



COLEGIO ODONTOLÓGICO
COLOMBIANO

No. Acceso

sig. Top. M. 102 1987

Compra ☐ Canje ☐ Donación ☐

Editorial

Solicitado por

Fecha

Precio

0109

M
102
1987

T.O.
102

Colegio Odontológico Colombiano

5-10-11-14

Hiperplasia Gingival por Fenitoína

Patricia Bautista Garcia

Bogotá, Colombia, Noviembre 27 de 1987

Colegio Odontológico Colombiano

Bogotá - Colombia

Hiperplasia Gingival por Fenitoína

Patricia Bautista Garcia

Monografía presentada en cumplimiento parcial de los requisitos
exigidos para optar al título de Odontólogo

Noviembre 27 de 1987

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

DIRECTIVAS

RECTOR: Dr Jorge Arango Tamayo

DECANO: Dra Marisol Arango de Lobo

VICEDECANO: Dr Jairo Forero Forero

SECRETARIO ACADEMICO: Dr Luis Felipe Falla

DIRECTOR DE MONOGRAFIA: Dr Alfredo Garcia

COORDINADOR DE CURSO: Dr Roberto Arciniegas Gomez

Bogotá, Noviembre 27 de 1987

Doctores

Colegio Odontológico Colombiano

Facultad de Odontología

Ciudad

Estimados Doctores:

En cumplimiento de los requisitos establecidos por la Facultad de Odontología, la alumna Patricia Bautista elaboró bajo mi dirección y asesoría la monografía titulada "Hiperplasia Gingival por Fenitoína".

Después de leerlo y analizarlo se puede dar testimonio que este trabajo fué elaborado con mi aprobación y con criterio de trabajo de investigación.

Atte.



Dr. Alfredo García

Director de Monografía

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que colaborarán para la realización de esta monografía, en especial al Dr Alfredo Garcia que me brindo su apoyo en todo momento, dejando impresas en estas lineas parte de su conocimiento y práctica, la cual ha adquirido en su vida mediante mucha dedicación y entrega a su profesión.

DEDICATORIA

De manera muy especial quiero dedicar con todo mi amor este escrito que es parte de mi carrera y que me va a servir para toda la vida.

Se la dedico a mis padres, porque ellos han servido de apoyo moral y material, para poder terminar con exito mis estudios. A ellos mil gracias por todo lo que me han sabido brindar con cariño.

INDICE GENERAL

Introducción	1
I. Hiperplasia gingival por fenitoína, manejo Clínico	2
II. Efectos gingivales de la terapia anticonvulsionante con fenitoína en humanos	4
III. Factores de riesgo en el agrandamiento gingival asociado con fenitoína	5
IV. Flora microbiana y parametros clinicos en el agrandamiento gingival asociado con fenitoína	6
1. Manejo clinico	6
2. Efectos sobre el estado oral del tratamiento antiepiléptico con carbamazepina o fenitoína en niños y adolescentes	7
3. Resultados	7
V. Inducción enzimatica microsomal y agrandamiento gingival en pacientes que toman fenitoína	8
1. Resultados	8
VI. Erupción retardada de la dentición primaria asociada con agrandamiento gingival inducido por fenitoína. Reporte de un caso	9
VII. Composición salival, ingestión de fenitoína y agrandamiento gingival	10
VIII. La fenitoína induce teratología y patología gingival ...	11
IX. Efecto del metabolito de la fenitoína P-HPPH sobre la proliferación de los fibroblastos gingivales in vitro ..	12

1.	Efecto de la fenitoína sobre la actividad mitótica del tejido gingival y los fibroblastos cultivados	12
X.	Análisis de los posibles mecanismos que en el Dilantin inducen la fibrosis gingival	14
1.	Efecto de la fenitoína sobre cultivos de fibroblastos gingivales humanos	15
	Conclusión	20
	Anexo	21
	Bibliografía	22

INTRODUCCION

En esta monografía queremos hablar o exponer diferentes estudios que se han realizado con el fin de combatir con una de tantas patologías orales que afectan al hombre.

Me he querido referir al tema de Hiperplasia Gingival por Fenitoína que se observa en aquellas personas que sufren de convulsiones, veremos como se manifiesta, en que edades, como es su manejo clínico y su respectivo tratamiento.

Quiero a través de esta monografía dar información acerca de esta patología de manera muy concreta y sencilla para saber en cualquier momento como poder tratarla de manera adecuada.

Estos estudios enunciados sirven de ayuda a los pacientes que la padecen, proporcionándoles un mayor bienestar y a nosotros como odontólogos nos ayuda a manera de información científica y como actuar ante la presencia de esta patología.

