

ARTICULO DE REVISIÓN

Enfermedades causadas por fármacos en la cavidad bucal. Parte II.

CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES FARMACOINDUCIDAS EN LA CAVIDAD BUCAL

- En la mucosa bucal
 - Reacciones liquenoides
 - Lesiones ampollares: de tipo pénfigo, penfigoides y eritema multiforme en todas sus formas
 - Reacciones lupoides
 - Estomatitis anafiláctica
 - Estomatitis venenata
 - Pigmentaciones
 - Candidiasis
- En la encía
 - Hiperplasias gingivales
 - Hemorragias gingivales
 - Depósito de metales
- En los dientes
 - Caries
 - Pigmentaciones
 - Abrasión y erosión
- En las glándulas salivales
 - Xerostomía
 - Sialorrea
 - Saliva roja
 - Agrandamiento de las glándulas salivales
- En el sistema del gusto
 - Disgeusia
 - Hipogeusia

- En el sistema neuromuscular
 - Discinecia tardía
 - Dolor facial
 - Parestesia trigeminal

MANIFESTACIONES DE PREMALIGNIDAD, MALIGNIDAD Y SEUDOMALIGNIDAD DE LAS LESIONES MEDICAMENTOSAS

- Reacciones liquenoides

El liquen plano (LP) y otras reacciones liquenoides ocurren normalmente en la cavidad bucal. Ligadas primariamente por su similitud morfológica, demuestran rasgos clínicos e histopatológicos similares; sin embargo, significan entidades distintas en términos de causa, diagnóstico y pronóstico. La mayoría de las lesiones liquenoides son esencialmente benignas, aunque se reconoce un pequeño grupo con displasia epitelial, lo cual significa un indicativo potencial de transformación maligna.

Ahora bien, el LP es el prototipo de la lesión liquenoide de la cavidad bucal. Es una enfermedad cutáneo-mucosa, inflamatoria y eruptiva, pruriginosa de marcha crónica o subaguda que puede involucrar las mucosas, sobre todo en la boca. Su mecanismo inmunológico es desconocido.^{1, 7-15}

Manifestaciones bucales: en la mucosa bucal aparece como líneas blancas filamentosas y finas que se entrecruzan entre sí en forma de malla, red o encaje (estrías de Wickham que son patognomónicas de la enfermedad), en región de carrillo bilateral, labios o lengua. Existe sensación de ardor, quemazón y dolor. La lesión bucal más característica (llamada forma tradicional o en trama) se presenta en forma de líneas de color blanco azulado, cortadas en ángulos abiertos, muy finas y constituyen un ligero relieve sobre el plano de la mucosa. Estas líneas presentan trayectos que forman mallas más o menos tupidas entre las cuales se mantienen áreas centrales de mucosa de apariencia normal^{7-9,16-20}

- Reacciones liquenoides a las drogas

Son reacciones de piel y mucosas que recuerdan clínica e histológicamente al LP. Entre los medicamentos que causan lesiones liquenoides sobresalen: anfotericina B, bismuto, arsenicales, captopril, carbamezapina, cloroquina, dapsona, sales de oro, ketoconazol, levamisol, litio, lorazepam, mercurio / amalgama, metildopa, paladio, propanolol, quinidina, sulfonilureas y tetraciclina.

Entre las reacciones liquenoides causadas por la ingestión de medicamentos se encuentran las que se producen por el contacto con la amalgama; esta es una alteración de la mucosa bucal originada por una reacción localizada cerca de una obturación de amalgama. El mercurio (Hg) es capaz de producir reacciones de toxicidad e hipersensibilidad sistemática de tipo aguda o crónica en un pequeño porcentaje (1 a 2 %), la frecuencia estimada es de un caso por millón. Las reacciones de hipersensibilidad aguda típicamente aparecen en las primeras 24 horas; raramente reacciones crónicas pueden ocurrir en forma de hipersensibilidad, el antígeno más frecuente es el Hg y raramente el zinc (Zn) y el cobre (Cu). Se trata de lesiones liquenoides que no migran, solo involucran la mucosa en contacto directo con la amalgama y desaparecen rápidamente luego de la remoción de la restauración de amalgama adyacente; por tanto, deberá diagnosticarse como reacción liquenoide por contacto con el citado material de restauración. Los sitios más afectados son la zona posterior de las mejillas, la superficie ventral de los bordes laterales de la lengua y la encía adyacente a las amalgamas subgingivales.

