



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**  
**FACULTAD DE LA SALUD HUMANA**  
**CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

**AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR MEDICAMENTOS: FENITOÍNA Y  
CICLOSPORINA A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**AUTORA:**

Grace Maribel Flores Lozano

**DIRECTORA:**

Dra. Daniela Calderón Carrión PhD

**TRABAJO DE  
TITULACIÓN PREVIO  
A LA OBTENCIÓN  
DEL TÍTULO DE  
ODONTÓLOGA**

**LOJA- ECUADOR**

**2022**

Loja, 25 de Abril de 2022

## **CERTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Dra. Daniela J. Calderón C. Phd**

**DIRECTORA DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**CERTIFICO:**

Que he revisado y orientado todo proceso de elaboración del trabajo de titulación de grado titulado:

**AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR MEDICAMENTOS: FENITOÍNA Y CICLOSPORINA A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA** de autoría de la estudiante Grace Maribel Flores Lozano, previa a la obtención del título de odontóloga, una vez que el trabajo cumple con todos los requisitos exigidos por la Universidad Nacional de Loja para el efecto, autorizo la presentación para la respectiva sustentación y defensa.



Firmado electrónicamente por:

**DANIELA JANETH  
CALDERON CARRION**

**Dra. Daniela J. Calderón C. Phd**

**DIRECTOR/A DE TESIS**

## AUTORÍA

Yo Grace Maribel Flores Lozano, declaro ser la autora del presente trabajo de titulación y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi trabajo de titulación en el Repositorio Digital Institucional-Biblioteca Virtual



Firmado electrónicamente por:  
GRACE MARIBEL  
FLORES LOZANO

**Firma:**

**Cedula de identidad:** 1105827230

**Fecha:** 27 de Julio de 2022

**Correo electrónico:** [grace.flores@unl.edu.ec](mailto:grace.flores@unl.edu.ec)

**Celular:** 0969440532

## CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo Grace Maribel Flores Lozano, declaro ser autora del trabajo de titulación, titulado Agrandamiento Gingival Inducido Por Medicamentos: Fenitoína y Ciclosporina A. Revisión Bibliográfica, como requisito para obtener el título de Odontóloga, autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior, con los cuales tenga convenio la universidad

La Universidad Nacional de Loja no se responsabiliza por la copia de plagio del trabajo de titulación que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los veintisiete días del mes de Julio del dos mil veintidós

**Firma:**



**Autora:** Grace Maribel Flores Lozano

**Cédula:** 1105827230

**Dirección:** Taxiche y Belisario Moreno

**Correo electrónico:** [grace.flores@unl.edu.ec](mailto:grace.flores@unl.edu.ec)

**Celular:** 0969440532

### DATOS COMPLEMENTARIOS:

**Directora de titulación:** Dra. Daniela J. Calderón C. Phd

### Tribunal de grado:

Dra. Esp. Ana Maria Granda (PRESIDENTA DEL TRIBUNAL DE GRADO)

Dra. Esp. Darlen Díaz Perez (VOCAL DEL TRIBUNAL DE GRADO)

Odt. Esp. Juan Peñafiel Vintimilla (VOCAL DEL TRIBUNAL DE GRADO)

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de titulación está dedicada a:

A mi madre Rosa que con su amor, apoyo y esfuerzo me ha permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, ha sido un pilar fundamental en mi vida, gracias porque con sus consejos y palabras de aliento me ayudaron a seguir y no rendirme fácilmente y que de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

A mi padre Wilman que aunque no esté ya conmigo, sé que cuida de mí y me protege, cada logro en mi vida es gracias a él, porque me enseñó que ser perseverante y valiente, a luchar por mis sueños, ha sido mi más grande motivación.

A mis hermanos Carlos, Diego y Verónica quienes con su presencia, respaldo, cariño y apoyo me impulsan a salir adelante, además de saber que mis logros también son los suyos.

Con gran amor les dedico este logro.

*Grace Maribel Flores Lozano*

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, le agradezco a Dios por concederme la inteligencia, fortaleza y perseverancia para terminar mi carrera y culminar con este trabajo de investigación.

Mi sincero agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja y a todos los docentes que contribuyeron con mi formación profesional durante mi preparación académica.

Agradezco a mi directora de Tesis por la paciencia durante todo este proceso y por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico.

A mi madre y hermanos por todo su esfuerzo y dedicación, siempre me impulsaron a seguir estudiando; sin ellos no hubiera sido posible lograr con éxito mi profesión.

Agradezco a mis amigas, que durante estos cinco años de carrera han compartido su conocimiento conmigo sin esperar nada a cambio y me han apoyado.

*Grace Maribel Flores Lozano*

## INDICE

CERTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	ii
AUTORÍA .....	iii
CARTA DE AUTORIZACIÓN .....	iv
DEDICATORIA.....	v
AGRADECIMIENTO.....	vi
INDICE.....	vii
1. TITULO.....	1
2. RESUMEN.....	2
2.1. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. MARCO TEÓRICO .....	7
4.1 Origen Embriológico de los tejidos.....	7
4.2 Tejido conjuntivo o conectivo (TC).....	8
4.21 Componentes celulares y extracelulares .....	8
4.22 Histogenesis: Distribucion y variedades del tejido conjuntivo .....	11
4.23 Respuestas normales y patológicas del tejido conjuntivo .....	13
4.3 Mucosa Bucal.....	13
4.31 Epitelio .....	13
4.4 Anatomía del Periodonto.....	15
4.4.1 Anatomía Macroscópica .....	15
4.4.2 Anatomía microscópica.....	16
4.4.2.1 Epitelio bucal.....	16
4.4.2.2 Unión dentogingival.....	17
4.5 Sistema Linfático periodontal.....	18
4.6 Agrandamiento gingival.....	19
4.6.1. Definición de Agrandamiento Gingival.....	19
4.6.2 Agrandamiento gingival a nivel celular.....	19
4.6.3 Tipos de Agrandamiento Gingival.....	20
4.6.4 Características clínicas del agrandamiento Gingival.....	22
4.6.5 Características histopatológicas del agrandamiento gingival.....	23

4.7. Agrandamiento Gingival Asociado a Medicamentos .....	24
4.7.1. Definición De Fenitoína.....	24
4.7.2 Definición de Ciclosporina A .....	28
4.8 Acción de la Fenitoína y la Ciclosporina A en el Periodonto .....	32
4.8.1 Mecanismo de Acción de la Fenitoína en el Periodonto .....	32
4.8.2 Mecanismo de acción de la Ciclosporina A en el periodonto .....	32
4.9 Factores predisponentes que influyen en el agrandamiento gingival por fármacos .....	33
4.9.1 Placa Bacteriana.....	33
4.9.2 Otros Factores.....	33
4.10 Diagnóstico clínico y métodos de diagnóstico del agrandamiento gingival por medicamentos.....	34
4.10.1. Índices de medida del agrandamiento gingival .....	35
4.11. Prevención y Tratamiento.....	37
5. METODOLOGÍA.....	39
6 RESULTADOS .....	41
7. DISCUSIÓN .....	46
8 CONCLUSIONES.....	50
9. RECOMENDACIONES .....	51
10 BIBLIOGRAFÍA.....	52
11. ANEXOS .....	56

## INDICE DE TABLAS

RESULTADOS .....	41
Tabla 1 .....	41
<i>Características Clínicas del Agrandamiento Gingival Inducido por la Fenitoína y Ciclosporina A</i> .....	41
Tabla 2 .....	43
<i>Mecanismo de Acción de la Fenitoína y Ciclosporina A sobre Epitelio Gingival</i> .....	43
Tabla 3 .....	44
<i>Factores Predisponentes que Coadyuven en la Formación de la Hiperplasia Gingival Inducida por la Fenitoína y Ciclosporina A</i> .....	44

## INDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Designación de director de tesis .....	56
Anexo 2 Pertinencia del trabajo de titulación .....	57
Anexo 3 Certificación de tracción del resumen.....	58
Anexo 4 Certificación del tribunal de grado .....	59
Anexo 5 Matriz de artículos .....	60

## **1. TITULO**

**AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR MEDICAMENTOS: FENITOÍNA Y  
CICLOSPORINA A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## 2. RESUMEN

El agrandamiento gingival es un efecto secundario muy frecuente en personas sometidas a tratamientos con medicamentos como la fenitoína y ciclosporina A. La demanda odontológica se produce cuando existen molestias, dolor o cuando la estética se encuentra comprometida, por este motivo la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo conocer la influencia de medicamentos como la fenitoína y la ciclosporina A en el agrandamiento gingival, definir las características clínicas del agrandamiento gingival inducido por la fenitoína y ciclosporina A, definir el mecanismo de acción de la fenitoína y la ciclosporina A sobre el epitelio gingival, detallar otros factores predisponentes que coadyuven en la formación de la hiperplasia gingival inducida por la fenitoína y ciclosporina A. Para la presente investigación se realizó un estudio de tipo no experimental, de carácter descriptivo, analítico y retrospectivo, en la cual se incluyó 22 artículos científicos en inglés y español, 4 tesis, 4 libros, los cuales fueron obtenidos de las bases de datos PubMed, Google académico, MedLine, Cochrane Library Plus. Del análisis realizado, las características clínicas más comunes en el agrandamiento gingival por medicamentos como la fenitoína y la ciclosporina A son: inflamación en zonas de papilas con coloración rojiza circunscrita a márgenes gingivales en un 100% y problemas de masticación, estética en un 100%. Además se observó que el 100 % de los artículos revisados mencionan que el factor predisponente más común es la placa bacteriana y el 81% inflamación. En cuanto al mecanismo de acción de la fenitoína el 100% de los artículos revisados describen que estimula la proliferación de poblaciones fibroblastos, por otra parte, el 81% de los artículos describe que el mecanismo de acción de la Ciclosporina A modificar la señalización en los fibroblastos y aumenta la secreción de interleucina-6.

**Palabras clave:** *agrandamiento gingival, hiperplasia gingival, fenitoína, ciclosporina A.*

## 2.1 ABSTRACT

Gingival enlargement is a prevalent side effect in people undergoing treatment with medications such as phenytoin and cyclosporine A; the dental demand is generated when there is discomfort, pain, or when the aesthetic is compromised. Therefore, the present bibliographic review aims to know the influence of drugs such as phenytoin and cyclosporine A in gingival enlargement. To define the clinical characteristics of gingival enlargement induced by phenytoin and cyclosporine A, determine the mechanism of action of phenytoin and cyclosporine A on the gingival epithelium; to detail other predisposing factors that contribute to the formation of gingival hyperplasia induced by phenytoin and cyclosporine A. For the present research paper, a non- experimental, descriptive, analytical, and retrospective study was undertaken, which incorporated 22 scientific articles in English and Spanish, 4 theses, and 4 books obtained from the databases PubMcd, Google Scholar, McdLinc, Cochran Library Plus. From the analysis undertaken, the most common clinical characteristics in gingival enlargement due to drugs such as phenytoin and cyclosporine A are inflammation in papillae areas with reddish coloration circumscribed for gingival margins in 100% and chewing, esthetic problems in 100%. We also observed that 100% of the articles reviewed mentioned that the most common predisposing factor was bacterial plaque and 81% inflammation. Regarding the mechanism of action of phenytoin, 100% of the articles reviewed describe that it stimulates the proliferation of fibroblast populations; on the other hand, 81% of the scientific manuscripts described that the mechanism of action for Cyclosporin A modifies signaling in fibroblasts and increases the secretion of interleukin 6.

**Keywords:** gingival enlargement, gingival hyperplasia, phenytoin, cyclosporin A.

### 3. INTRODUCCIÓN

El agrandamiento gingival es una condición benigna de la cavidad oral que se caracteriza por el incremento en masa y volumen del tejido gingival (Manzur-Villalobos et al., 2017); este es considerado como una alteración multifactorial en cuyo desarrollo pueden influir la edad del paciente, la predisposición genética, la dosis administrada del medicamento como ciclosporina y fenitoína, la duración del tratamiento con fármacos, los niveles plasmáticos alcanzados del fármaco en la sangre, la placa bacteriana existente en la cavidad oral y la existencia previa de enfermedad gingival o periodontal.

La clasificación del agrandamiento gingival se considera por factores etiológicos y por la ubicación y distribución. Por su etiología: agrandamiento inflamatorio agudo y crónico, agrandamiento gingival inducido por fármacos como anticonvulsivos, inmunosupresores, bloqueadores de los canales de calcio, el agrandamiento gingival condicionado (embarazo, pubertad, deficiencia de vitamina C y otros); el agrandamiento gingival provocado por enfermedades sistémicas leucemia, enfermedades granulomatosas, agrandamiento gingival neoplásico, agrandamiento gingival falso. Según su localización y distribución pueden ser, localizados, generalizados, marginales, papilares, difusos, discretos (Flores, 2018).

El agrandamiento gingival es un efecto adverso frecuente inducido por medicamentos se define como el crecimiento anormal de la encía desde la papila interdental, que se extiende progresivamente hacia el margen gingival de los dientes involucrados, en las caras vestibulares, palatinas o linguales. Los medicamentos asociados se clasifican en tres grupos: anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio (Cañas et al., 2018).

Michea, 2020 en su estudio identificó factores que predisponen al desarrollo y la expresión de cambios gingivales influenciados por medicamentos, estos factores predisponentes son: aumento de placa dental e inflamación gingival, edad del paciente, género, genética, tipo de medicamento, dosis del medicamento, concentración en sangre (plasmática, tisular y salival) y duración de la terapia con medicamentos.

La primera descripción clínica de hiperplasia gingival la reportó Kimball, en 1939, y se asoció con el uso de fenitoína. Estudios demuestran que la fenitoína causa agrandamiento gingival en el 50 % de los pacientes que la consumen. (Cañas Díaz et al., 2018). Así también, la fenitoína y sus

metabolitos tienen una acción directa sobre la población de fibroblastos de alta actividad presente en la encía, que conduce a un aumento posterior en la producción de colágeno. Los fibroblastos gingivales también pueden metabolizar la fenitoína y esto puede determinar la susceptibilidad del paciente al agrandamiento gingival (Pietshmann et al., 2020).