I. HIPERPLASIA GINGIVAL POR FENITOINA, MANEJO CLINICO

Se evaluó el cepillado en 30 niños epilépticos con retardo mental, tratados con fenitoína.

El cepillado se hizo por 3 minutos con gluconato de clorhexidina al 1 1/2 sobre placa, y gingivitis e hiperplasia gingival. Se observó que disminuyó la placa y gingivitis pero la hiperplasia no se redujo significativamente.

Estos resultados confirman que con un programa preventivo de profilaxis frecuente y refuerzo de higiene oral fue efectivo porque disminuyó la hiperplasia gingival asociada con la fenitoína. A los 6 meses se observó en la región anterior un pequeño aumento no muy significativo.

Se hizo otro estudio en 19 niños retardados, se estudió la distribución, severidad y control de agrandamiento gingival inducido por la fenitoína. 18 de estos niños presentaron agrandamiento cuyo 47% era severo y principalmente en la región posterior.

El uso de Sn F₂ como agente antiplaca disminuye los niveles de placa y agrandamiento. El uso de cepillo electrico disminuyó la inflamación, los niveles de placa y crecimiento gingival.

La hiperplasia gingival se estudio en 13 niños con epilepsia

confinados a un hospital, se seleccionarán por tener hiperplasia, tener todos los dientes entre caninos, no tener anormalidades oclusales y ser cooperadores luego de gincivectomía, se vio recrecimiento gingival entre los dos laterales, uno de los cuales tuvo higiene oral asistida y otro no. Los dientes con higiene asistida, mostrarán menos placa, menos inflamación y menos fluido.

Se presenta una consulta entre odontólogo y el médico tratante de la epilepsia. La actitud renuente del neurólogo o del paciente para cambiar el programa anticonvulsionante.

Indicaciones realísticas para descontinuar la fenitoína se enumeran y se discuten, la alternativa de una droga nueva ácido valproico (Depaken) es comparada.

II. EFECTOS GINGIVALES DE LA TERAPIA ANTICONVULSIVANTE CON FENITOINA EN HUMANOS.

Se hizo análisis estereológico de los componentes del tejido conectivo de agrandamientos gingivales por fenitoína en niños.

La densidad de volumen de los diferentes componentes se calculó mediante conteo de puntos en secciones semidelgadas, de papilas interdetales en niños de 8 y 14 años. Esto muestra un aumento significativo en la matriz no colágena y la disminución de la matriz colágena de los especímenes con agrandamiento con fenitoína. Los resultados indican que la lesión producida por la fenitoína es un tejido conectivo con la composición conectiva alterada.

III. FACTORES DE RIESGO EN EL AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO CON FENITOINA

Se investigó el grado de agrandamiento gingival en 68 pacientes que recibían fenitoína en un hospital para personas con retraso mental.

La severidad del agrandamiento era mayor al aumentar la dosis, al aumentar la dosis por unidad de peso, cuando los niveles de fenitoína sérica eran altos y al disminuir la edad y peso de los pacientes. Nos se observó relación significativa entre los niveles séricos de folato y el grado de agrandamiento. La mala higiene favoreció la presencia del agrandamiento.



IV. FLORA MICROBIANA Y PARAMETROS CLINICOS EN EL AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO CON FENITOINA

Se estudió el efecto de la terapia con fenitoína sobre el índice periodontal, la microbiología de la placa y el agrandamiento gingival.

Se registro el índice de placa, cálculos y gingivitis, junto con la profundidad de bolsas en 89 sujetos divididos en cinco grupos, uno de control y cuatro grupos bajo terapia con fenitoína y diferente grado de agrandamiento gingival. Se hizo el recuento de los principales microorganismos presentes en la placa marginal de los pacientes.

Las proporciones de microorganismos en la región anterior y posterior no tenían relación con el grado de agrandamiento gingival. Tampoco se observaron diferentes cambios en la microbiología de la placa de los pacientes con agrandamiento más marcado en anteriores que en posteriores. Este estudio no sustentó la etiología de la placa específica para el agrandamiento gingival asociado con fenitoína.

1. MANEJO CLINICO

Este manejo lo debe hacer un periodoncista, se debe incluir el control del estado nutricional del paciente. Esto hace parte

integral del tratamiento.

2. EFECTOS SOBRE EL ESTADO ORAL DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO CON CARBAMAZEPINA O FENITOINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Se estudió la condición oral de 48 niños y adolescentes que durante periodos cortos ó largos habían recibido tratamiento antiepiléptico con Carbamazepina ó fenitoína.

