

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

TEMA

HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FÁRMACOS.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO DE ODONTÓLOGO

AUTOR: BRAYAN ANDRÉS LÓPEZ CRIOLLO

DIRECTOR: OD. ESP. PABLO CESAR SACAQUIRÍN ZHUNIO

AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Brayan Andrés López Criollo portador de la cédula de ciudadanía N° **1900859396**. Declaro ser el autor de la obra: **"Hiperplasia Gingival inducida por fármacos. Revisión bibliográfica"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 30 de mayo de 2024

Brayan Andrés López Criollo

1900859396

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

Pablo Cesar Sacaquirín Zhunio

DOCENTE DE LA CARRERA DE ODONTOLOGIA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Hiperplasia Gingival inducida por fármacos. Revisión bibliográfica**". realizado por Brayan Andrés López Criollo, con documento de identidad: 1900859396, previo a la obtención del título de **Odontólogo** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 27 de Mayo 2024


Universidad Católica
Cuenca
Unidad Académica de Odontología
Od. Pablo Sacaquirín Zhunio
EST. 1959

Pablo Cesar Sacaquirín Zhunio

0104034186

TUTOR

DEDICATORIA

A Dios por permitirme alcanzar este objetivo y por otorgarme la salud necesaria para lograr todo eso.

A mi querida madre, Lucía, le dedico este logro con profundo agradecimiento. Su constante ánimo y motivación han sido un faro que ha iluminado mi camino académico. Además, su inquebrantable fe en mí ha sido la fuerza impulsora detrás de mi crecimiento académico. Gracias por creer en mí de manera incondicional y por ser mi inspiración constante.

A mi estimado padre, José, mi mentor y guía, a quien dedico este logro con profundo agradecimiento. A lo largo de mi vida, tus ejemplos inspiradores y sabios consejos han iluminado mi camino académico. Tu apoyo inquebrantable y confianza desde el principio hasta el final han sido pilares fundamentales en mi trayectoria educativa. A pesar de la distancia física que nos separa, tu cariño genuino y constante apoyo han sido un motor que me impulsa hacia el éxito. Esta tesis es también un tributo a tu amor incondicional y a la profunda influencia que has tenido en mi vida. Gracias por ser mi padre, mi jefe preferido y mi inspiración constante.

Hiperplasia Gingival inducida por fármacos. Revisión bibliográfica

Brayan Andrés López Criollo – Od. Esp. Pablo Cesar Sacaquirín Zhunio. Universidad Católica de Cuenca – brayan.lopez@est.ucacue.edu.ec

1. RESUMEN

La hiperplasia gingival inducida por fármacos es un efecto secundario benigno caracterizado por un crecimiento excesivo del tejido gingival debido al uso de ciertos medicamentos, como anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio. Este fenómeno puede obstaculizar la higiene dental, resultando en problemas funcionales y estéticos en la cavidad oral. Es crucial comprender los mecanismos y la prevalencia de esta condición para garantizar un manejo clínico efectivo y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. **OBJETIVO GENERAL:** Determinar la prevalencia de la hiperplasia gingival inducida por fármacos. **METODOLOGÍA:** Revisión bibliográfica, sistemática y de la literatura. Se seleccionaron investigaciones publicadas en los últimos cinco años, en idiomas como: inglés, portugués y español. Los artículos fueron sacados de las bases científicas como: Scopus, Web of Science, Journal of Dental Research, PubMed y Scielo. **RESULTADOS.** La revisión bibliográfica identificó tres grupos principales de medicamentos asociados con la hiperplasia gingival: anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de canales de calcio. La investigación en estos grupos, realizada durante más de cuatro décadas, busca mejorar el manejo de esta condición en pacientes afectados. **CONCLUSIÓN:** La hiperplasia gingival inducida por fármacos es un efecto secundario que se observa con mayor frecuencia en pacientes que consumen fenitoína, ciclosporina y nifedipina. Esta condición destaca la importancia de un continuo control en los pacientes que reciben estos medicamentos para minimizar los impactos en la salud oral.

Palabras clave: Fenitoína, ciclosporina, hiperplasia gingival, agrandamiento gingival

Drug-Induced Gingival Hyperplasia. A Literature Review

Brayan Andrés López Criollo - Pablo Cesar Sacaquirín Zhunio, DMD., Esp. Catholic University of Cuenca - brayan.lopez@est.ucacue.edu.ec

2. ABSTRACT

Drug-induced gingival hyperplasia is a benign side effect characterized by an overgrowth of gingival tissue due to the use of certain drugs, such as anticonvulsants, immunosuppressants, and calcium channel blockers. This phenomenon can hinder dental hygiene, resulting in functional and esthetic problems in the oral cavity. It is fundamental to understand the mechanisms and prevalence of this condition to ensure effective clinical management and improve the quality of life of affected patients. **OBJECTIVE:** To determine the prevalence of drug-induced gingival hyperplasia. **METHODOLOGY:** A bibliographic, systematic, and literature review was conducted. Research published in English, Portuguese, and Spanish in the last five years was selected. The articles were retrieved from scientific databases such as Scopus, Web of Science, Journal of Dental Research, PubMed, and SciELO. **RESULTS:** The literature review identified three main groups of drugs associated with gingival hyperplasia: anticonvulsants, immunosuppressants, and calcium channel blockers. Research in these groups, performed over more than four decades, seeks to improve the management of this condition in affected patients. **CONCLUSION:** Drug-induced gingival hyperplasia is a side effect most commonly seen in patients taking phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. This condition highlights the importance of continuous monitoring in patients receiving these drugs to minimize impacts on oral health.

Keywords: Phenytoin, cyclosporine, gingival hyperplasia, gingival enlargement.



ÍNDICE

Contenido

1.	RESUMEN	5
2.	ABSTRACT	6
3.	INTRODUCCIÓN	8
4.	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	9
5.	Justificación.....	9
6.	OBJETIVOS.....	10
6.1.	Objetivo General:.....	10
6.2.	Objetivos Específicos	10
7.	MARCO TEORICO.....	11
8.	HIPERPLASIA GINGIVAL	11
9.	HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FÁRMACOS.....	11
10.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	12
11.	FISIOPATOLOGÍA.....	13
12.	HISTOPATOLOGÍA	15
13.	ANTICONVULSIVOS	15
13.1.	FENITOÍNA	16
13.2.	CARBAMAZEPINA.....	17
13.3.	PRIMIDONA	17
13.4.	FENOBARBITAL.....	17
14.	INMUNOSUPRESORES	18
14.1.	CICLOSPORINA	18
14.2.	TACROLIMUS.....	19
15.	BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO.....	19
15.1.	NIFEDIPINA	19
15.2.	AMLODIPINA.....	20
15.3.	VERAPAMILO	20
16.	ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	20
17.	PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	22
17.1.	MARCO METODOLOGICO	22
18.	RESULTADOS.....	25
19.	DISCUSIÓN	30
20.	CONCLUSIÓN.....	31
21.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

3. INTRODUCCIÓN

La hiperplasia gingival se presenta como una reacción medicamentosa por el uso de tres principales grupos farmacológicos como son: anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio, generando así una alteración a nivel gingival, provocando un aumento de su tamaño y volumen¹. Además, su deterioro se encuentra relacionado con más factores como es la genética, edad, sexo, condiciones locales como presencia de placa bacteriana, inflamación gingival y cambios hormonales^{1,2}. Existen alrededor de 20 fármacos que provocan como efecto secundario la hiperplasia gingival, aun así, se destacan tres fármacos principales que según diversas investigaciones han presentado un mayor porcentaje de daño al nivel gingival como la nifedipina, ciclosporinas y fenitoína¹. Su patogénesis no se ha determinado con especificidad y por lo tanto solamente se ha llegado a interpretar que es multifactorial². Los mecanismos subyacentes como la disminución de las metaloproteinasas de la matriz gingival conllevan a una pérdida progresiva del colágeno, el incremento de citocinas proinflamatorias y la síntesis del colágeno. Kimball en 1939, realizó el primer hallazgo clínico de hiperplasia gingival causada por fenitoína, perteneciendo al grupo de anticonvulsivos que se utiliza para controlar la epilepsia^{1,2}. La fenitoína tiende a desarrollar la hiperplasia gingival en un 60% en los pacientes que la consumen².