Por otra parte, la ciclosporina A (CsA) es un potente inmunosupresor que pertenece al grupo de inhibidores de la calcineurina, estudios han demostrado que del 25 % al 30 % de pacientes que consumen CsA desarrollan agrandamiento gingival (Cañas Díaz et al., 2018). Las variaciones en la intensidad de integrina  $\alpha 2\beta 1$  en fibroblastos pueden conducir a la adhesión alterada para colágeno de tipo I y, por consiguiente, a la supresión de la fagocitosis, que puede ser uno de los mecanismos para el sobrecrecimiento gingival inducido por este fármaco (Zerón. GV & Sautto. M, 2016).

Turkoglu en el 2014, realizó un estudio para observar la reacción del fluido crevicular gingival en pacientes sometidos a trasplante renal, los cuales ingerían ciclosporina y se observó la infiltración de neutrófilos debida a una inflamación prolongada, lo que pudo haber aumentado los niveles de IL-37 en los sitios donde hay agrandamiento gingival, este estudio fue un gran aporte a la patogénesis del agrandamiento gingival.

Odiun y cols evaluaron a 40 pacientes que recibieron tratamiento con ciclosporina durante al menos 2 meses y concluyó que la severidad de la hiperplasia gingival se asoció significativamente con una higiene bucal inadecuada.

En un estudio transversal, Brunet et al. (2001) evaluó la prevalencia de agrandamiento gingival con dos índices y los factores de riesgo para su desarrollo. Se notó un índice de agrandamiento gingival más alto en los pacientes tomando fenitoína (73%).

El tratamiento, prevención y manejo del Agrandamiento gingival influenciado por medicamentos puede abordarse considerando la prevención de la inflamación gingival inducida por placa dental, eliminación de la infección periodontal cuando ya está establecida en el paciente, terapia quirúrgica y terapia de soporte periodontal (Michea et al., 2020).

En la actualidad según diferentes estudios el agrandamiento gingival es un problema que afecta a la mayoría de la población que consume estos medicamentos. El crecimiento de la encía puede provocar migración dentaria patológica, alteración de la función masticatoria, interferencias con el

habla, problemas gingivales, periodontales y problemas estéticos, existiendo variaciones en el patrón clínico. A pesar de que existen diferentes tipos de agrandamiento gingival el diagnóstico aún sigue siendo un reto para el profesional.

Por esto, el presente estudio tiene como objetivo recopilar la información más relevante sobre la hiperplasia gingival inducida por medicamentos, concentrándose en los medicamentos que con mayor frecuencia causan esta patología como son la fenitoína y la ciclosporina A.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 Origen Embriológico de los tejidos

Las células poseen características que hacen posible su supervivencia en forma autónoma, esto quiere decir que las células, se nutren, excretan, proliferan y cumplen funciones básicas para su mantenimiento. Al producirse las asociaciones que dan origen a un organismo unicelular, las células adquieren propiedades diferenciales que se caracterizan como distintos tipos de celulares, que sintetizan, segregan y organizan componentes extracelulares específicos. (Aldo R. Eynard, 2008)

El pequeño conglomerado de células embrionarias pluripotentes que se conoce como mórula inicia su etapa de diferenciación temprana que las llevará a transformarse en un embrión trilaminar. Los cambios morfo genéticos responsables desde un conglomerado celular esférico y macizo hasta una estructura plana trilaminar están determinados por factores genético y factores epigenéticos. La combinación de estos factores conduce a la diferenciación y expresión de familias moleculares asociados con la adhesividad intercelular, con la creación de sustratos para la migración celular, con la síntesis y organización de la matriz extracelular. (Aldo R. Eynard, 2008)

De esta manera se forman poblaciones celulares que comparten características morfológicas y funcionales definidas; esas poblaciones celulares forman los diferentes tejidos que mantienen estructuras y actividades complementarias al interactuar con otros tipos celulares y con componentes extracelulares. (Aldo R. Eynard, 2008)

Uno de los factores que determina las características propias de los diferentes tejidos es la forma de asociación entre sus células y la relación con la matriz extracelular. Los distintos tipos de tejidos se clasifican según su origen embriológico, diferenciación morfológica y especialización funcional de los cuales se conoce diferentes variedades:

1. Tejido epitelial (origen embriológico del ectodermo, mesodermo, endodermo)
2. Tejido conectivo (origen embriológico del mesodermo)
3. Tejido Muscular (origen embriológico mesodermo)
4. Tejido nervioso (origen embriológico ectodermo)

De esta manera, mientras los epitelios se derivan de las tres láminas embrionarias, los otros tejidos derivan de solo una de ellas. Por otra parte, la distribución de los tejidos se relaciona con la función que desempeñan en las distintas regiones del organismo. (Aldo R. Eynard, 2008)

Así mismo, la función de los tejidos está asociada a sus componentes celulares y extracelulares. Mientras el componente extracelular sea máximo y fluido en la sangre, el resto de los tejidos conectivos poseen una gran cantidad de matriz extracelular cuyos componentes le confieren elasticidad; por el contrario; los tejidos epitelial, muscular y nervioso escasa matriz extracelular. (Aldo R. Eynard, 2008)

Por otra parte, en tejidos adultos, nuevas células diferenciadas son generadas continuamente a partir de células madre como en los tejidos de la epidermis y tejido conectivo. En otros tejidos solo existe una renovación cuando tejido dañado libera señales moleculares que originan el recambio celular (Aldo R. Eynard, 2008)

## **4.2. Tejido conjuntivo o conectivo (TC)**

Las características fundamentales del tejido conectivo depende de sus componentes, así, la gran variedad de tipos de celulares explica las funciones del tejido conectivo como de defensa. (Aldo R. Eynard, 2008)

La resistencia mecánica depende de la presencia de la proteína, el tropocolágeno que forma las fibras colágenas y de reticulina, mientras que la capacidad del tejido conectivo para almacenar agua depende de unos carbohidratos denominados proteoglucanos (PG) abundantes en la matriz extracelular. (Aldo R. Eynard, 2008)

### ***4.2.1 Componentes celulares y extracelulares***

El tejido conjuntivo está formado por células y matriz extracelular (MEC).

#### ***4.2.1.1 Células***

Las células fijas que residen en el tejido conectivo son: fibroblastos, células mesenquimáticas persistentes, células adiposas y células pigmentadas, por otra lado, las células

móviles son originadas en la médula ósea y llegan al tejido conectivo para cumplir diferentes funciones tras su paso por la sangre, estas son: monocitos, macrófagos, células presentadoras de antígenos, linfocitos, plasmocitos, mastocitos y granulocitos. (Aldo R. Eynard, 2008)

**-Fibroblastos:** Estas son las células son las más comunes, son basófilos, grandes, fusiformes con numerosas prolongaciones que se extienden entre haces de fibras extracelulares que la célula sintetiza como el colágeno y glucoproteínas como la fibronectina. El núcleo del fibroblasto es esférico u ovoide, según la forma de la célula. La apariencia morfológica del fibroblasto varía según su estado funcional. (Aldo R. Eynard, 2008)

El fibroblasto presenta todas las características de las células que están elaborando las proteínas para la exportación como: 1) tropocolágeno, que da origen a las fibras de colágeno y de reticulina; 2) elastina y fibrilina; 3) glucoproteínas; 4) proteoglicanos. (Aldo R. Eynard, 2008)

Además, los fibroblastos participan en la remodelación de la matriz extracelular, ya sea endocitando y destruyendo los componentes estructurales y transformándose en filamentos contráctiles que favorecen en la cicatrización. (Aldo R. Eynard, 2008)

Cuando el fibroblasto se especializa en sintetizar las fibras de reticulina se denomina célula reticular o elastocito cuando produce la elástica en el estroma de la córnea y tenocito en los tendones. Además, su superficie presenta receptores para el factor de crecimiento fibroblástico. (Aldo R. Eynard, 2008)

**-Células mesenquimáticas indiferenciadas:** Son células pluripotentes con un aspecto similar al de los fibroblastos pero con un menor desarrollo de organelos, por ello, son difíciles de identificarse sitúan alrededor de los vasos sanguíneos.

**-Células adiposas o adipocitos:** Se encuentran en el tejido conectivo en cantidad variable y en mayor número en el tejido adiposo subcutáneo, dependiendo del sexo, del estado de nutrición, de la edad, etc.

**-Células pigmentadas del tejido conjuntivo:** Son productoras de melanina, se encuentran en varios números en el tejido conectivo de diversos órganos y reciben diferentes nombres, en la piel

y en la túnica del ojo se denominan cromatóforos o melanóforos, son macrófagos que han fagocitado melanina.

**-Monocitos:** Los monocitos se originan en la médula ósea y pasan a la sangre, desde donde migran por los capilares hasta el TC, la población de monocitos y de macrófagos forman parte del sistema reticuloendotelial (SRE), este sistema se encarga de metabolizar la hemoglobina tan pronto haya sido liberada de los eritrocitos viejos que han sido fagocitados.

**-Macrófagos:** Su tamaño en estado de reposo es poliédrico, oval o fusiforme, cuando es estimulado, aumenta su tamaño y se moviliza, su forma es irregular, por la aparición de numerosas prolongaciones. Con frecuencia se producen contactos y uniones entre macrófagos, que dan origen a células gigantes multinucleadas.

La capacidad fagocítica de los macrófagos se extiende desde a partículas diversas, células enteras muertas, fragmentos celulares o bacterias. La capacidad fagocítica de los macrófagos se asocia con un papel importante en el proceso de defensa e inmunitarios del organismo.

**-Células dendríticas:** Este grupo de células se une a los macrófagos y forman el complejo de mayor histocompatibilidad, este complejo les permite presentar antígenos a los linfocitos.

Las células dendríticas se encuentran tanto en el tejido linfoide como no linfoide, donde reciben diferentes nombres. Así, en la epidermis son las células de Langerhans y en TC de pulmón, riñón y aparato digestivo son las células dendríticas intersticiales.

**-Linfocitos:** Son las células más pequeñas de TC, son escasas en condiciones normales y sin actividad fagocítica, sin embargo, pueden llegar a formar un gran número y formar un acumulo o nódulos linfoides.

Los linfocitos del TC son semejantes a los de la sangre y de la linfa, los linfocitos tienen un papel muy importante en los procesos de defensa del organismo. Su número aumenta notablemente en los TC en procesos inflamatorios crónicos.

#### **4.2.1.2. Matriz extracelular**

La matriz extracelular (MEC) es un conjunto de moléculas fibrosas y solubles donde se encuentran inmersas células conjuntivas. La estructura y la composición de la MEC condiciona su función en las diferentes regiones de un organismo. Las proteínas fibrosas confieren a la MEC su resistencia mecánica y elasticidad necesaria para diversas funciones biológicas, la variedad de moléculas correspondientes a factores tróficos o factores de crecimiento, factores quimiotácticos, controlan la movilidad, la distribución, la proliferación y diferenciación celular, en condiciones normales como patológicas. (Aldo R. Eynard, 2008)

#### **4.2.1.3. Sustancia fundamental**

Es otro grupo de células de la MEC, es más abundante en los TC laxo y mucoso y más escaso en el TC denso. La sustancia fundamental está compuesta por geles de polisacáridos y proteínas que forman el espacio extracelular, sirven de medio hidratado para facilitar el transporte de moléculas solubles y la movilización celular. (Aldo R. Eynard, 2008)

Los integrantes principales de la sustancia fundamental son los proteoglicanos, macromoléculas de naturaleza proteica de tamaño, forma y estructuras químicas variables. En el TC denso, los glucosaminoglucanos no son abundantes y la MEC está formada por colágeno. Las moléculas de glucosaminoglucanos adoptan conformaciones muy ramificadas y extendidas, estos glucoconjugados participan en numerosas funciones celulares, además proporciona un medio pericelular hidratado. (Aldo R. Eynard, 2008)

### ***4.2.2. Histogenesis: Distribución y variedades del tejido conjuntivo***

#### **4.2.2.1. Tejido conjuntivo laxo o aerolar**

Es rico en células y las fibras están entrelazadas en forma laxa, por lo cual el tejido blando y cede a la presión. Se encuentra en la lámina propia y la submucosa de los tractos respiratorios y gastrointestinales. El TC laxo es muy irrigado e inervado por sus características histológicas permite el desplazamiento de los órganos entre sí o entre diferentes regiones. (Aldo R. Eynard, 2008)

#### **4.2.2.2. Tejido conjuntivo adiposo**

Los adipocitos se originan a partir de células mesenquimáticas que proliferan y se diferencian desde el quinto mes de la gestación. El tejido adiposo unilocular o grasa blanca es el más abundante, los adipocitos uniloculares sintetizan gotitas de triglicéridos que aumentan de tamaño en forma progresiva. (Aldo R. Eynard, 2008)

El tejido adiposo unilocular puede considerarse un órgano difuso que posee una actividad metabólica variada. Tiene funciones metabólicas importantes por contener lípidos, valiosas reservas de combustible para las células y de ácidos grasos esenciales. (Aldo R. Eynard, 2008)

El tejido adiposo multilocular o grasa parda está muy poco desarrollado en la especie humana, excepto en algunas regiones del organismo, este tejido se caracteriza por ser lobulado y muy vascularizado lo que otorga un aspecto glanduliforme. (Aldo R. Eynard, 2008)

#### **4.2.2.3. Tejido conjuntivo denso**

Se diferencia del tejido conectivo laxo, es que tiene mayor cantidad de fibras y menos de células y sustancia fundamental. Se reconoce dos tipos:

**-Tejido conjuntivo denso irregular:** Posee muchas fibras colágenas sin orden, se encuentran en la dermis, en las vainas de los tendones, en la envoltura de los nervios y en la capsula de algunos órganos.

**-Tejido conjuntivo denso regular:** Se encuentra en estructuras expuestas a grandes fuerzas de tracción y las fibras colágenas se observan en fascículos o haces unidireccionales en el caso de los tendones y los ligamentos y dispuestos en láminas o capas superpuestas.

