

## Investigación

# Análisis de inmunoglobulinas salivales en pacientes medicados con fenitoína

## *Analysis salivary immunoglobulins in patients taking phenytoin*

### *Trabajo Final para optar el título de Especialista en Periodoncia*

AUTOR

#### **OD ARJONA YÉSICA ELIANA**

Especialista en Periodoncia. Egresada Facultad de Odontología UNCUIYO

DIRECTOR

#### **DR. WALTER ZAVALA**

Prof. Titular Histología. Facultad Odontología. UNCuyo, Mendoza, Argentina.

### **INTRODUCCIÓN**

la Fenitoína es un medicamento anti-convulsivante que actúa en la corteza motora cerebral, estabiliza la difusión de sodio desde las neuronas, inhibe la transmisión de la actividad anticonvulsivante, es conocida la acción de esta droga sobre los tejidos gingivales, por otro lado las Inmunoglobulinas son glucoproteínas que se producen y segregan por parte de las células plasmáticas, de manera específica ante la presencia de antígenos. En la mucosa se sintetizan inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgE e IgD, y la IgA esta última es la más abundante en saliva y es secretada por las glándulas salivales, la relación entre las inmunoglobulinas salivales y la fenitoína está dada por el tiempo de toma del medicamento donde se encuentra que disminuyen las concentraciones de IgAs significativamente, pero no altera las concentraciones de IgG. Para realizar este estudio se necesita la utilización de saliva, que es un fluido de fácil obtención, que permite realizar pruebas. La bibliografía analizada aporta escasos datos sobre los pacientes medicados con fenitoína y las alteraciones

en los niveles de IgAs y de IgG en saliva.

### **OBJETIVO**

Evaluar los niveles de inmunoglobulinas salivales en pacientes medicados con fenitoína.

### **METODOLOGÍA**

Se ha realizado una prueba piloto, como parte de un trabajo de extensión de la carrera de Especialización en Periodoncia en la cual se estudiaron los niveles de inmunoglobulinas salivales en 12 pacientes medicados con fenitoína, con retraso mental leve, de 6 a 18 años de edad de ambos sexos, que permanecían bajo control odontológico en el servicio del Centro de Atención Odontológica al Discapacitado (COAD) de la Universidad Nacional de Cuyo y se los comparó con 12 pacientes del mismo rango de edad y sexo, que no tomaban ninguna medicación y que asistían a la escuela Juan Ignacio Morón del departamento de Lavalle, se les tomó una muestra de saliva utilizando pipetas Pasteur, para analizar el dosaje de inmunoglobulinas salivales. Los resultados se compararon con el grupo control. Se encuentra a dispo-

sición en la Facultad de Odontología el Acta de Extensión del cual se extrajo una prueba piloto.

### **RESULTADOS**

Los pacientes medicados con fenitoína en menos de un año de tratamiento, presentaron cifras estadísticamente significativas menores en los niveles de las inmunoglobulinas salivales analizadas.

### **DISCUSIÓN**

En los 12 pacientes seleccionados para este trabajo con diagnóstico de epilepsia y tratados con fenitoína se encontraron valores menores de IgAs ( $p < 0,05$ ) y hubo variaciones en las concentraciones de IgG estadísticamente significativas en comparación con el grupo control.

Estos resultados confirmarían el déficit de IgAs en pacientes que están en tratamiento con fenitoína. Sin embargo no se ha encontrado ningún estudio que relacione este déficit de IgAs con el tiempo prolongado de toma del medicamento. Otros estudios habían establecido que las concentraciones de IgAs, solo se reducían en algunos de

## Análisis de inmunoglobulinas salivales en pacientes medicados con fenitoína

Od Arjona Yésica Eliana; Dr. Walter Zavala

los enfermos en tratamiento con este medicamento después de cuatro a seis meses de empleo. (14, 15, 16, 17, 18) Por otro lado los resultados del estudio revelaron una disminución en los niveles de IgG en el grupo que está tomando fenitoína. Solo en los estudios de Aarli J, (1976) se encontró que existía correlación entre la disminución de IgAs por el uso de fenitoína y reducción de los niveles de IgG en los primeros meses de tratamiento con posterior elevación de los mismos en casos individuales. (15)