La causa principal de la hiperplasia gingival inducida por fármacos aún no se establece, se cree que existe una alteración en el metabolismo del calcio dentro de sus células, lo que causa un deterioro en la producción de colagenasa, un tipo de enzima que ayuda en la síntesis de la matriz extracelular³. Este proceso llega a causar un aumento del tejido gingival que se manifestara clínicamente tres meses posteriores de haber iniciado con la farmacoterapia^{3,4}. El agrandamiento gingival suele empezar en la zona de la papila interdental, según su gravedad esta puede extenderse en toda la arcada dental causando así un daño funcional en el paciente, además de verse afectado estéticamente⁴. Esta lesión puede presentar signos de fibrosis o inflamación dependiendo de los factores locales que la puedan causar. La expansión del tejido fibroso se limitará por lo general al nivel de la encía adherida, pero se han observado casos que puede avanzar hacia apical y esto puede provocar problemas con la oclusión, masticación e incluso la fonación^{1,3,4}.

Para comprender mejor la hiperplasia gingival inducida por fármacos, el objetivo de esta revisión es determinar la prevalencia de la hiperplasia gingival inducida por fármacos.

4. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

La hiperplasia gingival producida por farmacoterapia es una alteración del tejido periodontal, experimentando un crecimiento excesivo de la encía como respuesta a la administración de ciertos medicamentos³. Esta hiperplasia gingival puede manifestarse desde un aumento leve en el volumen del tejido hasta una extensión considerable que afecta tanto la estética facial como la funcionalidad oral³. Dicho crecimiento anormal se ve implicado en la calidad de vida de los pacientes al comprometer la estética dental, dificultar la higiene bucal y aumentar la susceptibilidad a enfermedades periodontales³. Para abordar esta problemática, es esencial que los profesionales odontólogos trabajen en colaboración con otros especialistas, como médicos, periodoncistas, cirujanos orales, inmunólogos, con el fin de garantizar un enfoque global y efectivo en el manejo de la hiperplasia gingival. Considerando estos aspectos, la pregunta de investigación que guiará este estudio es: ¿Determinar la prevalencia de la hiperplasia gingival inducida por fármacos?

5. JUSTIFICACIÓN

La hiperplasia gingival inducida por fármacos específicos, se presenta como una patología en la que el tejido de las encías experimenta un cambio excesivo en su volumen y tamaño como respuesta a ciertos medicamentos^{3,4}. Este agrandamiento gingival se categoriza como leve, moderado o severo y puede afectar a uno o varios dientes, localizada o generalizada⁴. Los fármacos más comúnmente asociados con esta condición incluyen, anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio, por lo tanto, es importante saber reconocerla clínicamente en las diferentes edades, permitiéndonos llevar a cabo un tratamiento oportuno y eficaz⁴.

Desde el punto de vista social el beneficio de esta investigación será para estudiantes del área de la salud y padres de familia para que conozcan los tipos de fármacos que pueden llegar a causar la hiperplasia gingival. Mientras que el beneficio del grupo etario estaría destinado a todos los pacientes que consuman fármacos como anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio. Desde el punto de vista científico, los medicamentos anteriormente mencionados, producen agrandamiento gingival, dicho y comprobado por los autores: Sukumaran Anil y col, Felisa Veitia y col, Lucija Bajkovec y col.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General:

- Determinar la prevalencia de la hiperplasia gingival inducida por fármacos.

6.2. Objetivos Específicos

- Describir las manifestaciones clínicas predominantes asociadas a la hiperplasia gingival inducida por fármacos.
- Conocer los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la hiperplasia gingival atribuida al uso de medicamentos.
- Describir las características histopatológicas presentes en la hiperplasia gingival inducida por fármacos.
- Determinar los grupos farmacológicos con mayor prevalencia en la inducción de hiperplasia gingival.

7. MARCO TEORICO

8. HIPERPLASIA GINGIVAL

El aumento del tejido gingival, conocido como agrandamiento gingival o hiperplasia gingival, es una manifestación común de la enfermedad periodontal, que se caracteriza por un aumento en el volumen de la encía¹. El enfoque adecuado para su abordaje requiere una precisa identificación de su causa subyacente. Sin embargo, diagnosticar correctamente el origen del agrandamiento gingival presenta un desafío para los profesionales médicos, dado el amplio espectro de posibles causas, que pueden clasificarse según factores etiológicos, cambios estructurales y funcionales, su ubicación y distribución^{1,2}. Desde una perspectiva etiopatogénica, los agrandamientos pueden ser de naturaleza inflamatoria, inducidos por el uso de medicamentos, relacionados con condiciones o enfermedades sistémicas, de origen neoplásico o pseudotumoral². La hiperplasia gingival puede manifestarse de manera localizada o generalizada, afectando principalmente la papila interdental, la encía marginal, la encía adherida, y tanto las regiones anteriores como posteriores de la cavidad oral.^{1,2}

9. HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

La hiperplasia gingival ocasionada por fármacos es considerada una patología benigna que ha sido estudiada en las últimas cuatro décadas, se describe tres fármacos principales relacionados con esta patología como es la fenitoína, ciclosporina y los bloqueadores de los canales de calcio, sin importar el fármaco causante de este agrandamiento gingival, las características clínicas son similares^{2,3}. Los primeros signos suelen aparecer entre el 1er y el 3er meses después de comenzar el tratamiento farmacológico³. Las papilas interdentales se verán inflamadas, por ende, presentarán una superficie granular y rugosa que provocara un agrandamiento hasta volverse nodular y lobulada a medida que los tejidos se fusionen, afectando así la encía marginal y adherida². Este agrandamiento gingival afectará principalmente en las caras vestibular específicamente en la zona anterior de las arcadas dentales tanto maxilares como mandibulares; dependiendo la gravedad del caso puede reducir la altura de la corona clínica del diente causando así problemas de masticación, habla, fonación y deglución, además de esto puede desplazar los dientes adyacentes y generar espacios interdentes, puede llegar a afectar zonas edéntulas de la cavidad oral, aunque la apariencia de este agrandamiento gingival se note de manera firme y saludable, afecta negativamente el control de placa bacteriana, lo que provoca cambios inflamatorios como edema, sangrado al sondaje y eritema, más aún

cuando se superpone a una periodontitis crónica preexistente. Además, esta patología afecta la oclusión del paciente, generando interferencias en el cierre oclusal. Esto ocurre porque impide el contacto normal entre los dientes superiores e inferiores, dificultando un cierre adecuado y alterando la mordida. Asimismo, puede provocar el desplazamiento y la migración de los órganos dentales debido a la presión ejercida por el agrandamiento gingival, lo que resulta en una mala alineación dental. Adicionalmente, una oclusión incorrecta puede causar una distribución desigual de las fuerzas masticatorias, llevando a una sobrecarga en algunos dientes y en la articulación temporomandibular (ATM). Esto puede generar bruxismo, dolor en la ATM y dolores musculares en la mandíbula.^{2,3}

10. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- La hiperplasia gingival se manifiesta como un engrosamiento nodular firme y no doloroso de la papila interdental, restringido a las áreas de encía queratinizada, y puede extenderse hacia los márgenes gingivales vestibulares y linguales^{3,4}. Esta presentación clínica suele estar relacionada con la acumulación de tejido fibroso y colágeno, y puede indicar una respuesta anormal del tejido gingival a ciertos estímulos, como la presencia de fármacos⁴.
- En situaciones más severas, se observa un marcado pliegue de tejido gingival hipertrófico que rodea las coronas dentales. Este crecimiento excesivo puede causar preocupación en su parte estética y funcional, afectando la capacidad de limpieza dental y provocando problemas de masticación y fonación⁴.
- En ausencia de inflamación secundaria, el tejido gingival afectado presenta una consistencia firme y un tono rosa pálido. Se pueden observar pequeñas lobulaciones que emergen desde el margen gingival, las cuales están delimitadas por un surco no hemorrágico al palparlo. Estos hallazgos clínicos sugieren una proliferación benigna del tejido conectivo y epitelial^{4,5}.
- Cuando se desarrolla inflamación secundaria, la encía afectada puede presentarse lisa y de tonalidad roja o rojo-azulada. Esta inflamación resulta de la acumulación de placa bacteriana^{4,5}.
- El aumento de tamaño de la encía tiende a ser más prominente en las zonas anteriores de la boca, donde la encía es más visible estéticamente.⁴⁻⁶
- Por lo general, la hiperplasia gingival no se observa en áreas donde faltan dientes. Esto puede estar relacionado con la presencia de estímulos locales específicos

asociados con la presencia de dientes que contribuyen al desarrollo de la hiperplasia gingival³.

- En algunos casos, el crecimiento gingival excesivo puede resolverse con la extracción dental, especialmente si el problema está relacionado con la irritación crónica causada por la presencia de ciertos dientes. Sin embargo, el manejo integral de la hiperplasia gingival a menudo requiere un enfoque multidisciplinario que incluya medidas periodontales, farmacológicas y quirúrgicas, según la gravedad y la causa subyacente del crecimiento excesivo^{3,4}.