#### **4.2.2.4. Tejido conjuntivo mucoso**

Se caracteriza por una cantidad abundante de glucosaminoglucanos en especial ácido hialurónico, se encuentra en el embrión bajo la piel. Posee fibras colágenas finas y no posee elásticas, es abundante en el cordón umbilical.

#### **4.2.2.5. Tejido conjuntivo reticular**

Posee células y muchas fibras de reticulina y fibras de colágeno, forma parte del estroma de muchos órganos como el hígado, los ganglios linfáticos, la médula ósea y el bazo.

#### **4.2.3. Respuestas normales y patológicas del tejido conjuntivo**

El tejido Conectivo responde ante estímulos patogénicos con el desencadenamiento de un proceso llamado inflamación. En los procesos inflamatorios producidos por agentes microbianos, traumatismos, entre otros, las células del TC tienen un papel muy definido, el cual es una respuesta un estímulo adecuado, los mastocitos liberan histamina y diversos eicosanoides, que actúan sobre los capilares, con lo que aumenta su permeabilidad debido a que las células endoteliales se hinchan y así permiten el paso al espacio extracelular de plasma sanguíneo y leucocitos neutrófilos, de este modo se produce edema o exudado inflamatorio. (Aldo R. Eynard, 2008)

Los neutrófilos fagocitan las bacterias y luego degeneran formando las células del pus que a su vez, pueden ser fagocitados por los macrófagos, de esta manera, la zona infectada se limpia de gérmenes y de otras partículas extrañas mientras los fibroblastos aseguran la cicatrización. (Aldo R. Eynard, 2008)

### **4.3. Mucosa Bucal**

La mucosa bucal está formada por dos capas estructural y embriológicamente diferentes: una capa superficial de tejido epitelial de origen ectodérmico que es el epitelio y otra capa de tejido conectivo de origen ectomesenquimatoso que es la lámina propia o corion. Ambas se encuentran conectadas a la lámina basal; el tejido conectivo emite prolongaciones hacia el epitelio que se las denominan papilas coriales, así mismo, el epitelio se proyecta hacia la lámina propia en forma de evaginaciones que se conectan con las papilas coriales y se las denominan crestas epiteliales. La disposición de las crestas epiteliales facilita la nutrición del epitelio (Ferraris, 2004).

#### **4.3.1 Epitelio**

El epitelio es de tipo plano o pavimentoso estratificado, puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado, según la localización presenta diferencias estructurales y funcionales (Ferraris, 2004).

**4.3.1.1 Epitelio Plano Estratificado Queratinizado.** Está formado por dos tipos de células, la población intrínseca propia del epitelio formado por los queratinocitos y la población extrínseca de células permanentes o residentes. Las células permanentes reciben el nombre células dendríticas o claras que suelen agrupar a las células de Merkel y células de Langerhans.

La población transitoria está formada por granulocitos, linfocitos y monocitos que suelen infiltrar el epitelio (Ferraris, 2004).

#### **4.3.1.1.1 Población Intrínseca**

**-Queratinocitos:** Reciben este nombre las células del epitelio destinadas a queratinizarse. Los queratinocitos que integran el epitelio bucal se disponen en cuatro capas o estratos que son: basal, espinoso, granuloso y córneo (Ferraris, 2004).

#### **4.3.1.1.2 Población Extrínseca Permanente**

**-Melanocitos:** Se presentan como células claras con núcleo pequeño. Son células con citoplasma redondeado con prolongaciones alargadas. Derivan del ectodermo de la cresta neural, cada melanocito tiene una serie de queratinocitos que suministra. Se localizan entre los queratinocitos apoyando el cuerpo celular sobre la membrana basal y extendiendo sus prolongaciones entre los queratinocitos, pero sin establecer con ellos uniones desmosómicas (Ferraris, 2004).

**-Células de Merkel:** Se las localiza entre las células de la capa basal del epitelio bucal y se diferencian de los melanocitos porque carecen de prolongaciones de tipo dendrítico. La base de la célula de Merkel está en contacto con una terminación nerviosa expandida, son células claras con escasos y pequeños gránulos densos de forma esférica. Las pruebas neurofisiológicas indican que son células sensoriales, especialmente adaptadas para la percepción de la presión, o sea mecánicos receptores (Ferraris, 2004).

**-Células de langerhans:** Debido a su amplia distribución se las considera como una población celular circulante. En la actualidad se sabe que cumplen una importante función encargada de procesar y presentar los antígenos a los linfocitos T de manera que, son las responsables de iniciar una rápida respuesta inmunológica a los antígenos que penetran por el epitelio. Las células de Langerhans tienen entonces la capacidad de endocitar antígenos, degradarlos y llevarlos a la superficie celular junto con moléculas histocompatibles, para presentarlos a los linfocitos T, involucrados en la respuesta inmunológica específica (Ferraris, 2004).

#### **4.3.1.13 Población Extrínseca Transitoria**

**-Granulocitos, linfocitos y monocitos:** Son células que pueden infiltrarse ocasionalmente en el epitelio bucal.

#### **4.3.1.2 Epitelio Plano Estratificado Paraqueratinizado**

Tiene características similares que el queratinizado a nivel de los estratos basal, espinoso y granuloso. La diferencia es en los elementos celulares del estrato córneo superficial, que en este tipo de epitelio conservan sus núcleos y también algunos organelos celulares parcialmente lisados, hasta que se descaman (Ferraris, 2004).

#### **4.3.1.3. Epitelio Plano Estratificado no Queratinizado**

Se diferencia del epitelio queratinizado porque no produce la capa superficial córnea y carece del estrato granuloso, las capas del epitelio no queratinizado son: capa basal, capa intermedia y capa superficial (Ferraris, 2004).

### **4.4. Anatomía del Periodonto**

#### **4.4.1 Anatomía Macroscópica**

La mucosa bucal se continúa con la piel de los labios, la mucosa del paladar y la faringe. La mucosa bucal se divide en: mucosa masticatoria (encías y paladar duro), mucosa de revestimiento (en el dorso de la lengua) y el resto está cubierta por la mucosa especializada (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017).

La encía forma parte de la mucosa masticatoria, está conformada por una capa epitelial y por tejido conectivo denominada lámina propia. A nivel del margen gingival tiene un rosa coral y contorno festoneado; a nivel apical la encía tiene continuidad con la mucosa alveolar laxa de color rojo oscuro, de la cual está separada por una línea demarcatoria llamada unión mucogingival. (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017)

Se puede encontrar dos tipos de encía:

- Encía adherida (EA)
- Encía libre (EL)

**-Encía Libre:** Es de un color rosa coral, su superficie es opaca y de consistencia firme. Forma parte de las caras vestibulares, linguales e interproximales de los dientes, se extiende desde el

margen gingival hasta el surco gingival en la conexión cemento adamantina. (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017)

**-Encía adherida:** se encuentra delimitada en dirección apical por la unión mucogingival, es de una textura firme, color rosado coral y presenta pequeñas depresiones como el aspecto de una cáscara de naranja. Está adherida al hueso alveolar y al cemento por fibras de tejido conectivo. (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017)

La encía alveolar tiene un color más oscuro, se sitúa hacia apical de la unión mucogingival, unida laxamente al hueso subyacente.

El tejido gingival es separado del diente y se abre artificialmente un “surco gingival”. Después de completar la erupción dentaria, el margen gingival libre se ubica a 1,5-2 mm aproximadamente desde el nivel de la unión amelocementaria. (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017)

La forma que tiene la encía interdental está determinada por el contacto entre los dientes, el ancho de las superficies interdentes y el contorno de la unión amelocementaria. En la región anterior tienen forma piramidal mientras que en los molares son aplanadas en sentido vestibulolingual, se establece una concavidad en forma de col (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017).

#### **4.4.2 Anatomía microscópica**

##### **4.4.2.1 Epitelio bucal**

En cuanto al epitelio, éste está conectado al tejido conjuntivo por una interfaz ondulada, debido a las proyecciones papilares, también se observan crestas epiteliales interpapilares. El epitelio de la encía libre puede ser de dos tipos: queratinizado o no queratinizado y se pueden apreciar cuatro capas celulares, basal, espinosa, granulosa y córnea. También se pueden observar melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel; a estas células se les llaman células claras, son de forma estrellada y tienen prolongaciones citoplasmáticas de distintos tamaños y aspectos.

El corion presenta un tejido conjuntivo semidenso que posee una cantidad similar de células y fibras. Las células que se pueden encontrar son: fibroblastos (célula predominante, alrededor del 65%), células cebadas, macrófagos, polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos y plasmocitos. (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017).

Además, se pueden apreciar fibras colágenas, fibras de reticulina, escasas fibras elásticas, fibras de elastina y fibras de oxitalán. Las fibras colágenas principalmente son de tipo I. La sustancia intercelular amorfa contiene glicosaminoglicanos (ácido hialurónico y condroitín sulfato) y glicoproteínas. En la encía adherida el epitelio es de tipo plano estratificado queratinizado o no queratinizado y el corion es de tipo denso fibroso. Posee abundantes papilas delomorfadas que dan un aspecto puntiforme. El tejido conjuntivo que conecta a la encía libre con la adherida, posee gruesos haces de fibras colágenas que se entremezclan con las provenientes del periostio y ligamento periodontal (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017).

Éstas se disponen en una especie de anillo y es llamado ligamento gingival o supracrestal. El 30% de la encía adherida está compuesto por epitelio y el otro 70% por tejido conjuntivo.

Las fibras gingivales supracrestales o fibras del ligamento gingival vestibulolingualmente, unen a la cresta ósea y cemento supracrestal con la encía y el periostio de la encía adherida. Se pueden distinguir 5 grupos de fibras gingivales: las fibras dentogingivales, las cuales se dirigen coronalmente desde el cemento supracrestal hacia la encía libre alrededor de toda la circunferencia del diente en forma de abanico; fibras dentoperiosticas, van desde el cemento que se encuentra por encima de la cresta ósea para unirse al periostio de la vertiente externa o superficie vestibular y lingual de la cresta alveolar (Lindhe, J Lang N.P. y Karring, 2017)

El tercer grupo consta de las fibras alvéologingivales que se extienden desde la cresta ósea alveolar y se insertan en la lámina propia tanto de la encía libre como de la adherida. Las fibras circulares rodean al diente en forma de anillo entre cruzándose con las otras fibras, ayudando a sujetar la encía libre al diente. Por último, las fibras transeptales o dentales que parten desde el cemento cervical del diente, atraviesan al tejido conjuntivo de la encía interdental y se insertan en el cemento cervical del diente adyacente por encima de la cresta ósea alveolar (Lindhe, J Lang N. P. y Karring, 2017).

#### ***4.4.2.2 Unión dentogingival***

Forma parte del periodonto de protección y su función es la de unir la encía con el diente, está constituida por el epitelio del surco, el epitelio de unión y el corion.

**-Epitelio del surco:** Se continúa en el borde gingival con el epitelio de la encía libre, es de tipo plano queratinizado, desde el punto de vista histológico es semejante al epitelio de unión. Aunque

las células en el epitelio del surco están más próximas unas a otras y los espacios intercelulares no son tan amplios. Dichos espacios son más anchos.

El epitelio que reviste las zonas más apicales del epitelio del surco en la región de los molares está tapizado con células de patrón tipo I que es el tipo menos diferenciado y con menor capacidad de descamación. Este hecho puede contribuir a un mayor tiempo de adhesión bacteriana al epitelio y favorecer la colonización microbiana y la invasión. Por este motivo la región de los molares es la más afectada por enfermedad periodontal.

**-Epitelio de unión:** Es denominado también como epitelio de fijación, adherencia epitelial; su función es de protección biológica. Se trata de una banda de epitelio que conecta la encía a la superficie del esmalte y sella el periodonto protegiéndolo.

Desde el punto de vista histológico es constituido por un epitelio plano estratificado no queratinizado, que por el lado interno se une al diente a través de una lámina basal interna y por el lado externo se conecta al tejido conectivo por otra lámina. Su espesor varía con la edad, en los primeros años de vida está conformado por tres a cuatro capas de células, pero su número aumenta en el individuo adulto de 15 a 30 células.

**-Corion:** El corion del epitelio del surco y del epitelio de unión es de la variedad laxa con escasos fibroblastos y fibras de colágeno. En el mismo existe infiltrado inflamatorio de varios tipos celulares: neutrófilos, linfocitos y monocitos, macrófagos, que se concentran en ese lugar. La invasión microbiana es frecuente y la presencia de este infiltrado se considera fisiológica. Sin embargo, estos elementos celulares son parte de una reacción de defensa, más que componentes normales del tejido. El macrófago y el neutrófilo juegan un papel fundamental en esta zona en relación con la invasión bacteriana y la enfermedad periodontal.

#### **4.5. Sistema Linfático periodontal**

Los capilares linfáticos se distribuyen en forma de red por todo el tejido conectivo. La linfa se absorbe en el estroma tisular y circula desde los capilares a los vasos linfáticos de mayor calibre. Llega a los ganglios linfáticos donde se filtra y afloran linfocitos antes de entrar en la circulación sanguínea (Luis et al., 2012).

Distribución de drenaje linfático en las distintas zonas gingivales y periodontos:

- **Ganglios Submentonianos** :se distribuye hacia la encía bucal y lingual de incisivos inferiores (periodontos incisivos inferiores). (Luis et al., 2012).
- **Ganglios Submandibulares** :se distribuye hacia la encía bucal del maxilar superior y en la encía bucal-lingual de premolares y molares inferiores (periodontos restantes).
- **Ganglios Cervicales Profundos**: se distribuye hacia la encía palatina. (Luis et al., 2012).
- **Ganglio Yugulodigástrico**:periodontos de terceros molares. (Luis et al., 2012).

