

Efecto del micofenolato de mofetilo y azatioprina sobre la hiperplasia gingival asociada al uso de ciclosporina A en pacientes con trasplante renal

E. de la Rosa García, A. Mondragón Padilla

Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xoch. Servicio de Nefrología, Hospital General de Zona 50, Instituto Mexicano del Seguro Social. San Luis Potosí. (México)

Nefrología 2009;29(5):474-478.

RESUMEN

Objetivos: determinar la prevalencia y gravedad de hiperplasia gingival en un grupo de pacientes con trasplante renal (TR) y analizar el efecto del uso de los inmunosupresores ciclosporina A (CsA), tacrolimus (Tac), sirolimus (Siro) y azatioprina (Aza) o micofenolato de mofetilo (MMF) sobre esta complicación. **Métodos:** se clasificó la presencia y gravedad de la hiperplasia gingival. Se analizó el impacto de los medicamentos inmunosupresores, edad, higiene bucal, verapamilo y nifedipina sobre esta complicación mediante regresión logística múltiple. **Resultados:** fueron 172 pacientes. Usaban CsA 137, Tac 25, Siro 6, Aza 107 y MMF 56. Tuvieron hiperplasia gingival el 59,1% con CsA, 12,0% con Tac, y 16,7% con Siro. Aumentaron la frecuencia de hiperplasia gingival CsA con razón de momios (RM) 15,2, edad <45 años con RM 5,6 y mala higiene bucal con RM 3,2, y la disminuyeron Aza con RM 0,05 y MMF con RM 0,03. **Conclusiones:** Aza y MMF ofrecieron protección significativa contra el desarrollo de hiperplasia gingival en este grupo de pacientes con TR.

Palabras clave: Hiperplasia gingival. Azatioprina. Micofenolato de mofetilo. Ciclosporina A. Trasplante renal.

ABSTRACT

Abstract Aim: To assess gingival overgrowth prevalence and severity in a group of kidney transplant (KT) patients, and analyze the effect of immunosuppressor drugs Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus (Tac), Sirolimus (Siro), Azathioprine (Aza) and Mofetil Mycophenolate on this complication. **Methods:** Gingival overgrowth presence and severity was classified, and the impact of immunosuppressor drugs, age, oral hygiene, verapamil and nifedipine on this condition was analyzed by multiple logistic regression. **Results:** 172 KT pts. were examined; 137 used CsA, 25 Tac, 6 Sirolimus, 107 Aza and 56 MMF. Gingival overgrowth prevalence was 59.1% on CsA, 12.0% on Tac, and 16.7% on Sirolimus. CsA odds ratio (OR) 15.2, age <45 OR 5.6, and poor oral hygiene OR 3.2, increased, and Aza OR 0.05 and MMF OR 0.03, decreased GO prevalence. **Conclusions:** Aza and MMF effect was a significant protection against GO prevalence in this group of KT patients.

Key words: Gingival overgrowth. Azathioprine. Mofetil mycophenolate. Cyclosporin A. Renal transplant.

INTRODUCCIÓN

El uso de CsA o Tac en el paciente con TR con frecuencia se acompaña de efectos secundarios¹. En la boca, los efectos adversos son principalmente cosméticos, pero también ocurren

infecciones oportunistas por hongos y virus^{2,3}. La lesión bucal más prevalente es el agrandamiento firme y lobulado de las encías conocido como hiperplasia gingival (HG), cuya prevalencia reportada es de hasta el 74%^{2,4}. Su desarrollo se debe a diversos factores, y entre los más importantes se encuentra el uso de CsA, antihipertensivos calcioantagonistas, inflamación gingival y mala higiene bucal⁴. Histológicamente, la HG está constituida por proliferación de fibroblastos, depósito de matriz extracelular amorfa e infiltrado inflamatorio mononuclear⁵. La frecuencia de HG asociada al uso Tac es mucho menor⁶. Existen pocos informes en la literatura sobre la frecuencia de HG asociada a uso de Siro⁷.