11. FISIOPATOLOGÍA.

En 1996, Seymour y sus colaboradores sugirieron que la genética podría tener un papel importante en la hiperplasia gingival inducida por medicamentos^{7,8}. Esto se debe a que algunas personas desarrollan encías más grandes mientras que otras no, incluso cuando toman el mismo medicamento⁹⁻¹¹. Los fibroblastos en las encías de cada persona parecen tener respuestas diferentes a los medicamentos que inducen la hiperplasia gingival. A nivel celular, estos medicamentos parecen bloquear la entrada de ciertos minerales, principalmente sodio y calcio^{4,9}. Además, la placa bacteriana y la inflamación que causa pueden contribuir al crecimiento excesivo de las encías¹². La disminución en la absorción de ácido fólico por parte de los fibroblastos gingivales con predisposición genética puede desencadenar alteraciones en el metabolismo de las metaloproteinasas de la matriz, lo que resulta en la acumulación de tejido conectivo y colágeno debido a la falta de colagenasa^{5,6,9}.

- **Fibroblastos gingivales y absorción celular de folato:** Los medicamentos que causan hiperplasia gingival activan y hacen que los fibroblastos en las encías crezcan más. Esto aumenta la producción de ciertas sustancias en el tejido conectivo. Sin embargo, estos medicamentos también reducen la absorción de folato por parte de los fibroblastos que tienen una predisposición genética¹³. La falta de folato dentro de la célula lleva a una disminución en la producción o activación de ciertas enzimas necesarias para descomponer el exceso de tejido conectivo. Además, la placa bacteriana puede empeorar la inflamación de las encías, lo que agrava el problema^{13,14}.
- **Metaloproteinasas de la matriz (MMPs):** Son proteínas especializadas que intervienen en la modificación y reestructuración del entorno extracelular. En el

caso de la hiperplasia gingival, que se caracteriza por un sobrecimiento de las encías, estas enzimas pueden realizar diversas funciones importantes⁹.

- **Degradación de la MEC:** La degradación de la matriz extracelular es facilitada por las metaloproteinasas, en particular por aquellas de la familia de las metaloproteinasas de matriz (MMPs), las cuales tienen la capacidad de descomponer elementos como el colágeno, la elastina y los proteoglicanos presentes en la MEC. Este proceso de degradación es crucial para remodelar el tejido y podría jugar un papel en la resolución de la hiperplasia gingival^{4,9}.
- **Regulación de Citocinas y Factores de Crecimiento:** Las MMPs tienen la capacidad de regular la actividad de citocinas y factores de crecimiento, los cuales participan en procesos como la proliferación y migración celular. Al ajustar la señalización dentro de las células, las MMPs pueden impactar la respuesta inflamatoria y la proliferación celular asociadas con la gingivitis e hiperplasia gingival⁹.
- **Promoción de la Angiogénesis:** Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) pueden participar en la promoción de la angiogénesis al descomponer la matriz extracelular y permitir que las células endoteliales se desplacen y formen nuevos vasos sanguíneos. Esto puede mejorar el suministro de nutrientes y oxígeno al tejido gingival inflamado o con hiperplasia^{4,9}.
- **Interacción con Tejidos y Células:** Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) también pueden afectar la comunicación entre el tejido gingival y las células inflamatorias o inmunitarias. Por ejemplo, pueden regular la unión y el movimiento de las células y los leucocitos hacia las áreas inflamadas⁹.
- **Citoquinas inflamatorias:** Las citoquinas inflamatorias desarrollan un papel crucial en la afección periodontal al estimular la liberación de moléculas proinflamatorias por parte de los mastocitos, lo que contribuye al desarrollo de la inflamación⁴. Las células inmunitarias, incluidos los mastocitos, producen niveles elevados de citocinas como IL-1, TNF e IL-6, que se encuentran asociadas con la enfermedad periodontal. Aunque no se comprende completamente el papel de los mastocitos en esta enfermedad, se ha observado un aumento en su número y en la producción de estas citocinas inflamatorias^{4,9}. Los mastocitos en el tejido oral liberan citocinas y enzimas como triptasa y quimasa, lo que facilita la infiltración de leucocitos y la degradación de la matriz extracelular, contribuyendo así a la

gingivitis y periodontitis. Durante la inflamación aguda, los mastocitos liberan diversas moléculas proinflamatorias como histamina, proteoglicanos, metabolitos del ácido araquidónico, TNF y triptasa, lo que intensifica la inflamación y regula la permeabilidad vascular^{5,9}.

- **Mecanismos de fármacos de flujo de iones Na⁺/Ca²⁺:** Los medicamentos como la fenitoína y los bloqueadores de los canales de calcio inhiben la absorción de calcio en los fibroblastos gingivales, lo que reduce la disponibilidad del canal de sodio y disminuye la amplitud del potencial de acción⁵. Esto afecta el flujo de calcio y puede alterar el equilibrio iónico en las células, lo que contribuye a la hiperplasia gingival asociada con estos medicamentos. Esta alteración en el equilibrio iónico puede afectar la actividad celular y los procesos metabólicos, incluida la función de las metaloproteinasas de la matriz y la síntesis de colágeno, lo que podría influir en el desarrollo y progresión de la hiperplasia gingival^{4,5,9}.

12. HISTOPATOLOGÍA

La histopatología de la hiperplasia gingival inducida por fármacos exhibe rasgos distintivos que reflejan los impactos de los medicamentos en el tejido gingival. Desde una perspectiva histológica, se aprecia un incremento en la población de fibroblastos y miofibroblastos, acompañados de una mayor síntesis de matriz extracelular, especialmente de colágeno^{3,9}. Estos procesos contribuyen al engrosamiento del tejido conectivo en la lámina propia gingival. Además, se pueden identificar áreas de fibrosis y alteraciones en la disposición de las fibras colágenas. Asimismo, se pueden evidenciar cambios en la vascularización del tejido, y en ciertos casos, la infiltración de células inflamatorias, particularmente en situaciones donde la hiperplasia gingival coexiste con inflamación crónica^{5,9}. Estas manifestaciones histopatológicas son congruentes con los mecanismos subyacentes de la hiperplasia, los cuales implican una proliferación excesiva de células del tejido conectivo y alteraciones en la matriz extracelular bajo la influencia de los agentes medicamentosos involucrados⁵.

13. ANTICONVULSIVOS

La hiperplasia gingival relacionada con el consumo de anticonvulsivos, puede estar presente en un 50% de los pacientes que los consumen, las consecuencias de esta patología provocan diversos problemas funcionales y estéticos en el paciente como:

fonética, deglución y problemas de masticación⁶. Para obtener un plan de tratamiento adecuado, debemos realizar un correcto diagnóstico, para esto necesitamos atención clínica inmediata y una correcta anamnesis, para así generar el plan de tratamiento necesario y adecuado en cada paciente, se puede iniciar educando al paciente, realizando un control de placa bacteriana periódicamente, profilaxis dental, detartraje para la eliminación de cálculo subgingival y supragingival, raspado y alisado radicular o realizando procedimientos quirúrgicos como es la gingivectomía y gingivoplastía^{6,7}.

Según diversas investigaciones, relacionadas a la hiperplasia gingival, mencionan que es causada por el uso de anticonvulsivos, como la fenitoína, la misma que puede provocar el agrandamiento excesivo del tejido gingival. Alrededor del 60% de las personas que consumen este fármaco, llegan a presentar esta patología. Dentro de estos fármacos contamos con: Valproato de sodio, Fenobarbital, Vigabatrina, Primidona, Carbamazepina, Mefenitoína y la Etosuximida los mismos que se ven involucrados con la hiperplasia gingival, pero se ha determinado que sus porcentajes son bajos, por ello la fenitoína se caracteriza como el principal anticonvulsivo causante de hiperplasia gingival⁷.

13.1. FENITOÍNA

Es un medicamento antiepiléptico de uso común, actualmente ya no se lo considera como un fármaco de primera elección, debido al sin número de fármacos más eficientes que han demostrado menos efectos adversos en los pacientes. Estudios han establecido que la prevalencia de la hiperplasia gingival provocada por los medicamentos se encuentra entre el 15% y 60 % **Tabla 3**. Su dosificación no es fundamental para causar dicha patología, aun así, al poseer acumulo de placa o inflamación gingival, son factores locales que llegan a producir la hiperplasia gingival^{8,10}.

Para tener un manejo eficaz en estos casos, debemos basarnos en tener un control de placa adecuado. Cuando la hiperplasia gingival causa un desorden estético y funcional, se debe realizar la eliminación del crecimiento gingival¹¹. Un procedimiento a seguir suele ser la gingivectomía, parece ser el mejor procedimiento para obtener la zona gingival sin problemas funcionales ni estéticos, pero lo más esencial después de cualquier tipo de procedimiento que se efectúe en estos casos, siempre será llevar un control de placa posoperatorio al paciente⁸. Posteriormente a la intervención quirúrgica se sugiere utilizar clorhexidina al 0.12% por al menos dos veces al día en el cepillado dental, lo cual

contribuye a controlar el acumulo de placa y demás bacterias que nos pueda causar una hiperplasia gingival^{8,10}.