## **4.6. Agrandamiento gingival**

### **4.6.1. Definición de Agrandamiento Gingival**

El agrandamiento gingival o hiperplasia gingival (AG) es una condición anormal de la encía que presenta cambios de volumen y va desde una ligera hiperplasia de las papilas interdentes hasta un crecimiento donde la corona del diente queda cubierta por el tejido alterado (Feijó Miguelis et al., 2019). Se considera una condición benigna de la cavidad oral, por lo general de manejo rutinario, que logra regularse con medidas simples de control de biopelícula. El Agrandamiento gingival puede ser producido por diversas condiciones clínicas, hereditarias o deficiente higiene oral; esta última es la que está más asociada a su desarrollo debido a los cambios inflamatorios causados por el acúmulo de placa bacteriana; sin embargo, también puede estar asociado al uso prolongado de algunos fármacos utilizados para tratar enfermedades crónicas (Manzur-Villalobos et al., 2017).

Existen múltiples tipos de AG, los cuales se clasifican de acuerdo a los factores causales en: 1) inflamatorios (agudos y crónicos); 2) asociados a enfermedades sistémicas (alteraciones hormonales, leucemia, déficit de vitamina C); 3) neoplásicos (tumores benignos o malignos); 4) asociados a procesos de erupción dentaria; y 5) inducidos por fármacos (Campolo & Nú, 2016).

### **4.6.2 Agrandamiento gingival a nivel celular**

Los caracteres histológicos de las estructuras que constituyen la unión dentogingival son esenciales en la génesis y el desarrollo de la enfermedad. Tras el primer nivel de defensa contra la placa que es la saliva, la integridad del epitelio de unión constituye la segunda línea de defensa. La interrupción mecánica del epitelio de unión y la difusión de los productos bacterianos hacia el interior, debido a la permeabilidad del mismo desencadena la respuesta inmunológica e inflamatoria del huésped (Ferraris, 2004).

La interrupción mecánica da lugar a la activación y secreción por parte de los queratinocitos de citoquinas y sustancias que estimulan la activación de otras células. Los neutrófilos y los macrófagos existentes en el corion, tras reorganizar y redistribuir su citoesqueleto, sus receptores y modificar su morfología, ascienden junto al flujo gingival a través del epitelio para alcanzar el surco (Ferraris, 2004).

En este sentido se ha establecido en el epitelio de la unión dentogingival una clara asociación entre la migración de leucocitos polimorfonucleares y el gradiente y distribución de IL-8 y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 en el seno del epitelio. Asimismo en los queratinocitos del epitelio de la unión dentogingival se ha detectado, en mayor medida que en otras regiones del epitelio oral, la expresión de E-selectina, molécula de adhesión que está presente fundamentalmente en los endotelios y que se relaciona con la adhesión leucocitaria. Los neutrófilos y los macrófagos son fundamentales en la defensa antibacteriana y en el desarrollo y progreso de la enfermedad periodontal y agrandamiento gingival (Ferraris, 2004).

Las defensas del huésped y las células del epitelio y del corion existente en la unión dentogingival están relacionadas por una compleja red de mediadores y citoquinas que coordinan la proliferación epitelial, el proceso inmunológico y el proceso inflamatorio. La excesiva secreción de algunas de esas sustancias IL-1, TNF y prostaglandinas puede originar, sin embargo, alguna lesión en los tejidos de la zona. El precio en la defensa del huésped es un pequeño grado de daño tisular causado en parte por las bacterias y sus productos (Ferraris, 2004).

### ***4.6.3. Tipos de Agrandamiento Gingival***

#### **4.6.3.1. Agrandamiento Gingival Asociado a Factores Locales Inflamatorios.**

Es una respuesta inflamatoria a un irritante local que se relaciona con la encía. Los irritantes pueden ser: depósitos microbianos, fracturas dentales, restauraciones sobrestendidas, prótesis mal adaptadas y brackets ortodónticos (por estar cercanos la encía producen acumulación de placa bacteriana originando inflamación y subsecuentemente agrandamiento gingival) (Flores, 2018).

Todas estas situaciones dificultan al paciente llevar a cabo una óptima eliminación de la placa, ya que al intentar cepillarse encuentra impedimentos físicos que le imposibilitan realizar una adecuada higiene (Flores, 2018).

El tejido hiperplásico puede tener exudado y células inflamatorias en la fase aguda o puede contener tejido fibroso denso en la fase crónica. Sus características clínicas son las mismas a una gingivitis pero con la diferencia que hay un incremento del volumen de la encía. El tejido hiperplásico por componentes inflamatorios es blando y edematoso, de color rojo brillante o cianótico, muy susceptibles a la hemorragia. Algunas veces, el agrandamiento inflamatorio crónico puede ser firme, resiliente, de color rosado y fibrótico, debido a que histológicamente muestra una abundante cantidad de fibroblastos y fibras colágenas (Flores, 2018).

#### **4.6.3.2. Agrandamiento Gingival Asociado a Factores Sistémicos.**

**-Hormonal:** El agrandamiento gingival que aparece durante el embarazo, ciclo menstrual y pubertad está influenciado por cambios hormonales que dan una respuesta exagerada a irritantes locales. Existe una interrelación de las hormonas sexuales, estrógenos y progesterona, las cuales tienen influencia en la enfermedad periodontal y su patogenia. También se presenta una relación significativa entre sangrado gingival y agrandamiento gingival, lo cual se atribuye al aumento de la vascularidad producto de la influencia hormonal y cambio de la flora microbiana (Flores, 2018). En la pubertad se demuestra que presenta signos clínicos similares de la gingivitis inducida por placa, con una inflamación gingival que presenta placa bacteriana durante el periodo de circumpuberal.

Los cambios endocrinos caracterizados por la elevación de los niveles de testosterona en los varones y del estradiol en las mujeres son responsables de la inflamación de la encía (Flores, 2018).

La gingivitis asociada al embarazo es una inflamación proliferativa, vascular e inespecífica con un amplio infiltrado inflamatorio celular. La encía es suave, lisa y friable, de color rojo brillante, puede sangrar espontáneamente o al menor estímulo (Flores, 2018).

**-Deficiencias nutricionales:** Enfermedades como la diabetes, el estrés y el tabaquismo son los factores que conducen a la deficiencia de la vitamina C. La encía clínicamente presenta color rojo brillante, inflamado, ulcerado, con una consistencia suave y esponjosa; el sangrado puede ser espontáneo. Existe un rápido desarrollo de bolsas periodontales (Flores, 2018).

#### **4.6.3.3. Agrandamiento Gingival Asociado a Enfermedades Sistémicas.**

**-Leucemia:** La enfermedad más importante que se asocia al agrandamiento gingival es la leucemia mieloide aguda, esto se debe a la masiva infiltración de células leucémicas en el tejido conectivo

gingival. Clínicamente, puede parecer de origen inflamatorio y puede variar en severidad, de mínima a cubrir completamente el diente comprometiendo la función y la estética (Flores, 2018).

**-Tuberculosis:** Las lesiones por tuberculosis en la cavidad oral son muy raras y cuando estas se presentan son indoloras y de aspecto lobulado, el diagnóstico se realiza basándose en la histopatología, hemograma completo y reacción en cadena de la polimerasa (Flores, 2018).

**-Granulomatosis de Wegener:** La gingivitis granular hiperplásica es una manifestación de esta enfermedad pero es casi patognomónica para esta vasculitis autoinmune multisistémica. El aspecto de encía es similar a la gingivitis leucémica donde la textura es granulomatosa. El odontólogo puede ser el primer profesional de la salud en ver a los pacientes con síntomas y hallazgos de esta condición, la misma que será diagnosticada siguiendo los criterios del Colegio Americano de Reumatología (Flores, 2018).

#### ***4.6.4. Características clínicas del agrandamiento gingival***

El agrandamiento gingival puede iniciar a manera de un crecimiento nodular firme en la papila interdental, pudiéndose extender coronalmente y alcanzar caras oclusales y linguales, cuando el crecimiento abarca la mayor parte de tejido dental tiende a causar problemas durante la masticación o el habla (Manzur-Villalobos et al., 2017)

Esta enfermedad produce cambios estéticos y síntomas clínicos como sangrado gingival (espontáneo o inducido), trastornos periodontales, migración patológica dentaria e incluso alteración de la oclusión en casos severos (Campolo & Nú, 2016)

El aumento progresivo del tejido gingival facilita la formación de bolsas periodontales produciendo un ambiente favorable para la colonización bacteriana que es difícil de retirar por medio del cepillado habitual (Manzur-Villalobos et al., 2017).

Cuando la patología es causada por la ingesta de fármacos, las expresiones clínicas hacen su aparición dentro del primer trimestre después de haber iniciado el tratamiento con el medicamento. El agrandamiento comienza en la papila interdental, y es más común en las superficies vestibulares de los dientes anteriores superiores e inferiores. Las lesiones gingivales pueden tener apariencia inflamada o fibrótica, esto varía de acuerdo a los factores locales que inducen inflamación (Cañas Díaz et al., 2018).

#### **4.6.5. Características histopatológicas del agrandamiento gingival**

Los mecanismos patógenos del agrandamiento gingival involucran diferentes factores como la placa dental, la presencia de fibroblastos gingivales genéticamente predeterminados (responders) y el efecto del fármaco en sí, con todos los compuestos que afectan el flujo de calcio transmembrana. Esto a su vez cambia el metabolismo de los fibroblastos del tejido conectivo causando un aumento en los componentes de la matriz extracelular, es decir, fibras de colágeno y/o sustancia fundamental (Pietshmann et al., 2020)

La hiperplasia gingival farmacoinducida por los tres grupos de fármacos antes mencionados, posee características similares, siendo estas una paraqueratosis del epitelio, proliferación y alargamiento de las papilas dérmicas en el epitelio las cuales se extienden a cierta distancia dentro de la lámina propia (Zureya & Yolanda, 2020).. En un estudio realizado por Van Der Wall EE en 1985 fue reportado un aumento de diez veces el ancho de la capa epitelial, presenciada inflamación e infiltrado de linfocitos y células plasmáticas.

Dentro de los tres grupos de fármacos relacionados a la aparición de hiperplasias gingivales, todos parecen presentar una patogénesis multifactorial con una acción molecular común: el bloqueo de la membrana celular en el flujo de iones  $Ca^{+2}/Na^{+}$ , la alteración de la absorción del ácido fólico celular depende de los canales regulados de transporte catiónico activo y de la difusión pasiva, lo cual resulta en una degradación disfuncional del tejido conectivo. (Zureya & Yolanda, 2020).

En el proceso de aparición de la hiperplasia gingival se han logrado identificar algunas subpoblaciones de fibroblastos susceptibles debido a su variabilidad fenotípica y al polimorfismo genético, como se ha demostrado con el aumento de la síntesis de moléculas de ADN relacionadas con la respuesta del tejido gingival y los fármacos inductores (Zureya & Yolanda, 2020).

Entre las principales características histopatológicas comunes en el agrandamiento gingival ocasionado por fármacos tenemos:

- Epitelio acantósico con hiperqueratosis o hiperparaqueratosis; espongiosis focal (Cabarrocas et al., 2019)
- Papilas epiteliales digitiformes hacia el tejido conectivo (Cabarrocas et al., 2019)

- Aumento del tejido conectivo subepitelial con infiltrado, linfoplasmocitario intenso (Cabarrocas et al., 2019).

#### **4.7. Agrandamiento Gingival Asociado a Medicamentos**

La indicación de terapia farmacológica para el tratamiento de una enfermedad puede tener efectos adversos en la cavidad oral (Michea et al., 2020).

El agrandamiento gingival (AG), inducido por fármacos, es un efecto adverso muy frecuente en personas sometidas a tratamiento medicamentoso. Actualmente, se le reconoce importante responsabilidad etiológica a los anticonvulsivantes, bloqueadores de canales de calcio e inmunosupresores (Cabarrocas et al., 2019).

Estos fármacos son estructuralmente diferentes, pero algunos tienen en común su farmacocinética y la capacidad de unión de la droga y los tejidos. Aunque el efecto farmacológico de cada uno de estos medicamentos es diferente y va dirigido inicialmente hacia diversos tejidos específicos, todos ellos parecen actuar de manera similar sobre otro tejido como un efecto secundario del principal destino; es decir, el tejido conectivo y epitelial de la encía responden ante la acción farmacocinética, causando hallazgos clínicos e histopatológicos comunes (Morales Aguilar et al., 2019).

##### **4.7.1. Definición De Fenitoína.**

La fenitoína (PHE) es uno de los fármacos más comunes para el tratamiento de pacientes epilépticos debido a su bajo costo y familiaridad. Fue adoptado inicialmente en 1938, es un anticonvulsivante efectivo para el manejo de crisis tónico clónicas (gran mal) o crisis parciales, y para el manejo del estado epiléptico generalizado de corta duración, su mecanismo de acción, consiste en tener efecto estabilizador de membrana, a través de inhibición de canales de sodio, reduciendo el flujo iónico, tanto en reposo como durante el potencial de acción, impidiendo que haya actividad neuronal repetitiva provocada por pasaje de corriente intracelular (Duque B; Macay J. 2021).

El primer caso reportado en la literatura sobre el agrandamiento gingival asociado al uso de PHE fue en 1939, por Kimball. Desde entonces, ha habido un creciente número de estudios sobre este tema (Cláudio et al., 2021). El crecimiento patológico se relaciona con la dosis, duración del tratamiento y los niveles plasmáticos de fenitoína sin embargo, otros autores no comparten esta

correlación. La gravedad de la enfermedad se ha relacionado con la presencia de placa dental como consecuencia de una mala higiene bucal (Alice & Gómez, 2018).

Clínicamente se observa un aumento de la actividad fibroblástica con un incremento de la matriz extracelular del tejido conectivo gingival. Este aumento crónico del volumen de los tejidos gingivales, que usualmente comienza a nivel de las papilas gingivales interdentes anteriores para extenderse a continuación al sector posterior de la boca, ocasiona que la encía adquiriera un aspecto lobulado (Pietshmann et al., 2020).