Correspondencia: Estela de la Rosa García
Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Xoch.
Servicio de Nefrología,
Hospital General de Zona 50, Instituto Mexicano del Seguro Social.
San Luis Potosí (México).
delarosa0712@msn.com

Los objetivos de este trabajo fueron determinar la frecuencia y gravedad de la HG en un grupo de pacientes con TR que usan CsA, Tac o Siro como inmunosupresor principal, e investigar el efecto del uso de los inmunosupresores secundarios Aza y MMF, antihipertensivos calcioantagonistas, nivel de función del injerto, glucemia de ayuno, higiene bucal y edad, sobre la prevalencia de HG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fue un estudio transversal, desarrollado en la consulta externa de Nefrología del Hospital General de Zona n.º 50 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de San Luis Potosí, México. El estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética del hospital. A todos los participantes se les solicitó autorización para el examen bucal, que incluyó la evaluación de la hiperplasia gingival y de la higiene bucal. Se examinaron casos consecutivos con TR que acudían a la consulta externa para la vigilancia y el tratamiento. El grupo total se dividió en aquellos que usaban CsA, Tac o Siro como inmunosupresor principal. Del expediente clínico se obtuvieron datos demográficos y clínicos, incluyendo causa de IRC antes de TR, tiempo desde el TR, dosis y niveles de CsA, Tac y Siro, uso de MMF, Aza, antihipertensivos calcioantagonistas, y resultados de laboratorio. Para valorar la HG, se dividieron los arcos dentarios en sextantes, tres superiores y tres inferiores; la gravedad de la HG se clasificó en cuatro categorías usando los criterios de Pernu et al.⁴: grado 0, sin crecimiento gingival; grado 1, crecimiento leve con engrosamiento de la encía marginal; grado 2, crecimiento moderado que se extiende a la mitad de la corona clínica; y grado 3, crecimiento grave, que cubre dos tercios de la corona y afecta la encía insertada. La higiene bucal se clasificó en buena, regular o mala, de acuerdo al índice de higiene oral simplificado⁸,

valorando la cantidad y localización de placa bacteriana en las coronas de los dientes.

Análisis estadístico: se hizo análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas sexo, edad, índice de masa corporal, causa de IRC antes de TR, tiempo desde el TR, uso de medicamentos y resultados de laboratorio clínico. Las variables continuas se compararon con t de Student o ANOVA, y las proporciones con Chi². Las asociaciones se analizaron con Chi² y regresión logística múltiple, según fuese aplicable, usando Excel 2007 y Epi Info versión 3.4.3. En la regresión logística múltiple se incluyeron inicialmente variables independientes potencialmente asociadas a la HG, como sexo, edad, higiene bucal, uso de CsA, Tac o Siro con dosis y niveles en sangre total, inmunosupresor secundario y dosis, antihipertensivos calcioantagonistas, tiempo desde el TR y diabetes, excluyendo en análisis subsiguientes a aquellas con un valor p >0,50. Se consideró estadísticamente significativo un valor p <0,05.

RESULTADOS

Fueron 172 pacientes con TR, 103 hombres y 69 mujeres, edades $33,0 \pm 13,7$ (9 a 66) años; 48 (27,9%) tenían escolaridad de primaria o menos. Diecinueve (11,2%) eran diabéticos antes del TR, y nueve más (5,3%) tuvieron glucemia de ayuno ≥ 126 mg/dl en el análisis más cercano a la fecha del examen bucal. El tiempo mediano pos-TR fue 22 (1 a 157) meses, 10 pacientes tenían menos de tres meses de TR, la creatinina sérica fue $1,4 \pm 0,4$ mg/dl, para tasa de filtración glomerular (Levey) de 66 ± 28 ml/min. El inmunosupresor principal fue CsA en 137, Tac en 25, Siro en 6 y Aza en 4 (tabla 1). El secundario fue Aza en 107 casos, MMF en 56, y Siro en un paciente. Las dosis medianas eran CsA 3,0 y Tac

Tabla 1. Prevalencia y gravedad de hiperplasia gingival en los grupos con ciclosporina A, tacrolimus o ninguno de los dos