13.2. CARBAMAZEPINA

La carbamazepina trata problemas de epilepsia y otros trastornos neuropsiquiátricos, ayuda a controlar convulsiones y a combatir los trastornos de ánimo y problemas neurológicos, causa efectos secundarios como mareos, somnolencia, reacciones cutáneas e hiperplasia gingival, Se prevé que la prevalencia de hiperplasia gingival sea inferior al 2%. ⁷. **Tabla 3.**

13.3. PRIMIDONA

La primidona es un anticonvulsivo, el cual se prescribe para tratar la epilepsia, aumenta la inhibición neuronal del cerebro gracias a su potente acción del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) responsable de evitar las convulsiones⁶. Entre sus efectos secundarios encontramos mareos, somnolencia, problemas gastrointestinales, reacciones cutáneas e hiperplasia gingival. Por su capacidad de producir dicha patología, es necesario realizar regularmente controles odontológicos para la evaluación y manejo del tejido conectivo, Es probable que la prevalencia de hiperplasia gingival sea menor al 2% ⁸. **Tabla 3**

13.4. FENOBARBITAL

El fenobarbital es un fármaco para tratar convulsiones, epilepsia y trastornos del sueño, cuenta con ciertas ventajas como: su eficacia, bajo costo y frecuencia de administración⁸. El agrandamiento gingival es uno de sus principales efectos secundarios, incluso cuando el paciente presenta mayores índices de placa bacteriana y acumulo de cálculo, por ello cabe recalcar que su factor de riesgo más importante de esta patología es la mala higiene oral^{10,11}. Sin embargo, también se consideran importantes los factores genéticos, por lo que la literatura ha mencionado que la encía presenta subpoblaciones de fibroblastos las cuales son sensibles al fenobarbital por lo que hace que reaccione con ciertas células incitando a un gran desarrollo de colágeno y proteínas, La incidencia de hiperplasia gingival se espera que sea menor del 2% ¹⁵. **Tabla 3**

14. INMUNOSUPRESORES

Los inmunosupresores son un grupo de fármacos que los utilizan los pacientes que han recibido trasplantes de órganos, por lo tanto, el objetivo de estos fármacos es evitar el rechazo de dichos trasplantes¹⁶. Fármacos como la ciclosporina, sirolimus y tacrolimus son los que más se han relacionado con la hiperplasia gingival, sin embargo, la ciclosporina es el inmunosupresor que con mayor frecuencia se prescribe después de trasplantar un órgano, la incidencia de hiperplasia gingival es del 13-85 %⁸. Por otro lado, tenemos al tacrolimus que ha resultado ser menos tóxico, pero sin embargo también causa con menor severidad un crecimiento gingival, toxicidad hepática y renal^{16,17}.

Por lo tanto, se ha determinado que incluso el sirolimus puede llegar a provocar la hiperplasia gingival en un menor grado de incidencia¹⁰.

14.1. CICLOSPORINA

La ciclosporina es un fármaco caracterizado por ser un polipéptido cíclico y que posee una gran actividad inmunosupresora que esta ayudara a evitar el rechazo de trasplantes de órganos e incluso para tratar enfermedades autoinmunes^{17,18}. Este fármaco va a suprimir selectivamente la funcionalidad de las células T auxiliares y también modula la red de citoquinas inflamatorias¹⁰. Pero a pesar de esto, también posee varios efectos secundarios como: hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, hirsutismo y la hiperplasia gingival. La hiperplasia gingival viene a ser uno de las reacciones secundarias más habituales en pacientes que consumen ciclosporina, según investigaciones se ha obtenido una prevalencia del 13% a 85% de los pacientes.¹⁸ **Tabla 3.** Así también estudios han evidenciado que para causar la hiperplasia gingival por este fármaco existen factores influyentes como: edad, genética, variables farmacocinéticas, inflamación a causa de placa bacteriana y cambios inmunológicos^{10,11}.

La combinación con otros medicamentos como los bloqueadores de los canales de calcio y la ciclosporina provocan que la incidencia de la hiperplasia gingival se vea aumentada, lo cual podría llegar a causar dificultades en la función masticatoria, el habla e higiene oral, que incluso todo esto podría llegar a desencadenar problemas psicológicos en el paciente como, autoestima baja, imagen corporal negativa, ansiedad social, depresión, aislamiento social y dificultad para relacionarse con más personas.^{10,11}. La característica patológica más evidente del agrandamiento gingival es la acumulación excesiva de la matriz extracelular, la misma que altera con mayor frecuencia el colágeno tipo I, diversos estudios han establecido la presencia de un cambio desfavorable que influye en los niveles

de transcripción y traducción de colágeno tipo I en cultivos de tejido y fibroblastos provenientes de la hiperplasia gingival inducida por la ciclosporina⁸.

14.2. TACROLIMUS

Utilizado para reducir el efecto del rechazo agudo y crónico en pacientes con trasplante hepático y renal, este medicamento ha llegado a sustituir a la ciclosporina por su potente acción, la misma que mejora la supervivencia y evita el rechazo en los trasplantes¹⁰. En caso de los trasplantes de riñón se administran con mayor frecuencia los bloqueadores de calcio para el manejo de la hipertensión arterial, estos fármacos se han visto relacionados al desarrollo de la hiperplasia gingival por lo que los mismos se presentan incluso como factor de riesgo de la hiperplasia gingival en los pacientes que toman tacrolimus, se cree que alrededor del 14% **Tabla 3**, de las personas la consumen presentan hiperplasia gingival¹⁵.

15. BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

Se emplean en el tratamiento de afecciones como la hipertensión arterial, angina de pecho y arritmias cardíacas. Al igual que con otros grupos de medicamentos, han sido asociados con la hiperplasia gingival en algunos pacientes¹⁵. Entre estos fármacos se encuentran la nifedipina, nitrendipino, felodipina, amlodipina, nisoldipina, verapamilo y diltiazem¹⁹. De estos, la nifedipina es el que presenta una mayor probabilidad de inducir hiperplasia gingival. Por otro lado, las personas que han recibido trasplantes de órganos suelen tomar ciclosporina para prevenir el rechazo del órgano trasplantado¹¹. La combinación de ciclosporina con un bloqueador de canal de calcio puede aumentar la susceptibilidad a desarrollar hiperplasia gingival^{19,20}.

15.1. NIFEDIPINA

Se ha observado que aproximadamente el 50% de las personas que toman nifedipina desarrollan hiperplasia gingival. **Tabla 3**. Este crecimiento excesivo del tejido conectivo suele manifestarse entre el primer y el noveno mes de tratamiento, siendo la encía frontal de los dos maxilares el sitio más común de aparición²¹. La nifedipina puede influir en los fibroblastos gingivales, lo que lleva a un aumento en la producción de mucopolisacáridos sulfatados, que son precursores de la sustancia fundamental. Esto resulta en una sobreproducción de colágeno y sustancia fundamental extracelular^{15,21}. Los fibroblastos poseen subpoblaciones que son sensibles a la nifedipina y que generalmente aumentan la

producción de colágeno²¹. Además, es importante destacar que la concentración de nifedipina en el líquido gingival puede ser de 15 a 316 veces mayor que en el plasma, lo que incrementa el riesgo de producir hiperplasia gingival²¹.

15.2. AMLODIPINA

Este fármaco se encuentra asociado con una prevalencia de hiperplasia gingival que varía entre el 1.7% y el 3.3% **Tabla 3**. Aunque no se ha establecido con certeza su causa exacta, se sugieren mecanismos tanto inflamatorios como no inflamatorios. En los mecanismos no inflamatorios, se observa una actividad colagenasa alterada debido a la reducción en la absorción de ácido fólico, la inhibición de la síntesis de aldosterona en las glándulas suprarrenales, un aumento en la hormona adrenocorticotrópica y la modulación del factor de crecimiento de queratinocitos²¹. Por otro lado, en la vía inflamatoria, se presentan efectos tóxicos del medicamento que se detectan en el líquido gingival, incluyendo las bacterias de la placa dental, lo que conduce a una regulación positiva de citoquinas y del factor de crecimiento transformante beta^{11,15,21}. El crecimiento fibrótico se manifiesta principalmente en la encía adherida y puede desplazarse hacia la parte superior, causando problemas tanto estéticos como funcionales. El manejo de la hiperplasia gingival inducida por este fármaco implica la suspensión del medicamento y el control de factores de riesgo locales. En ciertos casos, puede llegar a ser necesaria la intervención quirúrgica para abordar estas complicaciones²¹.