#### **4.7.1.1. Enfermedades en la que se Administra Fenitoína**

La epilepsia es una enfermedad neurológica muy frecuente, de manifestaciones episódicas recurrentes, en la cual se presenta un desorden de la función neurológica del cerebro que se caracteriza por la frecuencia de convulsiones y de poseer diversa etiología. Su incidencia varía significativamente con la edad, afectando del 1% al 2% de la población mundial. En el mundo hay aproximadamente 50 millones de personas con epilepsia, cerca del 80% de estos pacientes proceden de regiones subdesarrolladas, del cual la epilepsia responde al tratamiento en aproximadamente un 70% de los casos. Las personas que tienen epilepsia sin indicios acostumbra tener su primer ataque entre los 2 y los 14 años de edad. (Duque, Macay. 2021).

La epilepsia puede tener muchas causas. Puede tener origen en lesiones cerebrales de cualquier tipo (traumatismos craneales, secuelas de meningitis, tumores, etc.) pero en muchos casos no hay ninguna lesión, sino únicamente una predisposición de origen genético a padecer las crisis. Cuando no hay una causa genética o traumática identificada se llama Epilepsia idiopática y los genes desempeñan un papel de modulación del riesgo de que ocurra un episodio y también en la respuesta al tratamiento (Duque, Macay. 2021).

#### **4.7.1.2. Farmacocinética de la fenitoína**

La fenitoína se la administra por vía oral y parenteral, se puede presentar como sal sódica o como ácido. La biodisponibilidad oral de la fenitoína es del 95%, el tiempo en el que se alcanza el pico de la dosis es de 4-12 horas; es importante tomar en cuenta que cuando se utiliza la suspensión de fenitoína los alimentos reducen su biodisponibilidad de una forma significativa, su unión a proteínas es del 90%, el rango de concentración plasmática es de 10-20 ug/ml. (Becker, 2015)

Su vida media plasmática es de 7 - 42 horas a mayores concentraciones mayor vida media. La excreción de la fenitoína es renal y su metabolización es en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P-450. (Becker, 2015)

#### **4.7.1.3. Interacciones farmacológicas**

**-Disminuyen los niveles de la fenitoína:** fenobarbital, primidona, carbamazepina y valproato, vigabatrina, amiodarona. (Becker, 2015)

**-Aumentan los niveles de la fenitoína:** carbamazepina, fenobarbital, valproato, isoniazida, cimetidina, cloranfenicol, anticoagulantes orales, amiodarona. (Becker, 2015)

#### **4.7.1.4. Indicaciones y dosis**

##### **1. Tratamiento de convulsiones tónico-clónicas y epilepsia de sintomatología compleja**

**-Dosis inicial:** En niños, adultos y adolescentes se recomienda una dosis única de 15 a 20 mg/kg mediante una inyección intravenosa lenta. La dosis máxima inicial no debe ser mayor a los 30mg/kg, además, el tratamiento de mantenimiento debe iniciarse a las siguiente 12 horas. (Becker, 2015)

##### **Dosis de mantenimiento por vía oral o intravenosa:**

**-Adultos:** La dosis oscila entre 4 y 7 mg/kg/día, por vía oral o intravenosa en 2 o 3 administraciones. (Becker, 2015)

**-Adolescentes, niños y bebés :** Inicialmente 5mg/kg/día por vía oral o intravenosa, en dos administraciones. Las dosis varían entre 8 a 10 mg/kg/día por vía oral o i.v. para niños de 6 meses a 3 años; de 7.5-9mg/kg/día por vía oral o i.v para niños de 4 a 6 años; de 6-7mg/kg/día para niños de 10 a 16 años. La administración debe ser de 1 a 3 veces al día. (Becker, 2015)

**-Neonatos:** 5mg/kg/día por vía oral o intravenosa en dos administraciones. La dosis varía entre 5-8mg/kg/día dos veces.

**2. Prevención de convulsiones en la hipertensión del embarazo:** En mujeres adultas el fármaco de primera elección es el sulfato de magnesio, aunque en algunos casos se ha utilizado 1000mg de fenitoína intravenosa seguida de 500mg por vía oral. (Becker, 2015)

##### **3. tratamiento de la taquicardia ventricular o taquicardia auricular paroxística, especialmente en arritmias secundarias a una intoxicación digitálica:**

**-Adultos:** 50-100mg i.v. cada 10-15 minutos. La dosis máxima son 15mg/kg. (Becker, 2015)

-**Niños:** 1.25 mg/kg i.v. cada 5 minutos hasta un máximo de 15 mg/kg. La dosis de mantenimiento varía entre 5-10 mg/kg/día en dos administraciones (Becker, 2015)

#### **4. Tratamiento de dolor neuropático:**

-**Adultos:** 300mg/día o 5-6mg/kg/día por vía oral (Becker, 2015)

#### **5. Profilaxis de la migraña**

-**Adulto:** 200-400 mg/día por vía oral (Becker, 2015)

##### **4.7.1.5. Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la fenitoina o algún derivado. Por su acción en la automaticidad ventricular, se la contraindica en bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado y en pacientes Adams-Stokes. (Becker, 2015)

##### **4.7.1.6. Precauciones**

La fenitoina se metaboliza en el hígado por este motivo, los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes ancianos o gravemente enfermos pueden experimentar toxicidad temprana. Además la fenitoina puede interferir en el metabolismo de la vitamina D produciendo osteomalacia. Se han descrito casos de irritación tisular en el lugar de la inyección con y sine xtravasion de fenitoina, dicha irritación puede variar desde una ligera sensibilidad hasta necrosis extensiva, por lo que debe evitarse la administración inadecuada de este medicamento. (Becker, 2015)

Los niveles séricos de fenitoina que se encuentran por encima del intervalo terapéutico pueden producir estados de confusión referidos como delirium, psicosis o encefalopatía, o raramente disfunción cerebral irreversible. Una complicación común en el tratamiento con fenitoina es la hiperplasia gingival, siendo la incidencia mayor en los pacientes menores de 23 años que en los de más edad. (Becker, 2015)

##### **4.7.1.7. Efectos Adversos de la fenitoina**

Los efectos adversos de la fenitoina son los neurológicos: ataxia, vértigo, nistagmus, letargia, sedación, cefalea, neuropatía periférica, insomnio, nerviosismo, diplopia, temblor, depresión y disturbios psicóticos, estos defectos van de los leves como hiperplasia gingival, a condiciones, severas que comprometen la vida Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica, alteraciones hematológicas así como efectos teratogénicos (Calderon, 2018).

#### **4.7.1.8. Presentaciones de la fenitoína**

- EPANUTIN, cap. 100 mg DAVIS MEDICAL
- FENITOINA GENERIS, amp. 250 mg
- FENITOINA RUBIO, amp, 100 y 250 mg. RUBIO
- NEOSIDANTOINA, comp 100 g. SQUIBB

#### **4.7.2. Definición de Ciclosporina A**

La ciclosporina A (CsA) es un fármaco descubierto por Borel en 1976, empleado en la prevención y control de las reacciones de rechazo a órganos trasplantados y tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes, dada su alta selectividad para inhibir la activación de las células T helper, la CsA influye sobre las reacciones mediadas por células (Cabarrocas et al., 2019).

La manifestación clínica del crecimiento excesivo inducido por ciclosporina generalmente comienza dentro de 1 a 3 meses después del inicio del tratamiento con ciclosporina (Mocha, 2020). Aproximadamente el 25-30% de los pacientes medicados con ciclosporina experimentan este efecto no deseado con indicación de reducción quirúrgica de los tejidos gingivales, aumentando la prevalencia cuando los pacientes son medicados además con nifedipino (Campolo & Nú, 2016).

Según diferentes estudios citados por Ramírez y colaboradores, la prevalencia del AG para este fármaco varía del 25 al 88 %, con una media del 20 al 30 %, donde predominan los valores de gravedad leve y moderada. Discrepan sobre la influencia de la edad, el sexo y la dosis en su aparición, pero existe consenso en que son los sectores anteriores de ambos maxilares los sitios más frecuentes para su localización (Cabarrocas et al., 2019).

##### **4.7.2.1. Enfermedades en las que se Administran Ciclosporina A.**

Este agente inmunosupresor que actúa suprimiendo la respuesta celular inmune, se prescribe de forma frecuente para aumentar la supervivencia de pacientes sometidos a trasplante renal o de médula ósea. Es utilizado tanto en la transplantología como en el tratamiento de enfermedades con un perfil inmunológico, por ejemplo: artritis reumatoidea, psoriasis, liquen plano, pénfigo bufoso, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis y diversas glomerulopatías (Luis, 2012).

##### **4.7.2.2. Mecanismo de acción de la Ciclosporina A**

La ciclosporina A se une a la ciclofilina y forman un complejo que inhibe la calcineurina. Esta proteína produce la desfosforilación y traslocación al núcleo del factor NF-ATc, implica en la activación de linfocitos T. Al inhibirse, no se activará el linfocito T, impidiéndose la síntesis de ciertas interleucinas que intervienen en la reacción de rechazo. (Becker, 2015)

#### **4.7.2.3. Farmacocinética de la Ciclosporina A**

La ciclosporina se absorbe en el intestino delgado, principalmente en el duodeno, siendo característica la variabilidad inter e intraindividual de este proceso. Así, se van a obtener niveles plasmáticos muy diferentes en función de cada paciente. Este hecho es debido mayoritariamente a la glicoproteína P de membrana, proteína que se localiza en el intestino, y es encargada de absorber parte del fármaco. (Becker, 2015)

Se distribuye principalmente por sangre, unido a los eritrocitos. Hay una pequeña fracción que llega a plasma, donde se transporta junto a las lipoproteínas. La ciclosporina presenta elevada liposolubilidad, distribuyéndose ampliamente por el organismo. (Becker, 2015)

Se metaboliza en el hígado mediante una reacción de oxidación por parte del CYP3A4, obteniéndose una serie de metabolitos que se eliminan por vía biliar. Debido a este metabolismo, la ciclosporina va a sufrir interacciones medicamentosas con otros principios activos. (Becker, 2015)

La eliminación renal es una ruta minoritaria, excretándose menos del 5% del fármaco. Aspectos biofarmacéuticos: debido a que la ciclosporina presenta carácter hidrofóbico, es difícil obtener formulaciones que conlleven a una elevada biodisponibilidad. (Becker, 2015)

#### **4.7.2.4. Posología**

**-Trasplantes de órganos :** Inicialmente se administra una dosis 10-15mg/kg/día en dos dosis, durante 12 horas antes del trasplante. Esta dosis se mantiene durante 1-2 semanas después de la operación y luego se reduce hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-6mg/kg/día en dos dosis.

Trasplantes de médula ósea: Se recomendada una dosis inicial de 2,5-15 mg/kg/día, administrada en dos dosis, en dosis de mantenimiento se recomienda 2,5 mg/kg/día en dos dosis. (Becker, 2015)

**-Uveítis endógena:** Se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg/día repartida en dos dosis y una dosis de mantenimiento de 5mg/kg/día. (Becker, 2015)

**Psoriasis:** La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día administrada en dos dosis repartidas, si se observa mejorías en el paciente se puede aumentar la dosis sin exceder los 5mg/kg/día. (Becker,2015)

**Síndrome nefrótico:** La dosis diaria recomendada administrada en dos tomas es de 5 mg/kg/día en adultos y de 6 mg/kg/día en niños si la función renal es normal. En pacientes con alteración de la función renal, la dosis inicial no debe sobrepasar los 2,5 mg/kg/día. (Becker, 2015)

**-Dermatitis atópica:** La dosis diaria varía entre 2,5 y 5 mg/kg/día repartida en dos dosis orales, puede incrementarse hasta un máximo de 5 mg/kg/día (Becker, 2015)

#### **4.7.2.5. Indicaciones**

- Trasplantes de órganos
- Trasplantes de médula
- Enfermedades endógenas: Uveítis endógena
- Psoriasis
- Síndrome Nefrótico
- Artritis reumatoide
- Dermatitis atópica

#### **4.7.2.6. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la ciclosporina o cualquier de sus excipientes
- Pacientes con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, síndrome nefrótico, uveítis endógena, dermatitis atópica) con alteración de la función renal o hipertensión no controlada (Becker, 2015)
- Pacientes que tienen Psoriasis y reciben inmunosupresores PUV, UBA y radioterapia

#### **4.7.2.7. Precauciones**

**-Precauciones en enfermedades adicionales :** En pacientes que presentan infecciones o algún proceso maligno no controlado no se deberá tratar con Ciclosporina A. (Becker, 2015)

**-Precauciones en Uveítis endógena:** Debido a que la Ciclosporina A puede provocar deterioro de la función renal, es recomendable disminuir la dosis en un 25-50%. Estas recomendaciones son válidas incluso si los valores del paciente se encuentran en intervalos normales. (Becker, 2015)

**-Precauciones e n Psoriasis:** Debido a que Ciclosporina puede alterar la función renal, debe establecerse un nivel de referencia fiable de creatinina plasmática mediante dos determinaciones previas al tratamiento, y ésta debe monitorizarse a intervalos quincenales durante los 3 primeros meses de terapia. En algunas ocasiones se ha informado del desarrollo de tumores (en particular de la piel) en pacientes psoriásicos recibiendo ciclosporina, así como en pacientes que recibieron una terapia convencional inmunosupresora. (Becker, 2015)

**-Precauciones e n síndrome nefrótico:** En algunos pacientes puede resultar difícil detectar una disfunción renal inducida por ciclosporina debido a cambios de la función renal relacionados con el propio síndrome nefrótico. Esto explica que en raras ocasiones las alteraciones renales estructurales asociadas con ciclosporina hayan sido observadas sin incrementos de la creatinina sérica. (Becker, 2015)

**-Precauciones e n dermatitis atópica:** Las infecciones activas por herpes simple deben estar curadas antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina, pero no es necesariamente una razón para interrumpir el tratamiento en caso de que aparezca durante el mismo, excepto si se trata de una infección severa. Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no son una contraindicación absoluta para el tratamiento con ciclosporina, pero deben ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. (Becker, 2015)

#### **4.7.2.8. Interacciones**

**-Medicamentos que disminuyen los niveles de la Ciclosporina A:** Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina i.v.; rifampicina; octreotida; probucol; orlistat; *hypericum perforatum* (hierba de San Juan); ticlopidina, sulfonpirazona, terbinafina, bosentano (Becker, 2015)

**-Medicamentos que aumentan los niveles de Ciclosporina A:** Antibióticos de tipo macrólidos (p.ej. eritromicina, azitromicina y claritromicina); ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol; diltiazem, nicardipino, verapamilo; metoclopramida; contraceptivos orales; danazol; metilprednisolona (dosis elevada); alopurinol; amiodarona; ácido cólico y derivados; inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina. (Becker, 2015)

#### **4.7.2.9. Efectos Adversos.**

Entre los efectos adversos de esta se citan la retención de líquidos y de iones, diabetes, debilidad muscular, descalcificaciones, hepatotoxicidad, afectación neurológica, temblor, cefaleas, HTA. Otros efectos secundarios que se han observado son: predisposición a linfomas e hirsutismo. Según un estudio con trasplantados renales que recibían ciclosporina un porcentaje muy alto presentaban candidiasis detectada en la saliva y algunos casos de herpes simple y carcinoma oral escamoso (Luis et al., 2012).