Grupo	n	HG Total	%	HG Grado 1	%	HG Grado 2	%	HG Grado 3	%
CsA total	137	81	59,1	20	24,7	33	40,7	28	34,6
CsA + Aza	93	56	60,2	10	17,9	24	42,9	22	39,3
CsA + MMF	36	17	47,2	5	29,4	7	41,2	5	29,4
CsA sola	8	8	100	5	62,5	2	25,0	1	12,5
Tac total	25	3	12,0	0	0	2	66,7	1	33,3
Tac + Aza	9	1	11,1	0	0	1	100	0	0
Tac + MMF	15	2	13,3	0	0	1	50	1	50
Tac solo	1	0	0	0	0	0	0	0	0
No CsA o Tac total	10	1	10	1	100	0	0	0	0
Sir + Aza	1	1	100	1	100	0	0	0	0
Sir + MMF	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Aza	4	0	0	0	0	0	0	0	0

HG: hiperplasia gingival; CsA: ciclosporina A; Aza: azatioprina; MMF: micofenolato de mofetilo; Tac: tacrolimus; Siro: sirolimus.

0,016 mg/kg/día, Siro 2,0 mg/día, MMF 1,25 g/día, Aza 1,4 y prednisona 0,14 mg/kg/día. Ocho casos usaban CsA sin inmunosupresor secundario, y diez no usaban CsA ni Tac. La prevalencia de HG con CsA como inmunosupresor principal fue del 59,1%, con Tac 12,0%, y con Siro 16,7%. Dentro del grupo CsA, la prevalencia de HG fue del 60,2% en los casos con Aza, 47,2% en aquellos con MMF, $p = 0,18$, y 100% en los ocho casos que no usaban inmunosupresor secundario, $p = 0,015$ vs. el grupo combinado de CsA con Aza o MMF (tabla 1). No hubo diferencias en el grado de exposición a CsA entre los subgrupos CsA + Aza, CsA + MMF y CsA sola, ya fuera medida como dosis en mg/kg/día, con cifras de CsA + Aza $3,5 \pm 1,6$, CsA + MMF $3,4 \pm 1,9$ y CsA sola $3,3 \pm 1,1$, $p > 0,50$, ANOVA, o como niveles de CsA C_{12} , con cifras de CsA + Aza 175 ± 52 , CsA + MMF 174 ± 52 , y CsA sola 156 ± 53 , $p > 0,50$, ANOVA. En cuanto al efecto de otros medicamentos asociados a hiperplasia gingival, 95 casos usaban verapamilo y 17 nifedipina, de los cuales 76 y 13, respectivamente, pertenecían al grupo con CsA. La frecuencia de HG en menores de 45 años fue del 56%, y en mayores de esa edad del 26,3% ($p = 0,001$). En casos con higiene bucal buena, regular o mala, la frecuencia de HG fue del 30,3, 60,7 y 70,6% ($p < 0,001$). En el análisis de regresión logística múltiple (tabla 2), la prevalencia de HG se demostró significativamente aumentada con el uso de CsA, ($p < 0,0001$), edad < 45 años ($p < 0,001$), y mala higiene bucal ($p = 0,016$), y significativamente disminuida con el uso de MMF ($p = 0,007$) o Aza ($p = 0,020$). La asociación de HG con verapamilo y nifedipina no alcanzó significación estadística. No se demostró asociación de HG con la tasa de filtración glomerular o con el diagnóstico de diabetes mellitus. No fue posible analizar el efecto de la prednisona sobre HG debido a que todos los pacientes la usaban.

DISCUSIÓN

La HG del paciente con TR tiene origen multifactorial. Se desencadena por inflamación gingival de causa mixta, bacteriana por la presencia de placa dentobacteriana, por irritación química debida a la presencia local de CsA secretada con la saliva a nivel del surco crevicular, y por niveles altos en san-