15.3. VERAPAMILO

El verapamilo se prescribe para controlar la hipertensión arterial y tratar la angina de pecho, y también se utiliza como medida preventiva para la cefalea en racimos tanto episódica como crónica. Uno de sus efectos secundarios es la hiperplasia gingival, con una baja prevalencia del 4.1% al 19%²³. **Tabla 3**.

16. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

- **Obra:** Reporte de caso con revisión de literatura: Cyclosporine A and amlodipine induced gingival overgrowth in a kidney transplant recipient: case presentation with literature review⁹
- **Autor:** Turun Nanda y col⁹.

- **Resultado:** Esta evaluación indica que la expansión excesiva del tejido gingival puede ocurrir como resultado de tres categorías de medicamentos: fenitoína, ciclosporina y bloqueadores de los canales de calcio. Se describe un ejemplo de esta expansión en un individuo que se sometió a un trasplante renal hace alrededor de 11 años, atribuida al uso de ciclosporina y amlodipino.

Según la revisión, la prevalencia de la hiperplasia gingival relacionada con la ciclosporina varía entre el 6% y el 81%. Cuando la ciclosporina se combina con nifedipino, la prevalencia oscila entre el 48% y el 60%, y con amlodipino, entre el 1,7% y el 3,3%.

Para abordar el tratamiento periodontal, se consultó al médico de cabecera para discutir los posibles planes terapéuticos. A pesar de no considerar el cambio de medicamentos, se optó por iniciar la terapia. Se comenzó con el control de la inflamación y la preparación del paciente para un tratamiento quirúrgico. Se llevó a cabo terapia periodontal, se proporcionó instrucción sobre higiene oral y se recetó el uso de clorhexidina al 0,12%. Después de 15 días se evaluó la higiene oral y, posteriormente, se realizó una gingivectomía en bisel externo después de 2 meses. Los resultados fueron satisfactorios y el paciente continúa en seguimiento para prevenir la recurrencia del agrandamiento gingival.

- **Obra:** revisión bibliográfica: An Update on the Mechanisms of Phenytoin Induced Gingival Overgrowth²
- **Autor:** Biagio Rapone²
- **Resultado:** El uso de la fenitoína se inició en 1938 con el propósito de controlar convulsiones. Diversos estudios han establecido su asociación con la hiperplasia gingival, lo que motivó el objetivo de esta revisión: comprender los posibles mecanismos implicados en esta condición.

La hiperplasia gingival se define por un incremento en el contenido de la matriz extracelular, el número de células, o una combinación de ambos. Este aumento en el número de células puede ser resultado de una mayor proliferación celular, una reducción en la apoptosis, o ambas.

Según esta revisión, los cambios inflamatorios en los tejidos gingivales coordinan la interacción entre la fenitoína y los fibroblastos, lo que conduce a un incremento en la concentración de matriz extracelular. Sin embargo, el mecanismo exacto de producción

de mediadores inflamatorios aún no se comprende completamente, lo que resalta la necesidad de llevar a cabo más estudios para profundizar en esta área.

- **Obra:** Reporte de caso: Calcium Channel Blockers- Induced Iatrogenic Gingival Hyperplasia: Case Series⁸
- **Autor:** Agnes golda y col⁸
- **Resultado:** La hipertensión es una enfermedad que la padecen aproximadamente 1.400 millones de personas en todo el mundo. Para tratar esta enfermedad, se recetan bloqueadores de los canales de calcio. Este artículo presenta cuatro casos de individuos que reciben tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio, específicamente nifedipino y amlodipino, medicamentos que, según diversas revisiones, se han asociado con la hiperplasia gingival. El propósito de este artículo es discutir posibles planes de tratamiento para esta complicación.

Se sugiere la consulta con el médico de cabecera para considerar un posible cambio de medicamentos, con el objetivo de reducir el efecto en la calidad de vida del individuo. En un caso particular, se logró este cambio, sustituyendo la nifedipina por telmisartán + hidroclorotiazida, un fármaco que, según el autor, tiene una menor prevalencia de hiperplasia gingival.

En cada instancia, se realizó la limpieza y alisado de las raíces dentales, además de brindar educación al paciente y enseñar técnicas de cepillado bucal apropiadas para su situación particular. En los casos más complejos, se realizó un procedimiento quirúrgico que incluyó la gingivectomía con bisturí convencional, electrocauterización y terapia con láser, con el objetivo de eliminar la hiperplasia gingival. Todos los pacientes han experimentado resultados favorables y continúan siendo monitoreados para prevenir la recurrencia de esta condición benigna.

17. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

17.1. MARCO METODOLOGICO

- **Enfoque:** No aplica
- **Diseño:** No aplica
- **Tipo:**

1. Por el ámbito: Documental

2. Por la técnica: Revisión

- **Estrategia de búsqueda**
- **Bases de datos:** Scopus, Web of Science, Journal of Dental Research, PubMed y Scielo.
- **Palabras clave:** phenytoin, cyclosporine, gingival hyperplasia, gingival enlargement, anticonvulsants, immunosuppressants, calcium channel blockers.

Tabla 1. Combinaciones con operadores booleanos ar not or

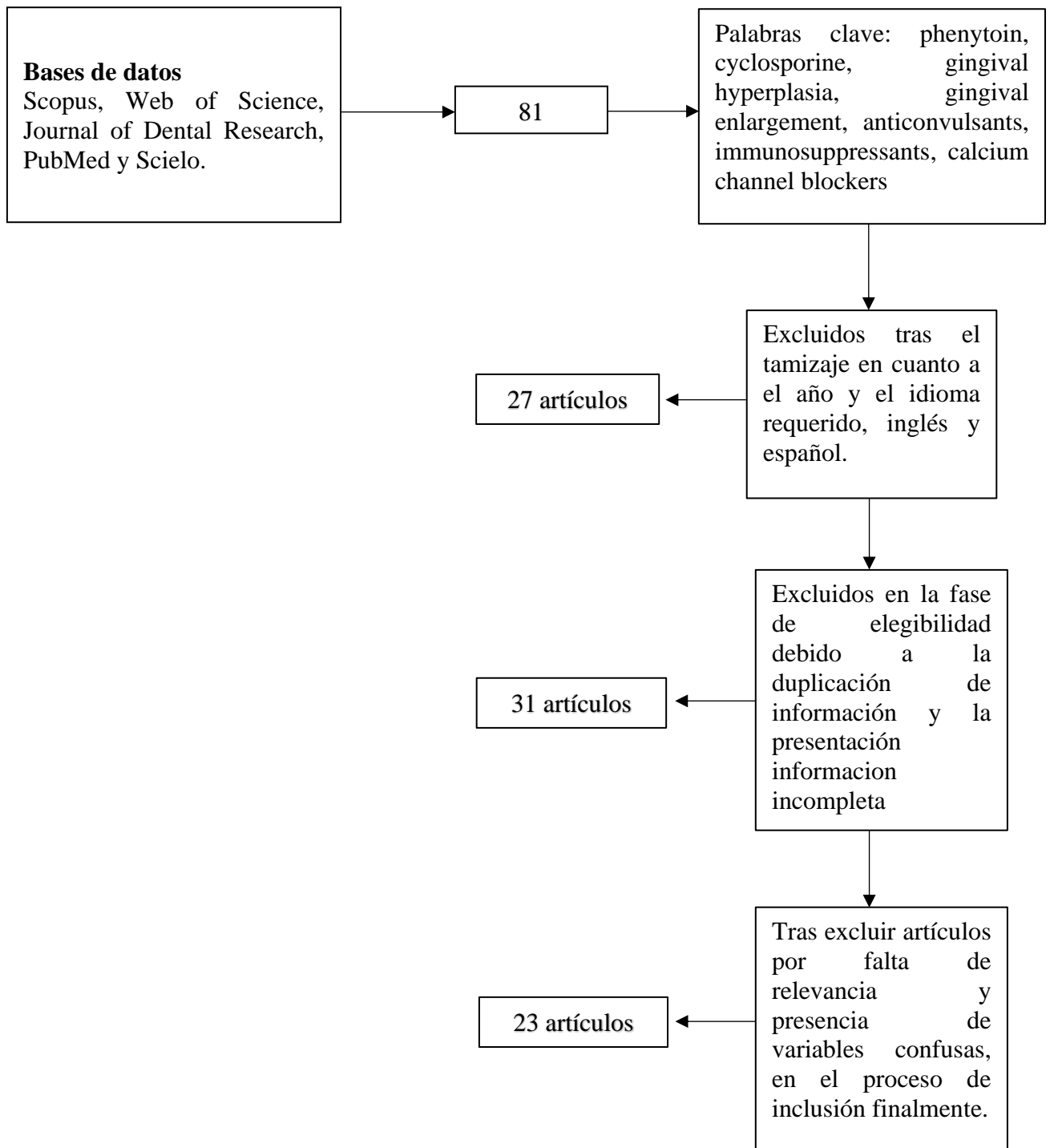
Operador	Descripción	Palabras usadas
AND (Intersección)	Reduce y especifica la búsqueda	1) Phenytoin AND gingival enlargement 2) Gingival enlargement AND cyclosporine 3) Immunosuppressants AND cyclosporine AND gingival hyperplasia
OR (Unión)	Amplia la búsqueda	1) Gingival hyperplasia OR calcium channel blockers 2) Gingival enlargement OR anticonvulsants 3) Phenytoin OR hyperplasia
NOT (exclusión)	El término o expresión que continua	1) Gingival hyperplasia NOT Farmacos 2) Gingival enlargement NOT Consecuencia 3) Hyperplasia gingival NOT Causa