Al comparar el trabajo realizado por Henskens YM y colaboradores (18) se podría aseverar que el tratamiento con fenitoína produce una disminución en las concentraciones de inmunoglobulinas, principalmente IgAs. Siempre que se desea evaluar las concentraciones de proteínas salivales, la muestra debe ser tomada sin estimular la saliva para no alterar las proporciones y la actividad de algunas enzimas, por otro lado los pacientes presentaba un leve retraso mental por lo que es inadecuado hacerles masticar parafina, ya que corrían el riesgo de ahogarse. No se tomó pH salival a los pacientes. Se ha postulado que los pacientes que consumen múltiples medicamentos tienen más probabilidades de que se alteren las concentraciones de inmunoglobulinas, por eso entre los pacientes estudiados, solo fueron seleccionados los que tomaban fenitoína como único anticonvulsivante.

El estudio de los pacientes que están en tratamiento con fenitoína se analizó el dosaje de inmunoglobulina salivales, ya que la saliva es un método de diagnóstico fácil de realizar, es no invasiva, los materiales que se necesitan para la recolección son de costo accesible, no son muy complejos de usar, no se requiere de personal altamente capacitado, el transporte y almacenajes son sencillos (7), a diferencia de lo expuesto por Akalin FA

(19) que analiza el dosaje de inmunoglobulinas en suero y en saliva donde se puede observar que los valores de inmunoglobulinas se encuentran alterados en los pacientes que están en tratamiento con fenitoína, independientemente de cómo fue tomada la muestra, ya que los niveles de IgA séricos fueron significativamente menores en estos pacientes, comparados con los pacientes control utilizando una técnica de inmunodifusión radial para llegar al resultado.

En el análisis realizado por Modeer T y colaboradores (20) se encontró que hay una disminución estadísticamente significativa en los valores de Inmunoglobulinas salivales en los pacientes que están en tratamiento con fenitoína, a pesar de que la toma de inmunoglobulinas fueron analizadas a través del suero, se puede afirmar que los paciente medicados tienen una disminución es sus niveles de inmunoglobulinas.

Analizando la investigación de Smith QT y colaboradores (21) sobre la concentración plasmática y salival de la IgA de sujetos que reciben fenitoína no se detectaron diferencias en los resultados de los demás ensayos en la concentración de IgA, pero cabe destacar que también analizaron la toma crónica de fenitoína y no se encontraron variaciones importantes, pero este trabajo fue realizado en el año 1979 y en la presente prueba que aplica una tecnología moderna, genera la incertidumbre de seguir investigando si la toma crónica de fenitoína podría alterar las concentraciones de las inmunoglobulinas.

La publicación realizada por Aarli en el año (22) ya mostraba indicios sobre la disminución de la concentración de las inmunoglobulinas séricas en los pacientes que tomaban fenitoína, claro está que en la actualidad hay más métodos más sofisticados

para poder analizar esa alteración. La publicación realizada por Aarli en el año 1976 (23) no solo determinó la disminución de los niveles de inmunoglobulinas en los pacientes que ingerían fenitoína, sino que también dejó la incertidumbre de que esa deficiencia inducida por el fármaco podía resultar en una mayor susceptibilidad a la inflamación gingival.

La información brindada por Aarli JA y Tonder O en el año 1976 (24) sobre la disminución de las inmunoglobulinas séricas y salivales en pacientes que están medicados con fenitoína, brindó datos sobre las alteraciones que produce la droga. Fueron medidas las concentraciones de inmunoglobulinas por 6 meses y se encontró relación en la disminución concentraciones de IgA y la hiperplasia gingival. Los pacientes del servicio del COAD están en tratamiento odontológico regular, y aun así en ellos se observó un agrandamiento gingivales edematosos relacionado a la inadecuada higiene, gingivitis, más que hiperplasia fibrosa.

En 2008 Zare M y colaboradores (25) estudiaron la forma de contrarrestar la hiposecreción IgA en saliva inducida por fenitoína, administrando suplementos de ácido fólico por 6 meses, pero no tuvieron éxito, lo único que se comprobó fue que los pacientes que toman fenitoína en el tratamiento de convulsiones tendrán una disminución en los niveles de IgAs.