Los individuos fueron diagnosticados como afectados por convulsiones generalizadas y fueron distribuidos en tres grupos experimentalmente de acuerdo a la droga seleccionada para el tratamiento.

- 1) Pacientes que tomaban Carbamazepina.
- 2) Pacientes que tomaban Fenitoína.
- 3) Pacientes que habían tomado Fenitoína, se escogieron sujetos epilépticos como control.

3. RESULTADOS

Los individuos tratados con Carbamazepina no presentaron efectos intraorales.

Los que más usaban fenitoína mostraron mayor profundidad de surcos, menos secreción salival y capacidad Buffer salival disminuida. La mayoría de sujetos mostró control de placa insatisfactorio. Desde el punto de vista Odontológico, la selección de Carbamazepina como droga de elección para el tratamiento de las afecciones mencionadas.

V. INDUCCION ENZIMATICA MICROSOMAL Y AGRANDAMIENTO GINGIVAL EN PACIENTES QUE TOMAN FENITOINA

Se examinaron sujetos que tomaban fenitoína y se observó agrandamiento gingival y grosor de la piel. El agrandamiento se relacionó con el ácido D- glutárico en la orina. El agrandamiento fue mayor en sujetos con espesor cútaneo mayor que en pacientes con piel de espesor normal.

1. RESULTADOS

La inducción de síntesis de enzimas microsomales en el ácido D- glutárico urinario, se relaciona con la ingestión de Fenitoína, lo mismo que el agrandamiento gingival.

VI. ERUPCION RETARDADA DE LA DENTICION PRIMARIA ASOCIADA CON
AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FENITOINA. REPORTE DE UN CASO

Se reportó agrandamiento gingival asociado con fenitoína que produjo erupción retardada de dentición primaria en un niño de 4 años, el cual había ingerido fenitoína los primeros meses de vida. Se llevó a cabo la excisión quirúrgica del exceso de tejido bajo anestesia general.

Se reforzó la higiene oral solicitando la colaboración de su madre. Los controles a 3 y 9 meses mostraron la continuación de la erupción activa de la dentición primaria sin recidiva.



VII. COMPOSICION SALIVAL, INGESTION DE FENITOINA Y AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

Se recolectó saliva estimulada y no estimulada y saliva parotidea de otros grupos.

En las muestras se analizó el contenido protéico de lisozima, lactoperoxidasa, lactoferrina y capacidad de agregación del streptococo sanguis.

Se observarán diferencias en la composición de la saliva de los pacientes que tomaban fenitoína.

Hubo varias diferencias en los sujetos con agrandamiento gingival.

Algunos de los cambios salivares se desarrollarán en los pacientes epilépticos que segían una terapia con fenitoína y con drogas, las cantidades aumentadas de saliva completa no estimulada parecen deberse más al aumento de tejido que un efecto de la fenitoína sobre la secreción de las glándulas salivares. La mayoría de los cambios en la composición salival no se esperaría que fueran capaces de producir un medio ambiente que facilitará el acúmulo de placa.

VIII. LA FENITOINA INDUCE TERATOLOGIA Y PATOLOGIA GINGIVAL

El uso de la Fenitoína para el control de la epilepsia se ha limitado por la ocurrencia sobre el crecimiento gingival aproximadamente en el 50% de los pacientes que lo tomen.

Hipotesis sobre varios mecanismos que explican sobre el crecimiento gingival.

- Deficiencia del ácido ascorbico.
- Degeneramiento adreno-cortical.
- Hipersensibilidad.
- Acción local destructora por productos de la fenitoína y una acción directa sobre los fibroblastos.

Los experimentos anteriores nos llevan a concluir:

- 1) El sobrecrecimiento gingival puede ser causado por la fenitoína o por su metabolismo principal o por una reacción intermedia entre ambos.
- 2) Puede haber una capacidad genética en el huesped para facilitar o inhibir el sobrecrecimiento gingival.

IX. EFECTO DEL METABOLITO DE LA FENITOINA P-HPPH SOBRE LA PROLEFERACION DE LOS FIBROBLASTOS GINGIVALES IN VITRO

El efecto del metabolito mayor de la fenitoína 5 (para hidroxifenil) - 5 - fenil - hidantoina (P -HPPH) fue estudiado sobre cultivos de fibroblastos humanos como células de sobrecrecimiento de biopsias gingivales. Las muestras se tomaron de niños que estaban bajo tratamiento con fenitoína. Los resultados mostrarán que el número de células por cultivo disminuirán, mientras los contenidos de proteínas y DNA no fueron afectados. Este efecto fue mas pronunciado en concentraciones de 0,20 Mg/ml de P-HPPH. Los resultados indican que el metabolito interfiere con la división celular sin afectar la síntesis de proteínas.