Las lesiones pueden ser blancas o eritematosas con estrías periféricas o sin ellas.^{7-9,16-20}

Anatomía patológica: el aspecto microscópico de la lesión liquenoide por contacto con amalgama tiene gran similitud con el liquen plano. Existe hiperqueratosis superficial, atrofia discreta, áreas de degeneración hidrópica basal e infiltración inflamatoria a predominio de linfocitos y células plasmáticas, así como tumefacción celular.⁷⁻⁹

- Lesiones ampollares

Varios medicamentos pueden relacionarse con las manifestaciones de pénfigo o precipitar la aparición de lesiones penfigoides, entre ellos figuran: ampicilina, captopril, etambutol, oro, heroína, ibuprofeno, penicilamina, piroxicam, propanolol, fenilbutazona. La furosemina es la causa más frecuente, pénfigo es el nombre asignado a un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la formación de ampollas y descamación tanto de piel como de mucosas, que evoluciona por brotes y sigue, por lo general, un desarrollo crónico. Las lesiones bucales pueden ser el primer signo de la enfermedad, que incluyen ampollas cuya ruptura y colapso conllevan ulceración superficial. Las ampollas rompen y crean amplias zonas de mucosa lesionada.

Existen diferencias entre el pénfigo medicamentoso (PM) y las diversas formas del idiopático debido a varias manifestaciones, así como puede haber una erupción maculopapular prodrómica. Muchos casos cesan después de la supresión del medicamento y el tratamiento con corticoides, aunque otros persisten. Las erupciones penfigoides medicamentosas difieren de la idiopática, puesto que ocurren en pacientes más jóvenes.^{7-9,16-20}

Anatomía patológica: su histopatología se centra en una ampolla intradérmica (por acantolisis), profunda, suprabasal; también existe infiltración variable de células inflamatorias y presencia de eosinófilos.⁷⁻⁹

- Eritema multiforme

El eritema multiforme (EM) o eritema polimorfo es una enfermedad mucocutánea aguda, que como indica su nombre, presenta lesiones de diversas formas, tales como máculas, pápulas, habones, vesículas, úlceras asintomáticas, eritematosas; distribuidas de forma simétrica en manos y brazos, pies y piernas, así como cara y cuello. Las lesiones aparecen con rapidez y persisten de días a semanas, ceden de manera gradual y desaparecen eventualmente, aunque es común su recidiva; se presenta en adultos jóvenes y no predomina en ningún sexo. Cuando hay daño bucal y ocular recibe el nombre de síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Alrededor de 50 % de los casos se producen después de una infección como herpes simple y la mitad posterior a la farmacoterapia.^{7-9,16-20}

Características clínicas: la característica fundamental y de la cual deriva su nombre es el polimorfismo de las lesiones donde coexisten las ampollares, necróticas, ulcerativas y costras, según el tiempo de lesión. En la cavidad bucal puede afectar los labios o la mucosa intrabucal. La involucración de la mucosa bucal no se produce como rasgo significativo de la enfermedad; aparece en forma de máculas, pápulas o vesículas que se rompen y surgen ulceraciones dolorosas a veces con infección secundaria. Rara vez las lesiones mucosas se presentan antes que las cutáneas y es dudosa la involucración bucal sin lesiones dérmicas. Se acompaña de síntomas generales, tales como fiebre y artralgia.^{7-9,16-20}

Anatomía patológica: su aspecto microscópico no es patognómico, corresponde a una dermatitis inespecífica. Cuando las vesículas están presentes son

subepidérmicas; en la dermis hay infiltrado perivascular de células redondas de eosinófilos.⁷⁻⁹