gre total de CsA^{9,10}. Ambas situaciones generan una respuesta inflamatoria con infiltración por células mononucleares (predominantemente linfocitos), proliferación de fibroblastos y depósito de matriz extracelular^{5,10}. En este trabajo, se repite la observación de una mayor frecuencia de HG en casos tratados con CsA, 59,6 vs. 14 y 16,7%, respectivamente, en los tratados con Tac y Siro^{11,7}. El efecto comparativo con Tac es conocido^{11,12}. Cota et al. mostraron en 2008 un 20,8% de HG en casos con TR tratados con Siro⁷. En el grupo con CsA llama la atención la frecuencia del 100% de HG en los ocho casos que, por motivos no precisados, no usaban un inmunosupresor secundario, en comparación con el 60,2 y 47,2%, respectivamente, en los casos con Aza y MMF (tabla 1), como si en esos ocho casos este efecto colateral de la CsA se manifestara «sin oposición», o sin la acción amortiguadora del inmunosupresor secundario. La mayor frecuencia de HG en los casos con CsA sola no se debió a diferencias en la dosis o niveles de CsA entre esos grupos. Otros autores han reconocido el efecto protector de Aza, mostrando una menor frecuencia y gravedad de HG durante su uso en casos que usaban CsA o Tac, y reconociendo la inflamación gingival como factor de riesgo para su desarrollo^{4,9,11}. El efecto protector de la azatioprina sobre el riesgo de HG se ha explicado a través de la acción antiproliferativa y antiinflamatoria^{13,14}, pero también se le ha reconocido una acción proapoptótica sobre linfocitos T¹⁵. Hasta donde sabemos, no se ha mostrado previamente efecto de protección contra HG para MMF. Nuestro hallazgo con relación a este fármaco es el de un efecto protector cuantitativamente similar al ofrecido por Aza (tablas 1 y 2). Algunas de las acciones conocidas del MMF son inhibir la proliferación de linfocitos T y B, suprimir la inmunidad celular y la producción de anticuerpos, apoptosis de linfocitos T, antagonismo de las acciones de IL-1, inhibición del reclutamiento de linfocitos y monocitos hacia la zona de inflamación¹⁶, inhibir sobre la expresión del agente profibrótico TGF- β ¹⁷, disminuir de manera indirecta el daño tisular local ocasionado por macrófagos, y disminuir la proliferación de la musculatura lisa arterial¹⁶. El descubrimiento paulatino de estas acciones ha estimulado el uso de MMF en condiciones ajenas al trasplante, demostrando protección contra daño tisular de causa autoinmune, tóxica o por disminución de masa renal, que comparten a la inflamación como mecanis-

Tabla 2. Análisis de regresión logística múltiple de factores de riesgo de hiperplasia gingival

		Razón de momios		LC 95%	Z	P
Azatioprina	(sí/no)	0,05	0,005	0,6	-2,33	0,0200
Ciclosporina A	(sí/no)	15,2	4,3	52,9	4,26	0,0001
Edad ≤ 45	(sí/no)	5,6	2,2	14,3	3,60	0,0003
Mala higiene bucal	(sí/no)	3,2	1,2	8,3	2,40	0,0165
Micofenolato de mofetilo	(sí/no)	0,03	0,003	0,4	-2,70	0,0069
Verapamilo	(sí/no)	2,0	0,9	4,3	1,81	0,0704

L.C.: límites de confianza.

mo de daño tisular^{18,19}. Posiblemente, algunos de estos mecanismos explican el efecto protector demostrado de MMF contra el desarrollo de HG en este grupo de pacientes.

Esta revisión de los mecanismos del desarrollo de la HG asociada a CsA, y del efecto protector de Aza y MMF, permite considerar, por otra parte, la analogía con los mecanismos implicados en el desarrollo de daño crónico del injerto renal, y establecer la hipótesis de que el componente de toxicidad por CsA al injerto podría estar coexistiendo con un papel, hasta ahora no claramente reconocido, de oposición o acción amortiguadora del inmunosupresor secundario, sugerida en este trabajo por la frecuencia del 100% de HG en los casos sin Aza o MMF.

En este trabajo no se identificó una asociación entre la frecuencia o gravedad de HG y el nivel de función del injerto renal, como encontraron otros autores²⁰, probablemente debido al tiempo promedio relativamente corto desde el TR de nuestro grupo, o a que la asociación debería investigarse más bien con marcadores más tempranos de daño crónico del injerto, y no sólo con elevación de creatinina sérica o caída de la tasa de filtración glomerular, que son marcadores tardíos.