#### **4.7.2.10. Presentaciones**

- CICLOSPORINA CANTABRIA 25 mg cápsulas blandas: Cápsulas blandas de color gris conteniendo un líquido amarillo límpido. (Becker,2015)
- CICLOSPORINA CANTABRIA 50 mg cápsulas blandas: Cápsulas blandas de color blanco conteniendo un líquido amarillo límpido. (Becker,2015)
- CICLOSPORINA CANTABRIA 100mg cápsulas blandas: Cápsulas blandas de color gris conteniendo un líquido amarillo límpido. (Becker,2015)

### **4.8. Acción de la Fenitoína y la Ciclosporina A en el Periodonto**

#### **4.8.1. Mecanismo de Acción de la Fenitoína en el Periodonto**

El mecanismo de acción de la fenitoína consiste en tener efecto estabilizador de membrana, a través de inhibición de canales de sodio, reduciendo el flujo iónico, tanto en reposo como durante el potencial de acción, impidiendo que haya actividad neuronal repetitiva provocada por pasaje de corriente intracelular (Duque B-Macay J. 2021).

La fenitoína y sus metabolitos tienen una acción directa sobre la población de fibroblastos de alta actividad presente en la encía, que conduce a un aumento posterior en la producción de colágeno. Los fibroblastos gingivales también pueden metabolizar este fármaco y esto puede determinar la susceptibilidad del paciente al agrandamiento gingival inducido por la fenitoína. Existe una relación positiva entre la dosis de fenitoína y la severidad del crecimiento excesivo.(Pietshmann et al., 2020).

#### **4.8.2. Mecanismo de acción de la Ciclosporina A en el periodonto**

Campolo González y colaboradores señalan que el consumo de CsA tiene un efecto inhibitorio en los canales catiónicos a nivel celular, que a la vez genera una alteración en

la síntesis de mediadores como metalo-proteinasas, por consiguiente, la activación de la colagenasa es escasa, lo que se traduce en una disminución en la degradación de tejido conectivo. Estos fibroblastos podrían responder a la ciclosporina porque aumentan la secreción de interleucina-6, que a su vez, genera una mayor síntesis de colágeno y glucosaminoglucanos, lo cual, unido a la reducción de la actividad fagocítica de los fibroblastos, podría explicar la génesis del Agrandamiento gingival (Cabarrocas et al., 2019).

En el estudio de Türkoğlu (2014) se investigó el efecto de la CsA en el fluido crevicular gingival (GCF) en pacientes que han sido sometidos a tratamientos con ciclosporina A y se observó la infiltración de neutrófilos debida a una inflamación prolongada, lo que pudo haber aumentado los niveles de IL-37 en el GCF en los sitios donde hay agrandamiento gingival. Por lo tanto, este efecto contribuyó en la patogenia del agrandamiento gingival (Zerón. GV & Sautto. M, 2016).

#### **4.9. Factores predisponentes que influyen en el agrandamiento gingival por fármacos**

##### **4.9.1. Placa Bacteriana**

La severidad del agrandamiento gingival en pacientes que toman este tipo de medicamentos está relacionada al pobre control de placa. Barclay et al y Nishikawa et al plantean que la asociación entre la higiene bucal y biopelícula se asocia directamente a la prevalencia y gravedad de sobrecrecimiento gingival inducido por las drogas, lo que sugiere que la inflamación gingival causada por la biopelícula desempeña un papel importante en el desarrollo y la expresión de los cambios gingivales (Julia Rovira et al., 2011).

La importancia de la placa como cofactor en la etiología de drogas-asociadas al agrandamiento gingival se ha reconocido en el sistema de clasificación reciente, para enfermedades periodontales. En esta clasificación, los agrandamientos gingivales influenciados por drogas se categorizan como enfermedades gingivales inducidas por placa, modificadas por medicamentos (Luis et al., 2012).

##### **4.9.2. Otros Factores**

Dentro de los factores que afectan al agrandamiento gingival se puede incluir el género: en varones se desarrolla 3 veces más el agrandamiento; la edad: es inversamente correlacionado. Aunque hay datos que se diferencian con respecto a la severidad y el agrandamiento debido a la dosis. Se sabe que el uso crónico de bloqueadores de canales de calcio puede causar agrandamiento

gingival en algunos pacientes, pero no se ha establecido claramente el tiempo mínimo necesario para el desarrollo de este efecto secundario (Emprotel et al., 2014).

La aparición del agrandamiento gingival puede tener factores de riesgo relacionados a su desarrollo y severidad, pero es importante tener en cuenta la capacidad individual y la sensibilidad para metabolizar el fármaco y sus metabolitos (Emprotel et al., 2014).

La medicación crónica de fenitoína y otros agentes anticonvulsivantes, no afectan el grado de agrandamiento gingival en pacientes epilépticos adultos. En cambio, pacientes que usan CsA y que también reciben bloqueadores del canal de calcio, presentan una mayor severidad en las lesiones gingivales que los pacientes tratados con solo CsA (Luis et al., 2012)

#### **4.10. Diagnóstico clínico y métodos de diagnóstico del agrandamiento gingival por medicamentos**

El agrandamiento gingival presenta una alteración del perfil gingival con unas consecuencias en la salud, en las funciones y con una estética desagradable. Este agrandamiento comienza en las papilas interdentales que progresivamente adquieren una forma lobulosa y se desarrolla en sentido vestibulo-lingual y vertical. Al cubrir parcialmente las coronas de los dientes, apicalmente se limita en la encía queratinizada y en casos de severidad se producen infecciones gingivales con destrucción de la inserción al hueso y también la dificultad de mantener una buena higiene. No existe ninguna característica clínica diferencial entre los distintos tipos de agrandamiento gingival por medicamentos. (Ramirez, 1997)

En pacientes que están bajo tratamiento de ciclosporina A, el agrandamiento se localiza con frecuencia en las papilas dentales de dientes anteriores en las superficies labiales más que en las linguales. A pesar de que no es común que aparezca agrandamiento gingival en pacientes edéntulos se han descrito algunos casos que presentaban un sobrecrecimiento con la administración de fenitoína y también con la administración de ciclosporina A. (Ramirez, 1997)

Somacarrera y cols, 1994, mostraron que el agrandamiento gingival por ciclosporina A en pacientes susceptibles se produce en los primeros 6 meses y más tarde, esto quiere decir que si la aparición no se produce temprana nunca se producirá. En cambio, en pacientes con terapia de fenitoína el agrandamiento gingival se produce a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento en pacientes susceptibles con una mayor severidad a los 9-12 meses. (Ramirez, 1997)

La inflamación suele estar asociada al depósito de placa bacteriana en el tejido gingival agrandado, las manifestaciones en casos de agrandamiento por Ciclosporina A es como una gingivitis marginal, una gingivitis edematosa o hiperplásica. Estos pacientes pueden presentar hiperestesia oral con halitosis, y dolor por traumatismo que impide una buena higiene. (Ramirez, 1997)

También, se ha observado que en pacientes bajo terapia con fenitoína un crecimiento de la mucosa marginal alterada en altura y grosor de la encía, hiperémica, con pérdida del festoneado y tendencia al sangrado espontáneo, resilente, textura friable y aspecto mameloneado. (Ramirez, 1997)

El diagnóstico se lo establecerá en clínica y la semiología citada que presenta el paciente al comprobar con la anamnesis la patología sistémica controlada con el fármaco causante. Además, se puede realizar un diagnóstico diferencial con otros agrandamientos gingivales de distinta causa y el análisis histopatológico confirmará en sus características estructurales el agrandamiento gingival. (Ramirez, 1997)

En caso de que el paciente no tenga una buena higiene oral, se produce una pérdida severa de inserción conectiva al hueso por una inflamación crónica mantenida en el interior de pseudobolsas gingivales. En estos casos se indica una seriada radiográfica como técnica complementaria para el diagnóstico. (Ramirez, 1997)

#### ***4.10.1. Índices de medida del agrandamiento gingival***

En el estudio del agrandamiento gingival ha existido un exceso de subjetividad debido a la definición de las categorías clínicas con poca concreción en el significado conceptual. Las categorías de cada índice de medida reflejan una valoración del agrandamiento en sentido vertical y es interesante mencionar los siguientes: (Ramirez, 1997)

Harris y Ewalt, 1942, establecieron 5 categorías del sobrecrecimiento gingival con las siguientes características:

- 0-no hay signos clínicos de agrandamiento gingival
- 1-Agrandamiento mínimo, aumenta la densidad de la encía
- 2-Agrandamiento moderado, la papila interdental y la encía marginal están aumentadas
- 3-Agrandamiento evidente, el tejido gingival invade coronas
- 4-Agrandamiento severo, puede haber interferencia en la función

Angelopoulos y Goaz 1972 la descripción de su índice de medida para agrandamiento gingival por fármacos secundarios a la fenitoina, distinguía las siguientes categorías:

- 0-encía sana
- 1-tejido gingival cubre 1/3 de la corona clínica
- 2-tejido gingival cubre 2/3 de la corona clínica
- 3-tejido gingival cubre mayor a 2/3 de la corona clínica

Posteriormente Addy y cols, 1983 también lo modificaron según la gravedad del agrandamiento gingival en:

- Mínimo-Sin agrandamiento o incipiente
- Moderado-Agrandamiento con incremento de la papila y de la encía marginal
- Severo-Agrandamiento evidente por cubrimiento del tejido gingival en una parte de la corona

Seymor y cols, 1985, consideran el componente horizontal. Su clasificación incluye las localizaciones más frecuentes:

- Región anterior de las 2 arcadas, superior e inferior, entre los caninos y si estos faltaran se sustituirá por el premolar
- Se consideran 5 unidades gingivales bucales y linguales

Para el componente horizontal, se observa desde incisal, se distinguen:

- 0-anchura normal del margen gingival libre
- 1-Grosor gingival desde la normalidad hasta 2mm
- 2-Grosor mayor 2mm

El componente vertical toma en cuenta el crecimiento en sentido coronal y la invasión mesio-distal a las coronas vecinas:

- 0-no hay agrandamiento
- 1-agrandamiento ligero. La encía marginal crece de forma incipiente
- 2-agrandamiento moderado. Ocupación como máximo de la mitad de la longitud de la corona

- 3-agrandamiento severo. Ocupación de más de la mitad de la longitud de la corona

Si existe una discrepancia en la invasión de las coronas vecinas se obtiene asimetría en el crecimiento y en este caso se registrará de la de valor más alto o más severo.

Para cada unidad gingival se suma el valor obtenido para el grosor, con el componente vertical por lo que valor máximo sería de 5 y se examina un total de 20 unidades gingivales correspondientes al sector anterior-inferior, bucal-lingual. (Ramirez, 1997)

Este es uno de los índices que más se ha utilizado en estudios de investigación del agrandamiento gingival inducido por fármacos por su capacidad de registrar el sobrecrecimiento en 3 dimensiones. (Ramirez, 1997)

#### **4.11.Prevencción y Tratamiento**

La hiperplasia gingival por medicamentos es un proceso patológico que necesita un tratamiento combinado.

**-Fase sistémica:** En donde se recopila toda la información médica, los medicamentos prescritos para las patologías asociadas y es necesario que el médico tratante esté enterado del tratamiento que se va a realizar mediante interconsulta. Además, se solicita indicaciones respecto de suspensión o indicación de medicamentos y los resguardos necesarios ante la condición médica del paciente (Michea et al., 2020).

**-Fase higiénica:** Tanto en los casos de agrandamiento gingival leves como en los AG moderados y severos se propone continuar con la fase higiénica etapa 1, en la cual se realiza instrucción de higiene oral para lograr un adecuado control de placa, mediante el control mecánico con la ayuda tanto de la clorhexidina al 0,12% por dos semanas. Cuando no se logre un óptimo control manual de placa dental o haya una alteración de la motricidad del paciente, se puede optar por la alternativa de cepillo eléctrico y uso de colutorios en base a clorhexidina 0,12% o cloruro de cetilpiridino 0,05% para obtener beneficios adicionales (Michea et al., 2020)

La higiene interdental debe llevarse a cabo con cepillos interdetales de preferencia. En este caso se utilizaron en conjunto con la seda dental. Luego se procedió con el destartraje supra y subgingival con instrumentos ultrasónicos. El objetivo de esta etapa fue llevar a cabo acciones clínicas efectivas para la eliminación de placa dental supra y subgingival, reduciendo así la

inflamación gingival, favoreciendo así el agrandamiento gingival por placa dental. (Michea et al., 2020)

**-Fase quirúrgica:** La técnica de gingivectomía. Las indicaciones de gingivectomía para los casos de AG son: Cuando el tratamiento periodontal no quirúrgico no resuelve los AG o en AG que interfieren con la masticación, habla o estética. El objetivo de esta primera intervención quirúrgica fue la escisión de los AG para favorecer una mejor higiene oral por el paciente, mejor función masticatoria y del habla, además de mayor visibilidad de diente y de los tejidos periodontales para el especialista (Michea et al., 2020).