1. EFECTO DE LA FENITOINA SOBRE LA ACTIVIDAD MITOTICA DEL TEJIDO GINGIVAL Y LOS FIBROBLASTOS CULTIVADOS

Se estudió el efecto de la fenitoína sobre la actividad mitótica del tejido gingival y los fibroblastos de mamíferos cultivados. Esto se midió cuantitativamente usando autoradiografía con el marcador timidina tritriada. En la encía hiperplasica removida de pacientes tratados con fenitoína y sujetos a autoradiografía mostraron un aumento marcado en la actividad mitótica de las células gingivales al igual que en el caso de fibroblastos cultivados. El índice mitótico fue mas alto en los fibroblastos tratados que en los controles, el ácido ascórbico adicionado a los cultivos disminuyó

marcadamente la actividad de estas células. Estos resultados concuerdan con otros estudios que remiten la fenitoína como un factor de estimulación directa sobre la actividad mitótica y sobre la hiperplasia gingival vista en pacientes que están tomando este medicamento.



X. ANALISIS DE LOS POSIBLES MECANISMOS QUE EN EL DILANTIN INDUCEN LA FIBROSIS GINGIVAL

El 50% de los pacientes que toman dilatin desarrollan una hiperplasia (respondedores); el otro 50% no la desarrollan (no respondedores).

Los fibroblastos gingivales de los respondedores cultivados en ausencia de la droga tienen una síntesis elevada de proteína y colágeno, relativa a normales y no respondedores controles. Varios mecanismos explican este comportamiento:

1. El DPH puede ser citotóxico en vivo para células lentamente sintetizadas.
2. Un colágeno anormal puede ser producido, el cual no es susceptible a una destrucción normal.
3. La síntesis de collagenasa ó su actividad pueden ser reducidas, estas posibilidades fueron utilizando 17 cepas de fibroblastos gingivales humanos in vitro.

Una evaluación en la liberación de Cr 55, DPH en dosis de 2 - 100 Mg/Ml no fue citotóxico para los fibroblastos gingivales. Por la cromatografía CM- celulosa se determinó que las células de no respondedores y de controles producen colágeno un 95% tipo I, 5% tipo III; no hubo evidencia de (I)₃.

Los resultados preliminares con cepas del células respondedores y no

respondedores indican que las cepas respondedores producen poco ó nada de colágenasa. Por lo tanto la fibrosis gingival inducida puede resultar de una predominancia de fibroblastos caracterizados por una disminución en la producción de la colagenasa y un aumento en la síntesis de proteínas.

1. EFECTO DE LA FENITOINA SOBRE CULTIVOS DE FIBROBLASTOS GINGIVALES HUMANOS

El uso de la fenitoína para el control de la epilepsia se ha limitado por la ocurrencia del sobre crecimiento gingival aproximadamente en el 50% de los pacientes que la toman.

Se han realizado hipótesis sobre varios mecanismos que explican este sobre crecimiento gingival tales como: una deficiencia en el ácido ascórbico, degeneramiento afreno-cortical, hipersensibilidad, acción local destructiva por productos de la fenitoína y una acción directa sobre los fibroblastos.

Una evidencia que soporta la acción directa sobre los fibroblastos ha sido obtenida sobre varios estudios. La fenitoína aumenta la rata de crecimiento de los fibroblastos humanos cultivados y estimula la rata de síntesis de proteínas, mientras simultaneamente aumenta el porcentaje de colágeno sintetizado. Algunos estudios contradicen todo lo anterior, en pacientes que toman fenitoína donde el sobre crecimiento no es observado es por tener células no respondedoras ó pacientes normales.

Hay una evidencia biológica amplia que sugiere que la fenitoína causa: un aumento en los componentes de tejido conectivo, contenido de fibras colágenas, aumento en el número de fibroblastos (al aumentar la mitosis), aumento en la fuerza de tensión en la cicatrización de heridas, el cual es debido al aumento en síntesis de colágeno y disminución en la colagenasa.

Sin embargo en algunos experimentos no fué estimulada la rata de crecimiento de los fibroblastos gingivales humanos. Esta discrepancia en resultados es debido al uso de diferentes células transformadas (biopsias de pacientes con fibromatosis hereditaria, de células no respondedoras, encía normal, etc). También algunas variables genéticas como la susceptibilidad a la hiperplasia ó al metabolismo de la fenitoína.