En la publicación realizada por Blanco A y colaboradores (26) estudiaron los niveles de IgA e IgE en sangre, encontrando una disminución en las concentraciones de IgA y un aumento en las IgE aún retirado el fármaco; también pudo observarse alteraciones en la relación linfocitaria T4 (helper) / T8 donde se encontró una disminución estadísticamente significativa. En este trabajo se encontró afectación de los niveles de IgA e IgG pero a nivel salival.

## Análisis de inmunoglobulinas salivales en pacientes medicados con fenitoína

Od Arjona Yésica Eliana; Dr. Walter Zavala

Galarza- Mariño N y colaboradores (5) estudiaron la influencia de la fenitoína sódica en el tejido gingival de pacientes epilépticos, llegando a la conclusión de que el fármaco produce alteraciones clínicas e histológicas en la gingiva y que existe una relación directa entre la higiene oral y el grado de hiperplasia gingival. Estos investigadores estudiaron pacientes adultos de 30 a 60 años de edad con un tiempo de tratamiento menor a un año, donde se pudieron observar alteraciones gingivales en poco

tiempo después de la toma. En los pacientes jóvenes que fueron estudiados en nuestro trabajo, no se observaron características clínicas de agrandamiento gingival muy marcadas probablemente, debido a que existe un control odontológico permanente.

Los resultados de ésta prueba piloto hacen pensar que el tema debería continuar siendo investigado, con mayor tiempo de tratamiento incluyendo a otros grupos etarios y un mayor número de pacientes.

**CONCLUSIONES**

Los resultados observados y concuerdan con la bibliografía indican que los pacientes medicados con fenitoína en menos de un año de tratamiento, producen una disminución en la concentración de inmunoglobulinas salivales, pero se detectó que la alteración en los niveles salivales se ve afectada de acuerdo al tiempo de toma del medicamento, por lo que se sugiere continuar con esta línea de investigación.

**BIBLIOGRAFÍA**

- MCNAMARA J.** *Farmacoterapia de las epilepsias.* En: Brunton L, Lazo J, Parker k. *Las bases farmacológicas de la terapéutica: Goodman & Gilman.* 11a. ed. Colombia: Mc Graw Hill Interamericana; 2007. p. 508-510
- GIL NOGEL A, GARCIA MORALES I.** *Fármacos anticonvulsivantes y antiepilepticos.* En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M Portolés A. *Farmacología Básica y Clínica: Velázquez.* 18 a. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. p. 245-253
- CÉSPEDES R.** *Agrandamientos gingival inducidos por fármacos.* *Rev. Odontol. Parag. C.O.P.* 2012 Set- Oct 2012;(36).
- VAHABI S Y COLABORADORES.** *Effect of Phenytoin and age on fibroblast enzymes.* *Journal Denti Tebran.* 2014;11(3):270-281.
- GALARZA – MARIÑO N, GALARZA A, CASTELARES P.** *Influencia del tratamiento con fenitoína sódica en el tejido gingival de pacientes epilépticos.* *Rev. Per. Neurol.* 2001;7(3).
- ARYA R, GULATI S.** *Phenytoin – induced gingival overgrowth.* *Acta Naurol Scand.* 2012;125(3):149-55.
- CARRERAS – PRESAS C, SOMACARRERA PÉREZ M, DÍAZ RODRÍGUEZ M.** *La saliva, fluido vital* *Rev. Gaceta Dental.* 2013;247.
- DAWES C, PEDERSEN AM, VILLA A, EKSTROM J, PROCTOR GB, VISSINK A, AT AL.** *The functions of humana saliva: a review sponsored by the world workshop on oral medicine VI.* *Archives of Oral Biology.* 2015;60(6),863-874.
- VIERA SIRIT NT, MORALES ROJAS T, MORÓN MEDINA A, NAVAS PEROZO R, PEDREAÑES SANTANA A.** *Parámetros inflamatorios en saliva y sangre en niños adolescentes sanos.* *Rev. Cubana Estomatol.* 2011;48(3):299-307.
- REGUERIO JR, LÓPEZ LARREA C.** *Biología y Patología del Sistema Inmune.* 2da ed. Madrid, Editorial Médica Panamericana.1997
- GÓMEZ DE FERRARIS M, CAMPOS MUÑOZ A.** *Histología y Embriología Bucodental.* 1ra reimpresión. Buenos Aires, Editorial Medica Panamericana 2000. p.125-155.
- CASTAGNOLA F, GARCÍA LINARES S, BONILLA FERREYRA C.** *Niveles de inmunoglobulina G en saliva como marcador biológico de la enfermedad periodontal* *Odontol. Sammarquina.* 2008;11(2):42-46.
- ASHRAFI M, HOSSEINI S, AGHAMOHAMMADI A.** *Efecto de los antiepilepticos en los niveles séricos de Inmunoglobulinas en niños.* *Acta Neurol Bélg.* 2010; 110(1):65-70.
- BRANDTZAEG P.** *Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity?* *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1098:288-311.
- AARLI J.** *Drug induced Ig-A deficiency in epileptic patients.* *Arch. Neurol.* 1976; 33:296.
- TALESNIK G, RIVERO D, GONZALES M.** *Alteraciones de los Niveles de Inmunoglobulinas Séricas Inducidas por Fenitoína en Niños epilépticos.* *Rev. Chil Pediatría.* 1985;56(2):76-80.
- AARLI J.** *Changers in serum immunoglobulin levels during phenytoin treatment of epilepsy.* *Arch Neurol, Scand.* 1976;54:423.
- HENSKENS YM.** *Salivary protein composition in epileptic on*