Una adecuada terapia de soporte periodontal es fundamental para evitar la recidiva de la enfermedad periodontal, idealmente cada 3 meses para reforzar la higiene oral, controlando los factores etiológicos locales, reforzando la adherencia del paciente al tratamiento para mantener la estabilidad periodontal lograda con el tratamiento periodontal no quirúrgico y quirúrgico. Sin duda la calidad de vida de la paciente mejora (Michea et al., 2020).

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Diseño de la Investigación

La presente investigación corresponde a un estudio de revisión bibliográfica, que consistió en la búsqueda y selección de información en base al tema, mediante la lectura y estudio del material bibliográfico obtenido en las bases de datos como PubMed, y SCIELO, Google académico, MedLine, Cochrane Library Plus, entre otras fuentes, que permitieron obtener información confiable para poder cumplir con los objetivos propuestos, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

### 5.2. Tipo de Estudio

- **Analítico:** Es analítico, porque se realizó un análisis del mecanismo de acción de la fenitoína y ciclosporina A sobre el periodonto, además, se analizó las características histológicas y clínicas del agrandamiento gingival por estos medicamentos.
- **Descriptivo:** Es descriptivo, porque se fundamentó mediante la búsqueda de información sobre las características histológicas y clínicas del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina A y fenitoína, el mecanismo de los mismos en el periodonto y tratamiento del agrandamiento gingival por medicamentos.
- **Transversal:** Es de tipo transversal porque la recolección de la información se realizó en el periodo Octubre 2021-Marzo 2022

### 5.8. Universo y Muestra

El universo estuvo conformado por 40 artículos, que cumplieron con los parámetros de búsqueda, de los cuales 30 artículos cumplieron con los criterios de inclusión planteados para esta revisión de la literatura; los artículos seleccionados lo conformaron investigaciones originales, tesis, reportes de caso, revisiones sistemáticas y revisiones de la literatura.

Dentro de los 30 artículos seleccionados se encontraron: 22 artículos de investigación originales, 4 trabajos de tesis y 4 libros en relación del tema.

### 5.9. Criterios de Inclusión:

- Artículos de Revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, trabajos de investigación original, tesis de grado y postgrado, libros, reporte de caso, que contengan las palabras claves escogidas para la búsqueda.

- Estudios publicados en los últimos 10 años.
- Artículos que se encuentren en revistas indexadas
- Literatura clásica
- Artículos en idiomas como: español, inglés.

#### **5.10. Criterios de Exclusión:**

- Artículos que no se encuentren indexados.
- Artículos que no seas revisiones bibliográficas.
- Artículos y tesis que han sido publicados hace más de 10 años.
- Artículos que no abarquen el tema propuesto.
- Páginas que no tengan base científica.
- Reportes de casos clínicos, estudios clínicos que no sean relevantes para el tema.

#### **5.11. Estrategia de Búsqueda**

La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos: PubMed, SCIELO, Google académico, MedLine, Cochrane Library Plus; que fueron publicados en los últimos 10 años.

El método de búsqueda se realizó con palabras clave como: agrandamiento gingival, hiperplasia gingival, fármacos, fenitoína, ciclosporina A, gingivectomía, enfermedad gingival, biofilm, efectos adversos. Los tipos de estudios incluidos en la búsqueda fueron revisiones bibliográficas, sistemáticas, trabajos de investigación, libros, tesis de pregrado y postgrado y reportes de casos. Se revisaron los artículos completos en idiomas español e inglés.

#### **5.12. Organización de la información**

Se organizó toda la información en una matriz o tabla de artículos, donde se recolectó un total de 22 artículos de las diferentes bases de datos los cuales cumplieron con todos los criterios de inclusión previamente establecidos.

#### **5.13. Procesamiento de los resultados**

Para el procesamiento de los resultados se realizaron tablas en las cuales se organizó la información de acuerdo a los objetivos planteados; se analizó la muestra y se utilizó el programa excel para la obtención de los porcentajes.

## 6. RESULTADOS

**Tabla 1**

*Características Clínicas del Agrandamiento Gingival Inducido por la Fenitoína y Ciclosporina*

**A**

<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR LA FENITOÍNA Y CICLOSPORINA</i>	<i>CARACTERÍSTICAS</i>	<i>ARTÍCULO S RELACIONADO S CON LA FENITOÍNA</i>	<i>PO RC ENTAJE</i>	<i>ARTÍCULO S RELACIONADO S CON LA CICLOSPORINA</i>	<i>PO RC ENTAJE</i>
	Inflamación	11	100%	10	90%
	Sangrado	8	72%	6	54%
	Movilidad	5	45%	4	36%
	Problemas de estética	11	100%	11	100%
<i>Características clínicas más frecuentes</i>	Pérdida ósea	2	18%	1	9%
	El agrandamiento comienza en el segmento anterior de la superficie vestibular	10	90%	2	18%
	Agrandamiento gingival de tipo nodular	3	27%	4	36%

---

<b><i>Características clínicas menos comunes</i></b>	El agrandamiento es generalizado	2	18%	2	18%
--	-------------------------------------	---	-----	---	-----

---

Las características clínicas más comunes en el agrandamiento gingival por Fenitoína son: Inflamación en zona papilar 100%; sangrado 72% ; problemas de estética 100 % ; movilidad 45%; pérdida ósea 14% ; el agrandamiento comienzan en el segmento anterior de la superficie vestibular 90% , sin embargo, las características clínicas más comunes en el agrandamiento gingival por Ciclosporina A son: Inflamación en zona papilar 100%; sangrado 54% ; problemas de estética 100% ; movilidad 36% ; pérdida ósea 9% ; el agrandamiento comienzan en el segmento anterior de la superficie vestibular 18% .

Las características clínicas menos comunes en el agrandamiento gingival por Fenitoína son: agrandamiento gingival tipo nodular 27 %; el agrandamiento es generalizado 18%, por otrolado se encontró que las características clínicas menos comunes en el agrandamiento gingival por Ciclosporina A son: agrandamiento gingival tipo nodular 36 %; el agrandamiento es generalizado 18%

**Tabla 2**

**Mecanismo de Acción de la Fenitoína y Ciclosporina A sobre Epitelio Gingiva**

<i>Mecanismo de acción de la fenitoína y ciclosporina A sobre epitelio gingival</i>	MECANISMOS DE ACCION	ARTICULO S RELAC IO NA DO S CO N LA FENITO INA	PO RC ENTAJE	ARTICULO S RELAC IO NADOS CO N LA CICLO SPO RINA A	PORCENTAJ E
<i>Mecanismo de acción de la fenitoína sobre epitelio gingival</i>	El estímulo en la proliferación de algunas poblaciones de fibroblastos gingivales	11	100%		
	Desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular (ECM)	9	81%		
<i>Mecanismo de acción de la ciclosporina A sobre epitelio gingival</i>	Modifica la señalización de los fibroblastos gingivales y aumento en la secreción de interleucina- 6,			9	81%

Se observó que el 100% de los artículos revisados describen que el mecanismo de acción de la Fenitoína sobre los tejidos gingivales estimulan la proliferación de algunas poblaciones de fibroblastos gingivales, también se puede observar que el 81 % muestran que el mecanismo de acción de la Fenitoína se debe a un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular (ECM).

En cuanto al mecanismo de acción de la Ciclosporina A, el 81 % de los artículos analizados describe que el mecanismo de acción de la Ciclosporina A (CsA) modifica la señalización en los fibroblastos gingivales y aumenta la secreción de interleucina-6.

**Tabla 3**

***Factores Predisponentes que Coadyuvenen la Formación de la Hiperplasia Gingival Inducida por la Fenitoína y Ciclosporina A.***

<i>Factores predisponentes que coadyuven en la formación de la hiperplasia gingival inducida por la fenitoína y ciclosporina A</i>	FAC TO RES PREDISPO NENTES	ARTIC ULO S RELAC IO NA DO S CO N LA FENITO ÍNA	PO RC ENTAJE	ARTIC ULO S RELAC IONAD O S CO N LA CICLO SPO RIN A A	PO RC ENTAJE
	placa bacteriana	11	100%	11	100%
	Inflamación gingival	10	90%	9	81%
	Edad	9	81%	7	63%
	Género	4	36%	4	36%
	Genética	2	18%	2	18%
	Tipo de medicamento	9	81%	6	54%

Dosis del medicamento	8	72%	8	72%
concentración (plasmática, tisular y salival) del medicamento	8	72%	3	27%
duración de la terapia	5	45%	5	45%

De los artículos revisados relacionados con la fenitoina mencionan que el factor más común es el placa dental en un 100%, el 90% inflamación gingival, 81% la edad, 36% el género, 18% la genética, 81% el tipo de medicamento, 72% la dosis del medicamento, 72% la concentración (plasmática, tisular y salival) del medicamento y 45 % la duración de la terapia.

Así mismo, de los artículos revisados relacionados con la ciclosporina A mencionan que el factor más común es el placa dental en un 100%, el 81% inflamación gingival, 63% la edad, 36% el género, 18% la genética, 54% el tipo de medicamento, 72% la dosis del medicamento, 27% la concentración (plasmática, tisular y salival) del medicamento y 45 % la duración de la terapia.

## 7. DISCUSIÓN

El agrandamiento gingival puede estar inducido por el uso sistémico de medicamentos como la fenitoína y la ciclosporina A; junto al consumo de estos fármacos existen factores como la edad, la genética, la presencia de placa bacteriana y la inflamación que predisponen al crecimiento patológico del tejido gingival (Jain, 2019).

La presente revisión de la bibliografía ha dejado en evidencia que las características clínicas del agrandamiento gingival inducido por fenitoína son: Inflamación en zona papilar 100%; sangrado 72% ; problemas de estética 100 % ; movilidad 45% ; pérdida ósea 14% ; el agrandamiento comienzan en el segmento anterior de la superficie vestibular 90% , por otra parte, las características clínicas más comunes en el agrandamiento gingival inducido por Ciclosporina A son: Inflamación en zona papilar 100%; sangrado 54% ; problemas de estética 100 % ; movilidad 36% ; pérdida ósea 9% ; el agrandamiento comienzan en el segmento anterior de la superficie vestibular 18%.

Duque-Zumba, 2021; no coinciden y mencionan que la característica clínica más frecuente en el agrandamiento gingival por fenitoína es que la aparición de la inflamación inicia en la región anterior, superior o inferior, y posteriormente existe un incremento de las papilas interdentes haciendo la encía más prominente, tendiendo a invadir la corona de los dientes. Sin embargo en el estudio realizado por Mocha, 2020, coincide en que el agrandamiento gingival por ciclosporina A y fenitoína inicia como un agrandamiento de las papilas interdentes y se extiende hacia los márgenes gingivales, así también lo demuestra Facundo-Capobianco en su estudio del 2016; en el que indica que el primer síntoma clínico inducido por fenitoína es el agrandamiento en la zona de las papilas, y este agrandamiento siempre es mayor por vestibular que por palatino o lingual lo que corresponde a dos de las características clínicas más frecuentes las cuales son inflamación en zonas de papilas con inicio en las papilas interdentes y en el segmento anterior de la superficie vestibular.

Duque-Zumba, 2021, reporta en su estudio que el agrandamiento gingival provoca importantes alteraciones estéticas, interferencias al morder, dificultad para hablar, deglutir y sangrado de encías, otro estudio realizado en el 2019 por Jain, demuestra que el agrandamiento gingival por Ciclosporina A, puede provocar alteraciones en varios procesos fisiológicos, como el

habla y la masticación; de igual manera Lauritano, 2020, expone que el agrandamiento gingival por Fenitoína y Ciclosporina A puede agravar la capacidad del habla, la masticación y la estética; lo mencionado por estos autores coincide con los resultados expuestos en este trabajo en el cual de la información recopilada se puede afirmar que el agrandamiento gingival produce alteraciones en cuanto a la estética, la masticación y la pronunciación.

En cuanto a las características clínicas menos comunes en el agrandamiento gingival por Fenitoína son: agrandamiento gingival tipo nodular 27 %; el agrandamiento es generalizado 18%, así mismo, se encontró que las características clínicas menos comunes en el agrandamiento gingival por Ciclosporina A son: agrandamiento gingival tipo nodular 36 %; el agrandamiento es generalizado 18%. Duque-Zumba, 2021 indican que la hiperplasia es generalizada en toda la boca y no se observa en zonas edéntulas lo que coincide con una de las características menos comunes del agrandamiento gingival inducido por medicamentos.

El agrandamiento gingival inducido por fármacos está relacionado con el uso de anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio y la presencia de placa bacteriana es un factor agravante para esta condición (Calzado de Silva, 2015). La administración de estas tres clases de medicamentos producen una respuesta similar como el aumento en la producción de fibroblastos y degradación de colágeno, inducida por fenitoína que es el efecto secundario más común observado en pacientes epilépticos en un 50%; así también la ciclosporina es un inmunosupresor que aumenta esta producción entre el 25 al 80% de los pacientes que la consumen (Jain, 2019); Esto ha quedado en evidencia en esta revisión bibliográfica ya que se describe a este mecanismo donde la fenitoína y ciclosporina A van a producir un aumento en la producción de fibroblastos, activación de citoquinas, factores de crecimiento e interleucinas, genera una mayor síntesis de colágeno y glucosaminoglucanos, lo cual, unido a la reducción de la actividad fagocítica de los fibroblastos, podría explicar la génesis del Agrandamiento gingival.

De acuerdo a los resultados el 100% de los artículos analizados mencionan que el mecanismo de acción de la fenitoína sobre el epitelio gingival estimula la proliferación de algunas poblaciones de fibroblastos, lo que concuerda con Chacko & Abraham, 2014, en donde mencionan que la fenitoína y sus metabolitos tienen una acción directa sobre la población de fibroblastos de alta actividad presente en la encía, lo que conduce a un aumento posterior en la producción de

colágeno. Los fibroblastos también pueden metabolizar la fenitoína y esto puede determinar la susceptibilidad del paciente al agrandamiento gingival.