- Reacciones lupoides

Varios medicamentos, tales como clorpromazina, isoniazida, hidantoína, procainamida, sulfonamidas y anticonceptivos orales, pueden producir un síndrome similar al lupus, que es una enfermedad del tejido conjuntivo consistente en una dermatitis inflamatoria grave.^{7-9,16-20}

Manifestaciones bucales: pueden manifestarse antes o después de las lesiones cutáneas (lesiones queratósicas pequeñas que alternan con zonas eritematosas o de ulceraciones superficiales); aquellas que se producen en la boca empiezan como áreas eritematosas sin induración y con manchas blancas, en ocasiones puede verse una ulceración dolorosa oval, de centro rojo, atrófico y deprimido con costras. Comúnmente se observan estrías blancas radiadas fuera de los márgenes; la mucosa bucal, paladar y lengua son los sitios más afectados^{7-9,16-20}

Anatomía patológica: la principal característica anatomoclínica es la afección de origen inmunológico que se manifiesta en forma de lesiones vasculares agudas, gran parte del sistema conjuntivo se daña, es típico el engrosamiento difuso acompañado de degeneración hidrópica de las membranas basales, así como la presencia de un infiltrado inflamatorio a predominio de neutrófilos.⁷⁻⁹

- Estomatitis anafiláctica

Aparece después de entrar en la circulación un antígeno con formación de inmunoglobulina E (IgE) y complejos de células mastocitos. Puede ir desde áreas eritematosas discretas a extensas zonas con edemas y necrosis tisular. Las erupciones fijas a las drogas son alteraciones inflamatorias de la mucosa o de la piel que aparecen en algún sitio después de la administración de un antígeno. Existen numerosos medicamentos capaces de producir estomatitis anafiláctica (EA), pero los más involucrados son los antibióticos, especialmente las penicilinas y sulfas.

La mucosa afectada puede exhibir múltiples zonas de eritema o numerosas ulceraciones tipo aftas. Las erupciones fijas presentan áreas localizadas de edema y eritema, algunas pueden desarrollar lesiones vesiculoerosivas. Los medicamentos más involucrados son fenoltaleína y fenobarbital.^{7-9,21-32}

- Estomatitis venenata

Es aquella que se presenta cuando el agente está en contacto directo con la mucosa bucal. Puede ser provocada por medicamentos que se disuelven en la boca, pero con mayor frecuencia son de uso odontológico, tales como acrílicos, resinas, clorhexidina. Clínicamente la forma más frecuente de presentación es eritematosa, aunque puede adoptar también formas ulcerativas o aftoides.

Anatomía patológica: en las reacciones inmediatas, las alteraciones hísticas son la vasodilatación, trasudado de proteínas séricas y edema. Puede hallarse necrosis fibrinoide de la pared vascular con hemorragia y presencia de alguna de las células del grupo de los polimorfonucleares. En las reacciones tardías hay vasodilatación con infiltración linfocitaria y de monocitos^{7-9, 21-32}

- Necrosis de la mucosa bucal por anestesia local

Durante los procedimientos de anestesia local de los tejidos bucales puede producirse una necrosis en el lugar de la punción. Su causa inicial es la brusquedad

al inyectar el líquido anestésico. El sitio de mayor riesgo es el paladar duro, y con menor frecuencia las encías adheridas superior e inferior.

La alteración comienza con una mácula o pápula blanquecina que en 2 o 3 días se necrosa y continúa su desarrollo hasta una ulceración generalmente superficial^{7-9,21-32}

- Candidiasis

La *Cándida albicans* es un saprofito de la cavidad bucal y uno de los patógenos más oportunistas. Presenta varias formas clínicas, pero la forma más típica de reacción adversa es la llamada lengua dolorosa antibiótica, que consiste en un desorden producido por el uso prolongado de antibióticos, especialmente de amplio espectro, el cual conlleva a una alteración de la flora bucal y favorece el desarrollo de la *Cándida*, que a pesar de no ser afectada por estos prevalece por disminución de otros gérmenes sensibles. La lengua dolorosa antibiótica se caracteriza por una depapilación lingual, con eritema y dolor urente. Las formas comisurales también pueden presentarse como fenómeno asociado al uso prolongado de medicamentos^{7-9,16-20}