Criterios de inclusión - exclusión

Inclusión: Se incluyeron artículos publicados desde el año 2018 que cubrían casos clínicos de hiperplasia gingival inducida por fármacos, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y actualizaciones de información por parte de autores con más de cuatro décadas de investigación en esta patología. La información se obtuvo de bases de datos científicas, utilizando operadores booleanos y filtros específicos para refinar la búsqueda. Se incluyeron artículos en inglés, español y portugués.

Exclusión: Se excluyeron artículos publicados hace más de 5 años, información obtenida de páginas web, datos que eran no específicos o incompletos, estudios que involucraban pruebas en animales y artículos que no proporcionaban una conclusión específica.

Tabla 2. Flowchart



RESULTADOS

Tabla 3. Prevalencia de hiperplasia gingival inducida por fármacos.

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO	PREVALENCIA
ANTICONVULSIVOS	Fenitoína	15% al 60%
	Carbamazepina	< 2%
	Primidona	< 2%
	Fenobarbital	< 2%
INMUNOSUPRESORES	Ciclosporina	13% al 85%
	Tacrolimus	14%
BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO	Nifedipina	50%
	Amlodipino	1.7% al 3.3%
	Verapamilo	4.1% al 19%

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia bibliográfica.^{2,5,12-14,18,22}

Tabla 4. Tipos de estudios caracterizados por los métodos utilizados.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	CONCLUSIÓN	VARIABLE
Ambicki M, et al. 2017	Revisión de la literatura	Es relevante evaluar la salud oral del paciente antes de recetar cualquier inmunosupresor ya que podemos estar frente a un paciente con una salud oral deficiente; la ciclosporina sigue siendo el fármaco de primera elección en pacientes que han recibido trasplantes de órganos y vale recalcar que este fármaco es un causante más de hiperplasia gingival y sustituir dicho fármaco por otro no garantiza la reversión del agrandamiento gingival.	Crecimiento gingival inducido por fármacos después de la terapia con ciclosporina A.
Nanda T, et al. 2019	Reporte de caso	El uso de la ciclosporina y amlodipino generan agrandamiento gingival, aun mas cuando hay una mezcla de este grupo de fármacos como son: inmunosupresores y bloqueadores de canales de calcio.	Crecimiento gingival causado por la terapia con ciclosporina A y amlodipino en un receptor de trasplante de riñón.

Drozdik A, et al. 2023	Revisión de la literatura	La deficiencia del ácido fólico altera las funciones celulares y provoca así el agrandamiento gingival. La transición de las células epiteliales a células mesenquimales resulta en una proliferación e invasión celular, seguido de esto la migración hacia el tejido conectivo donde se genera una nueva matriz extracelular.	Sobrecrecimiento gingival inducido por medicamentos y sus aspectos moleculares.
Lauritano D, et al. 2020	Revisión de la literatura	La ciclosporina suprime la liberación de enzimas proteolíticas de la matriz, lo que produce un acúmulo de la matriz extracelular en el tejido gingival.	El papel de la ciclosporina en la hiperplasia gingival.
Lauritano D, et al. 2020	Revisión de la literatura	Los anticonvulsivos actúan directamente a nivel del periodonto, estimulando la síntesis de matriz extracelular, disminuyendo su descomposición y generando así un agrandamiento excesivo del tejido gingival.	Efecto de la fenitoína y la gabapentina en los fibroblastos gingivales humanos.
Hatahira H, et al. 2017	Revisión sistemática	El grupo de fármaco que más se asocia a la hiperplasia gingival fue los bloqueadores de los canales de calcio, además de esto suele aparecer en un lapso de tiempo de 260 días aproximadamente.	Hiperplasia gingival inducida por medicamentos.
Cañas Diaz, et al. 2018	Reporte de caso	La hiperplasia gingival pudo ser causante por diversos factores, medios locales como acumulo de placa, consumo de triclimus y además de esto el uso de bloqueo de canales de calcio, se diseñó un correcto plan de tratamiento, primero educando al paciente y corrigiendo maneras de cepillado.	Presencia y la gravedad del agrandamiento gingival en el paciente, así como los medicamentos específicos implicados en el desarrollo de esta patología.
Gatson TN, et al. 2023	Revisión de literatura	Los anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de canales de calcio generan un desencadenamiento del mecanismo de la zona gingival, provocando alteraciones en ella y generando un daño gingival hasta provocar el agrandamiento gingival.	Tratamiento de las convulsiones focales complejas refractarias en adultos con vigabatrina (Sabril).
Candotto V, et al. 2019	Revisión sistemática	Entre los genes que se investigaron, 13 genes fueron significativos, todos menos uno resultó negativo después de 24 horas del tratamiento con la fenitoína.	Interacción entre la fenitoína y la mucosa gingival, con un enfoque en

			investigaciones moleculares.
Manzur Villalobos I, et al. 2017	Reporte de caso	La hiperplasia gingival inducida por antidepresivos y anticonvulsivos se observa comúnmente en la clínica dental, es importante realizar un correcto diagnóstico para verificar los factores causantes, así mismo la importancia de tener una higiene oral adecuada ya que es un factor primordial para evitar que dicha patología se vuelva más compleja.	Gravedad del agrandamiento gingival en los casos reportados, así como los medicamentos específicos implicados en su desarrollo.
Anil S, et al. 2020	Revisión de literatura	La presente revisión da a conocer a la fenitoína con un 50%-60% de prevalencia, ciclosporina 10%-85% de prevalencia y la nifedipina con un 50.8% de prevalencia, existen más fármacos relacionados con la hiperplasia gingival, pero estos son los que se encuentran en la actualidad más relacionados con esta patología.	Efectos adversos de medicamentos en los tejidos periodontales.
Bresnahan R, et al. 2020	Revisión de sistemática	La vigabatrina demostró su efecto en la reducción de la convulsión, es importante tomar en cuenta que se receta solo en adultos.	Eficacia de la vigabatrina en términos de reducción de las convulsiones y mejora del control de la enfermedad en pacientes con epilepsia focal resistente a los medicamentos.
Campoolo Gonzalez, et al. 2017	Reporte de caso	Es muy importante eliminar el factor local, se cree que pueda empeorar la hiperplasia gingival, como es la placa dental o la inflamación gingival. Se debe proceder lo antes posible para evitar procedimientos quirúrgicos como es la gingivectomía.	Presencia y la gravedad del agrandamiento gingival en el paciente, así como los efectos asociados con el uso de ciclosporina.
Marcos Bronstein, et al. 2017	Revisión de literatura	Para prevenir las enfermedades periodontales es muy importante acudir a la consulta odontológica al menos 2 veces por año, realizar profilaxis y control de placa para verificar la salud oral y la higiene oral del paciente, si es necesario se motiva al paciente para mejorar su salud oral; indicar técnicas de cepillado que estén	Orientaciones técnicas para la prevención y tratamiento de las enfermedades gingivales y periodontales.

