney obtenemos una $p < 0,001$, lo que nos confirma que el riesgo de desarrollar hiperplasia gingival aumenta con el paso de los años (Gráfica 1). De igual forma encontramos cierta relación entre la dosis/día y el desarrollo de la hiperplasia gingival encontrando una $p < 0,05$, por lo que tomamos dicho resultado con cautela (Gráfica 2).

De la muestra estudiada se puede deducir que existe una relación entre el índice gingival y el desarrollo del agrandamiento gingival, en el sentido de que a mayor inflamación más probabilidad de que aparezca agrandamiento gingival, habiendo obtenido una $p < 0,01$.

También hemos encontrado relación entre el índice de placa y la aparición de agrandamiento gingival ($p < 0,01$), y así comprobamos que a mayor índice de placa, más probabilidad de desarrollar dicho efecto adverso (Gráfica 3).

Tras la aplicación del coeficiente de correlación lineal, obtenemos que sí hay una dependencia entre el índice de placa y el índice gingival (índice de correlación = 0,6634), de tal forma, que cuando aumenta el índice de placa, aumenta el índice gingival, con lo cual vemos que hay una relación entre el grado de inflamación y la cantidad de placa bacteriana presente en nuestros pacientes.

DISCUSION

El agrandamiento gingival es el efecto estomatológico periodontal adverso más frecuente tras la terapia con Ciclosporina-A.

Su incidencia es variable según la fuente de información, oscilando entre el 3,49% (datos publicados por Laboratorios Sandoz) (1) y el 70% (9, 17) en nuestra serie ha aparecido en el 68,75% de los casos (22 pacientes).

Según Daley (5) aparece con mayor frecuencia en niños, hecho éste que no hemos podido constatar nosotros, puesto que el grupo de pacientes trasplantados objeto del estudio son adultos, al ser éstos los únicos que son seguidos por los tres Servicios de Nefrología que han facilitado la recogida de datos y no estar autorizado ninguno de ellos para el trasplante renal infantil. No obstante, en nuestra muestra, cuyas edades oscilan entre los 15 y los 62 años, no hay ninguna diferencia significativa que aboque en favor de que en determinadas edades se es más susceptible al desarrollo de Agrandamiento Gingival.

En cuanto al estudio de la repercusión de la Dosis de Ciclosporina-A, nosotros inicialmente hemos desechado el parámetro de niveles séricos de Ciclosporina-A en base a estudios previos como los realizados por Cardesl (1989) (18), en los cuales se pone de manifiesto que una concentración sérica de Ciclosporina-A es necesaria para que este efecto se desarrolle pero no conecta con la gravedad del agrandamiento; por tanto, nosotros hemos usado en el estudio sólo los parámetros de dosis/día y dosis acumulada. En este sentido la dosis/día se ha revelado como una variable a valorar con cautela puesto que nos ha dado una significación en el límite ($p < 0,05$), sin embargo, el tiempo post-trasplante, que en definitiva no es otra cosa que el tiempo que lleva tomando Ciclosporina-A y homologable a la dosis acumulada, sí se ha presentado como significativo, por lo que pensamos que dicho parámetro sí es válido en la predicción y tiene gran importancia para plantearnos medidas preventivas y afirmar que el agrandamiento gingival inducido por Ciclosporina-A se comporta como dosis dependiente. Dadas las características de los pacientes del estudio, a los que no se les puede disminuir o retirar el fármaco (solo dos casos muy recientemente habían dejado la droga) no nos ha permitido constatar el efecto reversible del agrandamiento con la reducción o supresión de la Ciclosporina-A como afirman Daley y Wosocki (1984) (5), Daley y cols. (1986) (11), Cardesl (1989) (18), Rodríguez y Baena (1990) (19) y Daly (1992) (20).

Unos aspectos importantes en relación con el manejo del paciente en tratamiento con Ciclosporina-A y sus posibles efectos secundarios son las interacciones con otros fármacos (2, 21) y así fármacos como los aminoglucósidos, andrógenos, cimetidina, contraceptivos orales, diltiazem, eritromisina, ketocanazol, metilprednisolona y ranitidina incrementan los niveles séricos de Ciclosporina-A y aumentan la nefrotoxicidad, y otros como la fenitoína, isoniacida, rifampicina y trimetropin los disminuyen (22).