Teniendo en cuenta que las deficiencias nutricionales son factores predisponentes de la enfermedad periodontal y que la deficiencia de Zinc es común en la población, se diseñó el presente estudio con el fin de dilucidar el papel que el Zinc puede tener en la penetración y difusión de la fenitoína y de la albumina serica de los bovinos (marcadas con carbón 14) a través de la pared blanda de la bolsa, de la encía adyacente, del tejido conectivo y del periostio localizado debajo de la inserción epitelial.

Se utilizaron 60 conejos divididos en tres grupos:

El grupo I: con adecuada cantidad de zinc.

El grupo II: con dieta deficiente en zinc.

El grupo III: con zinc ad libitum.

Un papel impregnado de la sustancia a investigar, marcada con isótopo, se colocaba en el surco gingival durante una hora y la diferencia entre el conteo inicial y final era la cantidad transportada.

En el grupo con deficiencia de zinc, comparado con los otros grupos, se presentó disminución de peso y lesiones en la piel de los conejos; además de gran absorción de seroalbumina bovina a nivel de la encía, del tejido conectivo surcular y del periostio. Respecto a la Fenitoína se acumulaba notoriamente en el tejido conectivo y en el periostio.

Se puede especular que la deficiencia disminuye la resistencia del huésped hacia la enfermedad periodontal, facilitando la penetración de los productos bacterianos del surco gingival hacia los tejidos periodontales adyacentes, ya que altera la cantidad y el tipo de enlaces del colágeno.

La seroalbumina bovina tiene más afinidad por el tejido conectivo adyacente, mientras que la fenitoína tiene gran afinidad por el epitelio del surco.

No puede sorprendernos que la deficiencia de zinc resulta en un ensanchamiento de los espacios intercelulares y en un mal desarrollo de los desmosomas que a su vez contrasta con la naturaleza liposoluble de la fenitoína y su gran afinidad por las membranas plasmáticas de las células del epitelio del surco.

La característica liposoluble de la fenitoína facilita que permanezca localizada donde hay más membranas por lo cual se localiza más en la encía vestibular.

Se demuestra que la deficiencia de zinc en conejos, facilita el paso de la fenitoína y de la seroalbumina del surco gingival a los tejidos periodontales adyacentes.

Se estudia las características de penetración y difusión de la fenitoína y de la seroalbumina bovina (marcadas con isotopos de carbono catorce) en conejos a través del revestimiento del surco de la encía protectora del tejido conectivo, del periosteo y en la corriente sanguínea a los 180 minutos.

En conejos se introdujo en el surco gingival una tira de papel impregnada de ambas sustancias, la cual se dejó por un período de tiempo de 180 minutos, la diferencia entre el peso al colocarla y después de retirada nos da la cantidad de sustancia que penetraba en los tejidos a estudiar. Haciendo biopsias y con muestras de sangre se detectaba la presencia de la sustancia en cada uno de los tejidos. Se utilizó cromatografía para medir los metabolitos de la fenitoína.

La seroalbumina y la fenitoína tienen la misma capacidad para atravesar la barra del surco gingival.

A los sesenta segundos se detectaban los trazadores en el torrente sanguíneo.

La fenitoína tiene predilección por difundirse en el tejido conectivo y en el periostio, mientras que la seroalbumina se difunde más hacia el periostio.

No se detectaron metabolitos en las biopsias estudiadas, lo cual se explica por el tiempo de exposición a la droga, vía de aplicación, modelo animal utilizado y concentración insuficiente de la fenitoína.

La fenitoína tiene más predilección a localizarse en las membranas por ser liposoluble, lo mismo que en el revestimiento de la bolsa.

La mayor retención de la fenitoína en el revestimiento de la pared blanda de la bolsa y su mayor concentración en la encía se combinan para mantener niveles locales altos de la droga, lo cual puede ser un factor importante en la inducción del sobrecrecimiento gingival.

CONCLUSION

En el transcurso de esta monografía hemos captado la importancia que tiene esta patología oral y nos lleva a la concientización de que todos como odontólogos debemos estar preparados para enfrentarnos profesionalmente a toda clase de patología oral, explotando nuestra capacidad personal, utilizando medios adecuados de diagnóstico, proporcionando un buen tratamiento para la solución de enfermedades que aquejan al hombre.

También podemos concluir que se debe tener en cuenta una buena historia clínica, analizar desde el punto de vista psicológico, físico y odontológico al paciente y darle un trato adecuado.

La información que aquí se aporta es muy sencilla y clara y es una buena base para nuestros conocimientos.