Anatomía patológica: la moniliasis superficial origina una infección pustulosa, con la presencia del microorganismo fúngico en las capas superficiales; en las profundas hay presencia de un granuloma con infiltrado de células redondas y gigantes multinucleadas. Se presenta además, hiperqueratosis y papilomatosis.⁷⁻⁹

- Hiperplasias gingivales

Es uno de los fenómenos más conocidos como reacción farmacoinducida. Los primeros signos de hiperplasia aparecen en las papilas interdentarias que se hipertrofian, y posteriormente las coronas clínicas de los dientes pueden aparecer cubiertas por una masa sólida de tejido firme, sumamente fibroso. Estas reacciones se producen por el efecto de ciertos medicamentos sobre el metabolismo mineral en los fibroblastos, lo que trae como consecuencia un aumento del número de receptores superficiales del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en los fibroblastos gingivales humanos. Entre estos medicamentos se encuentran los fármacos anticonvulsivos y los bloqueadores del canal de calcio como el nifedipino, pero en todas ellas la presencia de placa bacteriana es un factor agravante.^{7-9,21-32}

Anatomía patológica: el epitelio que cubre la gingival es paraqueratinizado y existe un marcado engrosamiento en el tejido conectivo subyacente, el cual está compuesto por colágeno denso. Hay presencia de células inflamatorias en el tejido conectivo que dependen de la extensión del edema y la inflamación. No existen evidencias de aumento de fibroblastos, aunque algunos autores notifican aumento de la sustancia amorfa en relación con la fibrosa.⁷⁻⁹

- Hemorragia gingival

Muchos pacientes consumen anticoagulantes o antiplaquetarios. Entre los primeros, los más comunes son: dicumarol, warfarina sódica y heparina; los segundos: ácido acetil salicílico y otros. Estos afectados pueden presentar hemorragias o petequias gingivales en ausencia de inflamación.^{7-9, 21-32}

- Depósito de metales

Los metales actúan por mecanismo fundamentalmente tóxico, pocos son los de uso medicamentoso como las sales de oro, que en la mayor parte de los casos, las lesiones aparecen por uso laboral o accidental. El cobre provoca ribetes gingivales de color verde azulado. También el mercurio produce la liseré mercurial, o sea la

pigmentación grisácea de la encía; además, hay lesiones necróticas, eritematosas, dolorosas, periodontitis. Las lesiones bucales se atribuyen a un fenómeno exaltado, atribuible a la eliminación del metal por la encía y mucosa bucal. La estomatitis inducida por el oro puede aparecer en cualquier punto de la mucosa bucal, aun cuando la cara ventral de la lengua y el piso de la boca son los sitios más afectados en forma de ulceraciones inespecíficas, erupciones semejantes al liquen plano, atrofia de las papilas filiformes de la lengua y eritema difuso.^{7-9, 21-32}

- Caries

La caries dental puede verse favorecida por el uso de medicamentos con alto contenido de azúcar como los jarabes que contienen un importante porcentaje de sacarosa (alrededor de 85 %); otros de uso común con estas características son: clorotrimeton, dilantin suspensión, eritromicina solución, lanoxín elíxir, fenobarbital elíxir y algunos laxantes.^{7-9,21-32}

- Pigmentaciones dentarias

Pueden ser extrínsecas o intrínsecas. El ejemplo más típico de pigmentación endógena de los dientes por efecto medicamentoso es el de las tetraciclinas. Se produce cambio de color en dientes primarios y permanentes como consecuencia del depósito de tetraciclina durante regímenes terapéuticos en la mujer embarazada o en el niño pequeño. Las tetraciclinas y sus homólogos tienen una afinidad selectiva para depositarse en el hueso y tejidos dentarios posiblemente mediante la formación de un complejo con iones de calcio en la superficie de los cristales de hidroxapatita. La porción pigmentada del diente está determinada por la fase de desarrollo dental en el momento de la administración del fármaco. Como la tetraciclina cruza la barrera placentaria, afecta dientes primarios en desarrollo. Los dientes afectados tienen una coloración amarillenta o gris pardusca que se torna gradualmente de esa tonalidad después de la exposición a la luz.