En cuanto al nivel de placa bacteriana y el papel que juega en la aparición del Agrandamiento Gingival, es evidente que está más aumentado en el grupo que sí lo desarrolló y por tanto, parece ser un factor favorecedor en su aparición (6, 19, 23, 24, 25, 26), lo que está aún por aclarar es exactamente su influencia y mecanismo etiopatogénico, pues aunque sea necesaria como factor predisponente (23), no es suficiente para explicar el desarrollo de la respuesta gingival en pacientes que reciben Cs-A, puesto que algunos pacientes del grupo Sin Agrandamiento tienen un alto grado de placa bacteriana y gingivitis. McGaw (1987) (23) plantea que la placa bacteriana puede actuar a modo de reservorio local de Ciclosporina-A y jugar un papel análogo al que Steinberg (1980) (27) presupone que juega la fenitoína en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por esta droga y según la cual, la fenitoína fue detectada en saliva, placa dental y muestras gingivales de pacientes con agrandamientos gingivales inducido por fenitoína (27); asimismo, usando un modelo animal, demostró la penetración de fenitoína del surco gingival a los tejidos gingivales (27). Por otro lado Conard (1974) (28) mostró que la severidad del agrandamiento gingival se correlacionaba con los niveles de fenitoína gingivales.

Por tanto, estamos de acuerdo con McGaw (23), King (26) y Seymour y Smith (29) en la variedad de la respuesta clínica y el esclarecimiento del papel que juega la placa bacteriana, tendrá que esperar a estudios longitudinales apropiadamente controlados y ser analizada a través de estudios de laboratorio, de variaciones individuales en el metabolismo de la Ciclosporina-A, o de variaciones en la respuesta de las subpoblaciones de fibroblastos gingivales a la Ciclosporina-A y/o sus metabolitos.

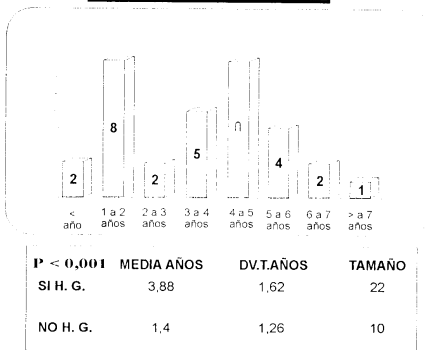
Un último aspecto que queda por valorar, son las actuaciones que se pueden desarrollar para prevenir la aparición del agrandamiento gingival, numerosos autores (6, 19, 23, 29) coinciden en el importante papel que juega la Higiene Oral en la citada prevención y algunos (6, 19, 30, 31) aportan una serie de protocolos a seguir. Nosotros entendemos que teniendo en

cuenta el porcentaje de trasplantados que lo han desarrollado y el notable incremento en el uso de la Ciclosporina-A que se está haciendo, sería conveniente plantearse actuaciones en este sentido e incorporarlas al menos a los protocolos pre y post-trasplante, de modo que todo paciente que esté en lista de espera o haya sido ya trasplantado lo reciba; de este modo, entendemos que el propuesto por Rodríguez y Baena (19) es simple, válido, fácil de aplicar y el personal de enfermería de las unidades de diálisis y trasplante puede jugar un papel importantísimo como agente de transmisión de conocimientos y como agente sensibilizante de los pacientes ante esta problemática.