		a corde con su cavidad oral. En caso de presentar hiperplasia gingival se puede tratar con terapias periodontales y en caso de ser necesario una gingivectomía.	
Ana Mary Montes de O, et al. 2020	Revisión sistemática	La tabla de incidencia del agrandamiento fue mínima en esta investigación, muy limitada en pacientes con epilepsia alcanzando grados 2 y 3 de severidad, los mismos que fueron tratados con carbamazepina y fenitoína, además de esto, la presencia de higiene oral deficiente y la existencia de enfermedad periodontal crónica.	Agrandamiento gingival medicamentoso en pacientes con hipertensión, cardiopatías y epilepsia.
Feijo Miguelis, et al. 2019	Revisión de literatura	El consumo de anticonvulsivos puede provocar hiperplasia gingival, sin embargo, es muy importante controlar al paciente en la clínica odontológica para evitar que esta patología empeore, realizando profilaxis y motivando al paciente.	Tratamiento sistémico y clínico del agrandamiento gingival asociado con el uso de anticonvulsivantes.
Wang IC, et al. 2023	Revisión sistemática	Los tres medicamentos mas frecuentes que inhiben la enzima convertidora de angiotensina fueron los antidepresivos con un 17.8%, medicamentos hipolipemiantes con un 16%, además de esto los bloqueadores de canales de calcio con un 14%	Asociación entre la periodontitis y los medicamentos sistémicos.
Michea Ma, et al. 2020	Reporte de caso	El agrandamiento gingival inducido por medicamentos, una manifestación de la gingivitis relacionada con la acumulación de placa dental, constituye una condición clínica cuyas estrategias de prevención y tratamiento se fundamentan en la evidencia existente, con el propósito de favorecer la salud periodontal del paciente a largo plazo.	Abordaje terapéutico del agrandamiento gingival influenciado por ciclosporina y nifedipina.
Veitia Cabarroca, et al. 2020	Revisión de literatura	Se diseñó un plan de atención que inicialmente incluyó actividades de motivación y educación en salud, control de placa dental y sesiones de remoción de sarro acompañadas de enjuagues con diacetato de clorhexidina al 0,2%. Después de un mes, se observó una ligera reducción	Agrandamiento gingival medicamentoso en un paciente con trasplante renal tratado con ciclosporina A.

		en el agrandamiento gingival en los sectores posteriores, aunque persistió en grado grave en los sectores anteriores. Tras consultar con el nefrólogo y con la administración de antibióticos, se optó por iniciar un tratamiento quirúrgico mediante la técnica de gingivectomía.	
Farook FF, et al. 2020	Revisión de literatura	La forma en que se generan los mediadores inflamatorios aún no se entiende del todo. Dada la frecuencia con la que ocurre el sobrecrecimiento gingival debido a la fenitoína, es necesario realizar más investigaciones en este campo para poder desarrollar tratamientos y medidas preventivas efectivas.	Mecanismos de la hiperplasia gingival inducida por fenitoína.
Rapone B, et al. 2019	Revisión bibliográfica	El aumento anormal de las encías causado por medicamentos es la reacción adversa más común entre pacientes que usan inmunosupresores, aunque se observa menos en aquellos que toman tacrolimus. Además, se ha observado que hay una mayor frecuencia de lesiones en las encías en pacientes que están en tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio.	Estado microbiológico periodontal" y su influencia en la ocurrencia del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina A y tacrolimus.
Bajkovec L, et al. 2021	Revisión de literatura	Preferentemente, se recomienda cambiar el medicamento y aplicar un tratamiento periodontal conservador como primera opción, reservando la cirugía para casos resistentes. Sin embargo, debido a la naturaleza multifactorial del problema y su tendencia a reaparecer si se continúa con el medicamento, se requiere un esfuerzo continuo para encontrar el tratamiento más efectivo para cada paciente. Esto implica un enfoque interdisciplinario que involucre la colaboración entre profesionales médicos y dentales.	Agrandamiento gingival inducido por medicamentos en pacientes cardiovasculares.
Priyadarshini GAG, et al. 2023	Reporte de caso	Se sugiere realizar una evaluación regular de la salud de las encías en pacientes hipertensos que comienzan a tomar bloqueadores de los canales de calcio, con el fin de detectar de manera temprana y tratar cualquier crecimiento excesivo de las encías. Es	Hiperplasia gingival inducida por bloqueadores de canales de calcio.

		<p>crucial educar a los pacientes sobre la importancia de mantener una buena higiene bucal para controlar los factores locales que puedan contribuir a este efecto adverso. Adicionalmente, se debe informar a los pacientes sobre este posible efecto secundario para fomentar la adopción de medidas adecuadas de cuidado oral.</p>	
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia bibliográfica.

18. DISCUSIÓN

Autores como, González et al¹⁷, Montes de Oca et al¹⁸ y Priyadarshini⁸ presentan casos clínicos sobre la hiperplasia gingival inducida por fármacos, detallando manifestaciones clínicas similares. La hiperplasia inducida por anticonvulsivos, inmunosupresores y ciclosporina se caracteriza por un engrosamiento periodontal firme, sin dolor, de color rosa pálido y con lobulaciones desde el margen gingival. Señalan que la ausencia de hiperplasia en áreas edéntulas se debe a la falta de acumulación de placa bacteriana, un factor clave en la exacerbación de la condición. Además, la eliminación de irritantes locales como malposiciones dentales, restauraciones inadecuadas y aparatos ortodónticos puede reducir la progresión de la patología. En pacientes edéntulos, estos factores pierden relevancia, sugiriendo la extracción dental en pacientes no colaboradores para evitar la progresión, mientras que autores como, Ambicki et al¹⁶ y Bresnahan et al¹⁴, añaden que la inflamación local influye en la coloración de la hiperplasia, que puede variar a rojo-azulado o rojo, indicando inflamación causada por placa y la respuesta inmunológica. En los artículos de Drozdik et al⁴, Lauritano et al¹³ y Farook et al²¹, exploran la fisiopatología e histopatología de la hiperplasia gingival, indicando que ciertos fármacos activan fibroblastos y promueven su crecimiento excesivo. Estos medicamentos también reducen la absorción de folato, lo cual, junto con factores genéticos, limita la producción de enzimas necesarias para degradar el tejido agrandado. Además, destacan el papel de las metaloproteinasas en la modificación del entorno extracelular y la degradación de la matriz extracelular, identificando áreas de fibrosis, alteraciones en las fibras de colágeno y aumento de vasos sanguíneos en la hiperplasia gingival crónica. Por su parte, Rapone et al², y Gatson et al³, coinciden con estos hallazgos, subrayando la complejidad del mecanismo y la necesidad de estudios adicionales para una comprensión más profunda..

Ambicki et al¹⁶, Cañas et al⁵, Rapone et al² y Priyadarshini et al⁸, en sus respectivos artículos, coinciden en que la hiperplasia gingival inducida por fármacos puede atribuirse principalmente a tres grupos: inmunosupresores, anticonvulsivos y bloqueadores de los canales de calcio. Los cuales detallan los fármacos más relacionados con esta patología en cada grupo mostrando una prevalencia similar, por lo tanto, se encontró que aproximadamente el 50% en anticonvulsivos, el 13%, 85% en inmunosupresores y el 50% en bloqueadores de canales de calcio, experimentando dicha patología como efecto secundario. Además, señalan que los pacientes que consumen bloqueadores de canales de calcio e inmunosupresores pueden tener una mayor prevalencia de hiperplasia gingival. Según, Bajkovec et al¹, y Campolo et al¹⁷, coinciden en parte con los autores mencionados anteriormente. Sin embargo, en sus artículos señalan que el consumo simultáneo de bloqueadores de canales de calcio e inmunosupresores no ha mostrado una mayor prevalencia de la patología; de hecho, observaron una mejora en esta condición. No obstante, sugieren que cambiar el fármaco causante de la patología podría reducir su prevalencia, siempre y cuando se obtenga el consentimiento del médico de cabecera.

19. CONCLUSIÓN

- 1.** La prevalencia de la hiperplasia gingival inducida por fármacos varía según el grupo farmacológico, oscilando entre porcentajes bajos y cifras significativamente altas. Esta variabilidad refleja la diversidad de medicamentos y condiciones clínicas de los pacientes.
- 2.** La hiperplasia gingival inducida por fármacos se manifiesta como un engrosamiento firme y no doloroso del tejido gingival, que puede ser localizado o generalizado. Su color varía de rosa pálido sin inflamación a rojo o rojo azulado con inflamación. Afecta principalmente las zonas anteriores de la boca, comprometiendo la estética, y comienza en las papilas interdentes, extendiéndose hasta la corona dental en casos severos. No se observa en áreas desdentadas.
- 3.** La hiperplasia gingival inducida por fármacos resulta de la interacción entre factores genéticos, celulares y moleculares. Los medicamentos pueden causar crecimiento excesivo del tejido gingival al afectar fibroblastos, disminuir la absorción de folato y alterar las metaloproteinasas de la matriz. La inflamación y la placa bacteriana también agravan esta condición. Comprender estos

mecanismos es crucial para prevenir y manejar adecuadamente la hiperplasia gingival en pacientes bajo tratamiento farmacológico.