La HG es más frecuente en jóvenes^{9,10}. En nuestros resultados, la HG se presentó en menores de 45 años con una razón de momios de 5,6 en comparación con los mayores de esa edad, y en casos con mala higiene bucal la RM fue 3,2. Estudios previos han explicado esta asociación en base a una respuesta inflamatoria más enérgica de las personas jóvenes ante la mala higiene bucal, y a diferencias en el ambiente hormonal^{9,10}.

La frecuencia de HG del 12% en el grupo con Tac coincide con otros estudios^{5,6}. Las prevalencias y la gravedad mostradas son bajas, y los factores de riesgo son el uso previo de CsA, uso de antihipertensivos calcioantagonistas⁵, inflamación y sangrado papilar gingival y depósitos de placa bacteriana^{12,21}. Se ha cuestionado la asociación entre el uso de Tac y HG. Algunos autores han mostrado su resolución parcial o total al sustituir CsA por Tac²². Nassar et al.²³ concluyeron que Tac produce HG de menor gravedad y que el factor de riesgo es el tiempo de exposición al medicamento. En nuestros casos con Tac, la frecuencia de HG fue baja, la gravedad moderada, y no se identificó una asociación con uso de antihipertensivos calcioantagonistas.

CONCLUSIONES

El ácido micofenólico y la Aza demostraron un efecto de protección contra el desarrollo de HG en este grupo de pacientes. Es necesario aclarar los mecanismos de protección e investigar si existe un efecto análogo de protección de estos fármacos contra el desarrollo de nefrotoxicidad por CsA en pacientes con TR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. En: Davinovitch GM, editor. Handbook of Kidney transplantation. Fourth edition, Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;72-134.
2. De la Rosa GE, Mondragón PA, Irigoyen CME, Bustamante RMA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:196-204.
3. Al-Mohaya MA, Darwazah AM, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in Saudi renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:20-9.
4. Pernu HE, Pernu LMH, Huttunen KRH, Nieminen PA, Knuutila MLE. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 1992;63:548-53.
5. Chae H-J, Ha M-S, Yun D-H, Pae H-O, Chung H-T, Chae S-W, et al. Mechanism of cyclosporine-induced overgrowth in gingiva. *J Dent Res* 2006;85:515-9.
6. Costa FO, Ferreira SD, Cota LO, Costa JE, Aguilar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol* 2006;77:969-75.
7. Cota LO, Oliveira AP, Costa JE, Cortelli SC, Costa FO. Gingival status of Brazilian renal transplant recipients under sirolimus-based regimens. *J Periodontol* 2008;9:2060-8.
8. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy: correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:131-5.
9. Somacarrera ML, Hernández G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol* 1994;65:671-5.
10. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000;27:217-23.
11. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol* 2004;31:126-31.
12. Sekiguchi RT, Paixão CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RFM. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers; a short-term study. *J Clin Periodontol* 2007;34:545-50.
13. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J Clin Periodontol* 2005;32:273-9.
14. Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit* 2004;10:RA247-54.
15. Schachner T, Heiss S, Zipponi D, Tzankov A, Bernecker O, Kroell A, et al. Perivascular treatment with azathioprine reduces neointimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Heart Surg Forum* 2006;9:E515-7.
16. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005;15:S181-90.

17. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
18. Bravo Y, Quiroz Y, Ferrebuz A, Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress, and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F616-23.
19. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968-75.
20. Boratyfska M, Radwan-Oczko M, Falkiewicz K, Klinger M, Szyber P. Gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine and its relationship with chronic graft nephropathy. *Transplant Proc* 2003;35:2238-40.
21. Cezário ES, Cota LO, Ferreira SD, Siqueira FM, Soares RV, Zenóbio EG, Costa FO. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation* 2008;85:232-6.
22. Hernández G, Arriba L, Frías MC, de la Marroca JC, Vicente JC, Jiménez C, et al. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. *J Periodontol* 2003;74:1816-23.
23. Nassar CA, Nassar PO, Andia DC, Guimarães MR, Spolidorio LC. The effects of up to 240 days of tacrolimus therapy on the gingival tissues of rats- a morphological evaluation. *Oral Dis* 2008;14:67-72.