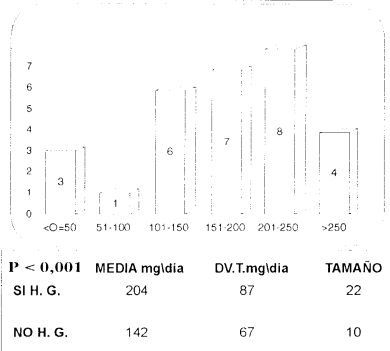
BIBLIOGRAFIA

1. Sandoz Laboratorios: Sandirminane (Cyclosporin). Basel Switzerland Sandoz Ltd., 1983,
2. Brittons, S., Palacios, R: Cyclosporin, A.: Usefulness, risks and mechanisms of action *Inmunol. Rev* 65 5-22, 1982.
3. Seymour, R.A., Jacobs, D.J.: Cyclosporin and the gingival tissues. *J. Clin Periodontol.*, 19 1-11, 1992
4. Borel, JF, Fenier, C.; Gubier, H.V, y cols.: Biological effects of cyclosporin-A A new antilymphocytic agent. *Agents Actions*, 6. 468-475, 1976.
5. Daley, TD.; Wysocki, G.P: Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontist. *J. Periodontol.*, 55: 708-712, 1984~
6. Daley, T.D. Wysocki, G.P: Gingival hyperplasia in diabetic children receiving cyclosporine treatment: a clinical pathologic study. (Abstract). Boston, Am. Acad. Oral Pathol., 1984
7. Rostock, M.J.: Fry, H.R., Turner, J.F.: Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. *J. Periodontol.*, 57: 294-299, 1986.
8. Seymour, R.A.; Heasman, P.A.: Drugs and the periodontium. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 1-2, 1988
9. Wysocki G.P; Gretzinger, H.A. 'Laupacis, A. et al.: Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin A therapy. *Oral Surg.*, 55: 274-278, 1983.
- 10~ González-Jaramy, M.; Fernández-Segura, F., Moreu, G. I Campos, A.: Gingival epithelial overgrowth in renal transplant. *Electron Microscop.*, 336-337, 1990,
11. Daley, F.D., Wysocki, G.P; Day, C.: Clinical and pharmacological correlations in cyclosporin induces gingival hyperplasia. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol* , 62: 417-421, 1986.
12. Bartold, PM. Cyclosporin and gingival overgrowth *J. Oral Pathol.*, 16: 463-468, 1987.
13. Quigley, G., Hein, J.: Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing., *J Am Dent Assoc.*, 65 26, 1962.
14. Mohlemann, H.R.; Son, S.: Gingival sulcus bleeding leading symptom in initial gingivitis . *Helv. Odontol. Acta* , 15: 107, 1971.
15. Martín, A., Luna, J.D.: Bioestadística para las ciencias de la salud. Ediciones Norma, Madrid. pp 420-422, 1989.
16. Martín, A. , Luna, J.D.: Bioestadística para las ciencias de la salud. Ediciones Norma. Madrid., pp 256, 1989~
17. Slavin, J., Taylor, J.: Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia. *Lancet*, 56: 139, 1987.
18. Cardesi, E., Turco, G.; Sacco, M., R.E., G.; Aspetti ispatologici di la hiperplasia gengivale da ciclosporina. *Minerva Stomatologica*, 38: 709-712, 1989.
19. Rodríguez y Baena, R., Rizzo, S., Piacentini, C., Mirco, M., Buyrai, L.: Hipertrófia gengivale da ciclosporina-A in pazienti cardiotrasplantati. *Minerva Stomatologica*, 39: 361-365, 1990~
20. Daly, C.G.; Resolution of cyclosporin-A (CsA) induced enlargement following reduction in CsA dosage *J. Clin. Periodontol.*, 19, 143-145, 1992.
21. Interacciones de la Ciclosporina. Panorama actual del medicamento, 11: 265-266, 1987.
22. Roure Nuez, C.; Barroso Perez, C.: Interacciones de la ciclosporina: Revisión actualizada. *Farmacia Clínica*, 5 227-236, 1988.
23. McGaw, T.; Lam, S.; Coates, J.: Cyclosporin-induced gingival overgrowth: Correlation With dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva, *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.*, 64: 293-297, 1987
24. Thomanson, J.M., Seymour, R.A.; Rice, N.: The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 20 37-40, 1993~
25. González-Jaranat, M., Mesa, F: Hiperplasia gingival inducida por ciclosporina. *Rev. Eur Odontostomat* , 3 265-270, 1991.
26. King, J.N., Fullinaw, R., Higgins, T.J.; Walker, R.G., Francis, D.M.A, & Wiesenteld, D.: Gingival Hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J. Clin. Periodontol.*, 20 286-294, 1993,
27. Steinberg, A.: Phenytoin penetration through sulcular tissues and its possible relationship to phenytoin-induced gingival overgrowth. In: Hassell, T.M. Johnston, M.C., Dudley, K.H., eds. Phenytoin-induced teratology and gingival pathology. New York. Raven Press, 179-187, 1980.
28. Conard, G.J.; Jeffay, H., Boshes, L., Steinberg, A.D.: Levels of 5,5-diphenylhydantoin and its major metabolite in human serum, saliva and hyperplastic gingiva. *J. Dent. Res.*, 51 1323-1329, 1974~
29. Seymour, R.A., Smiyh, D.G.: The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J. Clin. Periodontol.*, 18: 107-110, 1991.
30. Svirsky, J.A.; Saravia, M.E.: Dental management of patients after liver transplantation. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.*, 67: 541-546, 1989.
31. Boraz, R.A.: A dental protocol for the pediatric cardiac transplant patient. *J. Dent. Child* , 382-385, 1986.

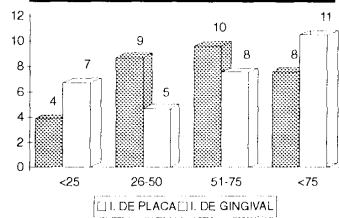
GRAFICA 1 **TIEMPO POST-TRASPLANTE**



GRAFICA 2 **DOSIS DE CICLOSPORINA \DIA**



GRAFICA 3 **Nº DE CASOS Y % DE I.P E I.G.**



	MEDIA		D.V.T.		TAMAÑO	
	I. P.	I. G.	I. P.	I. G.	I. P.	I. G.
SI H. G.	66,57 %	72,71 %	25,53 %	25,36 %	21	21
NO H. G.	41,40 %	35,40 %	16,57 %	29,73 %	10	10