4. La histopatología de la hiperplasia gingival inducida por fármacos muestra un aumento de fibroblastos y miofibroblastos y mayor síntesis de matriz extracelular, especialmente colágeno. Esto provoca el engrosamiento del tejido conectivo en la lámina propia gingival, con fibrosis y alteraciones en las fibras colágenas. También se observan cambios en la vascularización del tejido y, a veces, presencia de células inflamatorias.
5. La investigación identificó tres grupos farmacológicos principales asociados con la hiperplasia gingival. La fenitoína fue el anticonvulsivo más relacionado, seguida por carbamazepina, primidona y fenobarbital. En inmunosupresores, la ciclosporina y tacrolimus mostraron una prevalencia significativa. En bloqueadores de canales de calcio, la nifedipina fue la más destacada, seguida por amlodipino y verapamilo. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar estos medicamentos al evaluar el riesgo de hiperplasia gingival.

20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bajkovec L, Mrzljak A, Likic R, Alajbeg I. Drug-induced gingival overgrowth in cardiovascular patients. *World J Cardiol.* 2021;13(4):68-75. doi:10.4330/wjc.v13.i4.68
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8069521/pdf/WJC-13-68.pdf>
2. Rapone B, Ferrara E, Santacroce L, et al. Periodontal microbiological status influences the occurrence of cyclosporine-a and tacrolimus- induced gingival overgrowth. *Antibiotics.* 2019;8(3):1-14. doi:10.3390/antibiotics8030124
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784123/pdf/antibiotics-08-00124.pdf>
3. Gatson TN, Freemont OA, Coleman RL, et al. Vigabatrin (Sabril) for the Treatment of Refractory Complex Focal Seizures in Adults: Pharmacologic and Clinical Considerations. *Cureus.* 2023;15(10):1-8. doi:10.7759/cureus.46414
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10621625/pdf/cureus-0015-00000046414.pdf>
4. Drożdżik A, Drożdżik M. Drug-Induced Gingival Overgrowth—Molecular Aspects of Drug Actions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):1-17. doi:10.3390/ijms24065448
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10052148/pdf/ijms-24-05448.pdf>
5. Cañas Díaz LV, Pardo Silva MI, Arboleda Salaimán SS. Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico / Drug-Induced Gingival Overgrowth. A Clinical Case Report. *Universitas Odontologica.* 2018;36(77):1-10. doi:10.11144/javeriana.uo36-77.agim
<https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/20941/16263>
6. Candotto V, Pezzetti F, Baj A, et al. Phenytoin and gingival mucosa: A molecular investigation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:1-5. doi:10.1177/2058738419828259
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822187/pdf/10.1177_2058738419828259.pdf
7. Manzur-Villalobos I, Díaz-Rengifo IA, Manzur-Villalobos D, Díaz-Caballero AJ. Agrandamiento gingival farmacoinducido: Serie de casos. *Univ Salud.* 2017;20(1):1-8. doi:10.22267/rus.182001.113
<https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/3293/pdf>
8. Golda Priyadarshini GA, Edsor E, Sajesh S, Neha K, Gangadhar R. Calcium channel blockers-Induced iatrogenic gingival hyperplasia: Case series. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023;15(5):821-824. doi:10.4103/jpbs.jpbs_634_22
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10466632/>
9. Nanda T, Singh B, Sharma P, Arora KS. Cyclosporine A and amlodipine induced gingival overgrowth in a kidney transplant recipient: Case presentation with literature review. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5):1-5. doi:10.1136/bcr-2019-229587
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6557534/pdf/bcr-2019-229587.pdf>
10. Bronstein M. *Orientaciones Técnicas Para La Prevención y Tratamiento de Las Enfermedades Gingivales y Periodontales.* 2017:1-53
https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wpcontent/uploads/2018/02/2018.01.23_OT-enfermedades-gingivales-y-periodontales.pdf

11. Lauritano D, Palmieri A, Lucchese A, Di Stasio D, Moreo G, Carinci F. Role of cyclosporine in gingival hyperplasia: An in vitro study on gingival fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):1-13. doi:10.3390/ijms21020595 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014429/pdf/ijms-21-00595.pdf>
12. Anil S, Alyafei SHSA, George AK, Chalisserry EP. Adverse Effects of Medications on Periodontal Tissues. *Oral Disease.*2020:1-19. <https://www.intechopen.com/chapters/71881>
13. Lauritano D, Moreo G, Limongelli L, Tregambi E, Palmieri A, Carinci F. Drug-induced gingival overgrowth: A pilot study on the effect of diphenylhydantoin and gabapentin on human gingival fibroblasts. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):1-13. doi:10.3390/ijerph17218229 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664415/pdf/ijerph-17-08229.pdf>
14. Bresnahan R, Gianatsi M, Maguire MJ, Tudur Smith C, Marson AG. Vigabatrin add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;2020(7):1-44. doi:10.1002/14651858.CD007302.pub3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8211760/pdf/CD007302.pdf>
15. Hatahira H, Abe J, Hane Y, et al. Drug-induced gingival hyperplasia: a retrospective study using spontaneous reporting system databases. *J Pharm Health Care Sci.* 2017;3(1):1-11. doi:10.1186/s40780-017-0088-5 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5518137/pdf/40780_2017_Article_88.pdf
16. Ambicki M, Brodowski R, Mucha M, et al. Drug-induced gingival overgrowth after cyclosporin A therapy. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2017;15(1):82-86. doi:10.15584/ejcem.2017.1.13 <https://pdfs.semanticscholar.org/4706/fb199f472932c69b5406cc27a33a940cc85f.pdf>
17. Campolo González A, Núñez Castañeda L, Romero Romano P, Rodríguez Schneider A, Fernández Toro M de los Á, Donoso Hofer F. Agrandamiento gingival por ciclosporina: reporte de un caso. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral.* 2016;9(3):226-230. doi:10.1016/j.piro.2015.05.002 <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v9n3/art03.pdf>
18. Mary Montes MGFVeitia. Agrandamiento gingival medicamentoso en pacientes que padecen hipertensión, cardiopatías y epilepsia. *Acta Medica del Centro.* 2020;15(1):1-9. <http://scielo.sld.cu/pdf/amdc/v15n1/2709-7927-amdc-15-01-72.pdf>
19. Wang IC, Askar H, Ghassib I, Wang CW, Wang HL. A Case-control Study Short Running Title: Association Between Periodontitis and Systemic Medications. *J Periodontol.*2023:1-35. doi:10.1902/jper.10532 <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/163409/jper10532.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Feijó Miguelis TM, Von Ahn Pinto K, Rilling Nova Cruz LE, Aitken Saavedra JP, Martos J. Systemic and clinical treatment of gingival hyperplasia associated with use of anticonvulsant. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral.* 2019;12(1):50-52. doi:10.4067/s0719-01072019000100050 <https://www.scielo.cl/pdf/piro/v12n1/0719-0107-piro-12-01-00050.pdf>
21. Farook FF, M. Nizam MN, Alshammari A. An Update on the Mechanisms of Phenytoin Induced Gingival Overgrowth. *Open Dent J.* 2020;13(1):430-435. doi:10.2174/1874210601913010430

<https://opendentistryjournal.com/contents/volumes/V13/TODENTJ-13-430/TODENTJ-13-430.pdf>

22. Cabarrocas FV. Informe de caso. Agrandamiento gingival medicamentoso en paciente con trasplante renal tratado con ciclosporina A Drug-induced gingival enlargement in a kidney transplant patient treated with cyclosporine A. *Revista Científica Villa Clara*.2019:1-6. <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v23n2/1029-3043-mdc-23-02-145.pdf>
23. Michea MaA, Dittus P, Fernández M, Neira P. Abordaje Terapéutico de Agrandamiento Gingival Influenciado por Ciclosporina y Nifedipino. Reporte de Caso. *International journal of interdisciplinary dentistry*. 2020;13(3):168-171. doi:10.4067/s2452-55882020000300168
<https://www.scielo.cl/pdf/ijoid/v13n3/2452-5588-ijoid-13-03-168.pdf>

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN DE LA CARRERA DE
ODONTOLOGÍA CAMPUS AZOGUES

CERTIFICA

Que, el presente trabajo de titulación denominado “**Hiperplasia Gingival inducida por fármacos. Revisión bibliográfica**”, realizado por **Brayan Andrés López Criollo**, ha sido inscrito y es pertinente con las líneas de investigación de la Carrera de Odontología, de la Unidad Académica de Salud y Bienestar y de la Universidad, por lo que está expedito para su presentación.

Azogues, 27 de Mayo del 2024


Ing. Ángel A...
RESPONSABLE

Brayan Andrés López Criollo portador de la cédula de ciudadanía N° **1900859396**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Hiperplasia Gingival inducida por fármacos. Revisión bibliográfica”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 30 de mayo de 2024



Brayan Andrés López Criollo

1900859396