Otro elemento de pigmentación dentaria intrínseca es el flúor en dosis superiores a las establecidas para uso preventivo. Resulta difícil la fluorosis como efecto medicamentoso, puesto que las dosis están bien establecidas para cada edad; es más probable su presentación en regiones donde las aguas están naturalmente fluoradas. La clorhexidina, agente farmacológico muy difundido de uso odontológico, puede producir decoloración dentaria y alteraciones del gusto, así como descamación del epitelio bucal y manchas blancas en la mucosa. Su uso terapéutico y preventivo en la formación de placa se produce a partir de concentraciones de 0,1-0,2 %.^{7-9,21-32}

- Xerostomía

Es un efecto adverso frecuente que acompaña el consumo de algunas medicinas y se considera que tienen esta propiedad más de 375 productos. Entre los problemas que surgen de la xerostomía se encuentran: caries, enfermedad periodontal, dificultad para la masticación y deglución, perturbaciones del gusto, micosis, dolor generalizado de la boca (estomatodinia o síndrome de boca urente) sialoadenitis. Entre los medicamentos que producen xerostomía figuran: anticolinérgicos (atropina, escopolamina), antihistamínicos (difenhidramina), antipsicóticos (clorpromazina), analgésicos narcóticos (morfina, meperidina), anticonvulsivos (carbamazepina), simpaticomiméticos (efedrina), ansiolíticos (benzodiazepinas), miorelajantes (orfenadrina).^{7-9,21-32}

- Sialorrea

Denominada también ptialismo, hipersalivación, entre otras, puede corresponder también a un efecto medicamentoso. Tiene menor consecuencia clínica que la xerostomía, pero es un fenómeno desagradable para el paciente. Los

medicamentos involucrados son: pilocarpina, neostigmina, litio, aldosterona, apomorfina y nitrazepan.^{7-9,21-32}

- Agrandamiento de las glándulas salivales

Existen antidepresivos tricíclicos que causan úlceras intrabucales y agrandamiento de las glándulas salivales, entre los cuales figuran: fluoxetina clorhexidina, fenilbutazona, compuestos yodados, catecolemias y fenotiazinas. Recientemente, también se ha señalado el piroxicam (antiinflamatorio no esteroide) como productor de este efecto.^{7-9,21-32}

- Alteraciones del sistema del gusto

Se definen como una menor discriminación de las cualidades primarias del gusto (dulce, ácido, salado, amargo y, tal vez, metálico). Se desconoce la prevalencia de los trastornos gustativos; es probable que la mayoría sufra afectaciones olfatorias y no del gusto. La disgeusia es un sabor persistente, anormal; su manifestación en ausencia de estimulación gustativa recibe el nombre de sabor fantasma. La información actual proviene de informes y casos donde se mencionan 217 fármacos que provocan trastornos del gusto. La clorhexidina altera la función gustativa por su fijación con moléculas específicas de receptores de sodio en la papila gustativa.^{7-9, 21-32}

- Discinesia tardía

Es el resultado del uso de neurolépticos (fenotiazinas). El trastorno incluye movimientos repetitivos e incontrolables de labios, lengua y boca, que a veces surge meses después de haber ingerido el fármaco. Es irreversible y puede disminuir la capacidad del individuo de usar prótesis dentales completas, además de complicar la atención dental corriente.^{7-9,21-32}

- Parestesia trigeminal

Medicamentos como ciclosporina, ácido nalidíxico, propanolol, estreptomina, por citar los más usados, son capaces de producir parestesias en el área trigeminal. Estas parestesias se presentan con características de hormigueos, hipoestusias e hiperestusias.^{7-9,21-32}

Fuente: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001100013

Documento adaptado por Mónica Cirulli. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Ex Residente Farmacéutica. Hospital Gral. De Agudos Dr. I. Pirovano. Para su publicación en la Página Web de la Asociación de Farmacéuticos Municipales del GCABA. Enero de 2017.

www.afam.org.ar