## Análisis de inmunoglobulinas salivales en pacientes medicados con fenitoína

Od Arjona Yésica Eliana; Dr. Walter Zavala

## BIBLIOGRAFÍA

*different medication. Oral Pathol Med.* 1996;25:36-6.

19. AKALIN FA, YAVUZYILMAZ E, ERSOY F, KALFA Z, MUFTUOGLU M. Immunoglobulin A levels in serum and saliva of patients treated with phenytoin. *Nihon Univ. Sch. Dent.* 1993 Mar;35:10-5

20. MODEER T, TOMSON G, FALK O, RANE A. Phenytoin and IgA concentration in plasma and saliva in epileptic children. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:373-8

21. SMITH QT, HAMILTON MJ, BIROS MH, PIHLSTROM BL. Salivary and plasma IgA of seizure subjects receiving phenytoin. *Epilepsia* 1979;20:17-23.

22. AARLI JA. Phenytoin – induced depression of salivary IgA. *Acta Otolaryngol.* 1976;82(3-4):199-201.

23. AARLI JA, TONDER O. Effect of antiepileptic drug on serum and salivary IgA. *Scand J Immunol.* 1975;4(4):391-6.

24. AARLI JA. Phenytoin-induced depression of salivary IgA and gingival hyperplasia. *Epilepsia.* 1976;17(3):283-91.

25. ZARE M(1), GHAZVIVI MR, YAZDI HR, NEZHAD VS, CHITSAZ A. Ineffectiveness of folic acid supplementation against phenytoin- induced decrease in salivary immunoglobulin A concentration of epileptic patients. *Eur Neurol* 2008; 59(6):299-301.

26. BLANCO A, PALENCIA R, SOLIS P ARRANZ E, SANCHEZ VILLARES E. Transient phenytoin induced IgA deficiency and permanent Ig E increase. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1986;14(6):535-8.

27. BORDINI N, SQUASSI A. Diagnóstico e interpretación diagnóstica de caries dental. En: Bordini N, Doño R, Squassi A. Programa de Educación Continua Odontológica no Convencional (PRECONC). Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud; 1999. p 7-60.

28. BORDINI N. Control de la infección y de la reinfección. En: Bordini N, Doño R, Squassi A. Programa de Educación Continua Odontológica no Convencional (PRECONC). Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud; 1999. p 7-60.p 9-28

29. ZABALA W. Fundamentos biológicos para el uso de la mucosa oral como vía de aplicación de métodos inmunoterápicos. *Facultad de Odontología UN Cuyo.* 2010;4(1):23-26.

30. VERDUGO ALONSO M. Análisis de la definición de discapacidad intelectual de Asociación Americana sobre retraso mental de 2002. *Rev.Española sobre Discapacidad Intelectual.* 2002;34(205):5-19.

31. REEVE A, LUCKASSON A. Denominar, definir y clasificar en el campo del retraso mental. *Rev. Española sobre discapacidad intelectual.* 2001;32(195):4-10.