Por otra parte, el 81% de los artículos analizados sobre el mecanismo de acción de la ciclosporina A sobre los tejidos gingivales demuestran que existe una modificación en la señalización de los fibroblastos gingivales y aumento en la secreción de interleucina-6, sin embargo, Nazemi Salman, 2013, indica que los desequilibrios entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz extracelular (ECM) provocan un depósito de la matriz, que se ha sugerido como uno de los eventos más significativos para la aparición del crecimiento gingival. Se ha supuesto que las alteraciones en la actividad de los fibroblastos gingivales a través de la regulación de varias citocinas provocan el agrandamiento.

La interleucina-6 (IL-6) y el TGF- $\beta$ 1 son las citocinas que participan en el recambio del tejido gingival. La interleucina-6 que puede ser liberada por los fibroblastos, afecta a las células del tejido conjuntivo al aumentar su proliferación y participa en la producción de colágeno y glicosaminoglicanos (Nazemi Salman et al., 2013).

Sobre los factores predisponentes a la formación del agrandamiento gingival inducido por fenitoína menciona que el factor más común es el placa dental en un 100%, el 90% inflamación gingival, 81% la edad, 36% el género, 18% la genética, 81% el tipo de medicamento, 72% la dosis del medicamento, 72% la concentración (plasmática, tisular y salival) del medicamento y 45 % la duración de la terapia.

Así mismo, de los artículos revisados relacionados con la ciclosporina A mencionan que el factor más común es el placa dental en un 100%, el 81% inflamación gingival, 63% la edad, 36% el género, 18% la genética, 54% el tipo de medicamento, 72% la dosis del medicamento, 27% la concentración (plasmática, tisular y salival) del medicamento y 45 % la duración de la terapia. Jain, 2019, concuerda que los factores predisponentes son: enfermedad periodontal, inflamación gingival, grado de placa bacteriana, duración y dosis del medicamento.

Goriuc, 2017; corrobora que los factores predisponentes que menciona esta investigación son: la edad, la predisposición genética, la presencia de placa bacteriana e inflamación gingival, influyen en la aparición de hiperplasia gingival por medicamentos.

Otro estudio que concuerda con los factores predisponentes que se mencionan en esta revisión, es el de Mittal, 2013, que menciona que varios factores pueden influir en la relación entre los fármacos y el sobrecrecimiento gingival, estos factores son: la edad, la predisposición genética, el tipo de medicamento, la inflamación gingival, el grado de placa dental, la duración y la dosis del fármaco.

Ponnaiyan & Jegadeesan, 2015, en su estudio afirma que varios factores como: la edad, sexo, predisposición genética, duración de la terapia, tipo de medicamento e inflamación gingival predisponen a la formación del agrandamiento gingival por fenitoína y Ccilosporina A, los cuales coinciden con los obtenidos en la investigación.

## 8. CONCLUSIONES

- Los fármacos más comunes que inducen el agrandamiento gingival son la Fenitoína y Ciclosporina A, provocando alteraciones estructurales y morfológicas a nivel de las encías, este agrandamiento empieza en las papilas interdentes y se extiende a diferentes zonas del tejido gingival, presentando inflamación, cambio de color, sangrado, además, se evidencia problemas en la estética, pronunciación y masticación, alterando el estilo de vida del paciente.
- Las características clínicas más frecuentes en el agrandamiento gingival inducido por fenitoína son: inflamación en zona papilar; el agrandamiento comienza en el segmento anterior de la superficie vestibular y problemas de estética, de la misma manera las características clínicas más comunes en el agrandamiento gingival por Ciclosporina A son: inflamación en zona papilar; sangrado y problemas de estética.
- El mecanismo de acción tanto de la Fenitoína como la Ciclosporina A, es similar a pesar de ser medicamentos diferentes, ambos producen una proliferación indiscriminada de los fibroblastos gingivales, activación de citoquinas, factores de crecimiento e interleucinas, genera una mayor síntesis de colágeno y glucosaminoglucanos, lo cual, unido a la reducción de la actividad fagocítica de los fibroblastos, podría explicar la génesis del Agrandamiento gingival.
- Dentro de los factores predisponentes que pueden influir en la formación de la hiperplasia gingival por fenitoína tenemos tres principales: la placa bacteriana, la inflamación gingival y la dosis del medicamento. Así mismo, los factores predisponentes que pueden influir en la formación del agrandamiento gingival por Ciclosporina A son: placa dental, inflamación gingival y la dosis del medicamento.

## 9. RECOMENDACIONES

- Se recomienda una vigilancia continua en el control de placa bacteriana por parte del odontólogo, a los pacientes que consumen medicamentos como la fenitoína y ciclosporina A, ya que se conoce, que la placa bacteriana es el principal factor que induce el agrandamiento gingival.
- A partir de esta revisión bibliográfica se recomienda que existan investigaciones experimentales y clínicas en donde se estudie el mecanismo de acción de la fenitoína y ciclosporina A para posteriormente desarrollar métodos preventivos.
- Realizar un correcto diagnóstico clínico-odontológico para prevenir el agrandamiento gingival por fármacos como fenitoína y ciclosporina A, para poder ofrecer un buen tratamiento y control, mejorando la salud bucal, estética y el estado psicosocial del paciente.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

Aldo R. Eynard, M. A. (2008). En *histología y embriología del ser humano: bases celulares y moleculares*. Argentina: Panamericana.

Becker, F. G., Cleary, M., Team, R. M., Holtermann, H., The, D., Agenda, N., Science, P., Sk, S. K., Hinnebusch, R., Hinnebusch A, R., Rabinovich, I., Olmert, Y., Uld, D. Q. G. L. Q., Ri, W. K. H. U., Lq, V., Frxqwu, W. K. H., Zkfk, E., Edvhg, L. V, Wkh, R. Q. (2015). NoTitle. *Syria Studies*, 7(1), 37–72

.[https://www.researchgate.net/publication/269107473\\_What\\_is\\_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civilwars\\_12December2010.pdf](https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civilwars_12December2010.pdf)  
%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625

Cabarrocas, F. V., Mary, A., & Oca, M. De. (2019). 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. 23(2), 145–150.

Calderon, C., Domínguez, C., & Aistizabal, F. (2018). Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9. *Pharm Esp*, 20(3), 228–235. <https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/444>

Calzado de Silva, M. d. (noviembre de 2015). MEDISAN. Recuperado el 15 de enero de 2020, de scielo: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015001100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001100013)

Campolo, A., & Nú, L. (2016). *Revista Clínica de Periodoncia , Implantología y Rehabilitación Oral* Agrandamiento gingival por ciclosporina : reporte de un caso. 9(3), 226–230.

Cañas Díaz, L. V., Pardo Silva, M. I., & Arboleda Salaimán, S. S. (2018). Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico / Drug-Induced Gingival Overgrowth. A Clinical Case Report. *Universitas Odontologica*, 36(77). <https://doi.org/10.11144/javeriana.uo36-77.agim>

Cláudio, M. M., Rodrigues, J. V. S., Garcia, V. G., & Theodoro, L. H. (2021). Prevalence of gingival hyperplasia induced by anticonvulsants: A systematic review. *Brazilian Dental Science*, 24(1), 1–9. <https://doi.org/10.14295/bds.2021.v24i1.2112>

Chacko LN, Abraham S. (2014). *BMJ Case Rep* Published online. doi:10.1136/bcr-2014-204670

Emprotel, S. A., Lic, T., Emiliano, N., & Mamani, V. (2014). Universidad mayor de san andres facultad de tecnología.

Facundo C, Capobianco P. (2016). Agrandamiento gingival inducida por fármacos: Descripción de un caso clínico de Agrandamiento gingival producido por el anti convulsivante Fenitoía. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97621>

Feijó Miguelis, T. M., Von Ahn Pinto, K., Rilling Nova Cruz, L. E., Aitken Saavedra, J. P., & Martos, J. (2019). Systemic and clinical treatment of gingival hyperplasia associated with use of anticonvulsant. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 12(1), 50–52. <https://doi.org/10.4067/s0719-01072019000100050>

Flores Ramos J., Mollo López J., Villca Paredes J., Millares Arriola J., Hurtado Velasco R. (2018). Factores contribuyentes al agrandamiento gingival, un problema frecuente en la sociedad. *Revista de Investigación e Información en Salud*. pag 56-62.

Ferraris M. E., & Campos Muñoz A.(2004). *Histología y embriología bucodental*. 2da. edición (pág. 467). Panamericana.

Goriuc, A., Foia, L. G., Minea, B., Luchian, A. I., Surdu, A. E., Toma, V., Costuleanu, M., & Mârțu, I. (2017). Drug-induced gingival hyperplasia – experimental model. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 58(4), 1371–1376.

Jain, A. R. (2019). Drug-induced gingival enlargement. February.

Julia Rovira, C., Orozco Páez, J., & Díaz Caballero, A. (2011). 226 tratamiento de agrandamiento gingival inducido por fenitoina asociado a placa bacteriana tratamiento de agrandamiento gingival inducido por fenitoina asociado a placa bacteriana. 8(2).

Lauritano, D., Martinelli, M., Baj, A., Beltramini, G., Candotto, V., Ruggiero, F., & Palmieri, A. (2019). Drug-induced gingival hyperplasia: An in vitro study using amlodipine and human gingival fibroblasts. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* , 33. <https://doi.org/10.1177/2058738419827746>

Lindhe, J Lang N.P. y Karring, T. (2017). *Periodontología clínica e implantología odontológica*. *Avances En Periodoncia e Implantología Oral*, 6(1), 3–50.

Luis, J., Rosales, L., & Díaz, M. (2012). UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD PILOTO DE ODONTOLOGÍA TRABAJO DE GRADUACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ODONTÓLOGO TEMA: Agrandamiento gingival por ingesta de fármacos. AUTOR: TUTOR.

Manzur-Villalobos, I., Díaz-Rengifo, I. A., Manzur-Villalobos, D., & Díaz-Caballero, A.J. (2017). Agrandamiento gingival farmacoinducido: Serie de casos. *Universidad y Salud*, 20(1), 89. <https://doi.org/10.22267/rus.182001.113>

Michea, M. A., Dittus, P., Fernández, M., & Neira, P. (2020). Abordaje Terapéutico de Agrandamiento Gingival Influenciado por Ciclosporina y Nifedipino. Reporte de Caso. *International Journal of Interdisciplinary Dentistry*, 13(3), 168–171. <https://doi.org/10.4067/s2452-55882020000300168>

Mittal A, Khan S (2013). *Sobrecrecimiento gingival inducido por fenitoína: Informe de un caso* . Elsevier. [Phenytoin-induced gingival overgrowth: A case report - ScienceDirect](#)

Morales Aguilar, D. R., González Díaz, M. E., & Rangel Peña, L. (2019). Agrandamiento gingival generalizado en un paciente con trasplante renal. *Rev. Cuba. Med. Gen. Integr*, 35(1), 1–12.

Nazemi Salman, B., Vahabi, S., Ebrahimi Movaghar, S., & Mahjour, F. (2013). Proliferative and inductive effects of Cyclosporine a on gingival fibroblast of child and adult. In *Dental Research Journal* (Vol. 10, Issue 1). [www.drj.ir](http://www.drj.ir)

Pascual-Castroviejo, I., & Pascual Pascual, S. I. (2020). Hiperplasia gingival inducida por nicardipina. *Neurologia*, 12(1), 37–39.

Ponnaiyan, D., & Jegadeesan, V. (2015). Cyclosporine A: Novel concepts in its role in drug-induced gingival overgrowth. *Dental Research Journal*, 12(6), 499–506. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.170546>

Pietshmann, Á., Díaz, E., Reyes, A., Zatarain, G., & Córdova-García, D. P. (2020). Agrandamiento gingival inducido por fenitoínas. *Revista de La Asociación Dental Mexicana*, 77(6), 316–320. <https://doi.org/10.35366/97621>

Zerón. GV, & Sautto. M. (2016). Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura. Revista Mexicana Periodontología, 7(1), 25–35. <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp161e.pdf>

Zureya, F. G., & Yolanda, B. A. (2020). Caso Clínico Revista Tamé. 9(26), 1056–10

## 11. ANEXOS

### *Anexo 1: Designación de director de tesis*



unl

Universidad  
Nacional  
de Loja

Carrera de  
**Odontología**

OF. No. 539-DCO-FSH-UNL  
Loja, 15 de diciembre de 2021

Dra. Daniela Calderón Carrión PhD  
**DOCENTE DE LA CARRERA DE ODONTOLOGÍA FSH-UNL**

Presente. –

En atención a la petición presentada por la estudiante **Grace Maribel Flores Lozano**, y, de acuerdo a lo establecido en el Art. 136 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, una vez emitido el informe favorable de pertinencia del Proyecto de tesis titulado "**AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR MEDICAMENTOS: FENITOÍNA Y CICLOSPORINA A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**" de autoría de **Grace Maribel Flores Lozano**, me permito designar a usted **DIRECTORA DE TESIS**.

Para su conocimiento, me permito transcribir el Art. 139 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, que en su parte pertinente dice: "El Director de Tesis tiene la obligación de asesorar y monitorear con pertinencia y rigurosidad científica la ejecución del proyecto de tesis; así como revisar oportunamente los informes de avance de la investigación, devolviendo al aspirante con las observaciones, sugerencias y recomendaciones necesarias para asegurar la calidad de la misma".

Particular que comunico para los fines pertinentes.



Atentamente,

SUSANA  
PATRICIA  
GONZALEZ ERAS

Odt. Esp. Susana González Eras

**DIRECTORA DE LA CARRERA DE ODONTOLOGÍA FSH-UNL**

Elaborado por: Dra. Elsa Pineda Pineda  
Analista de Apoyo a la Gestión Académica  
C.c. Archivo, estudiante

## Anexo 2: Pertinencia de trabajo de titulación



unl

Universidad  
Nacional  
de Loja

Unidad de  
Telecomunicaciones e  
Información

Loja, 30 de noviembre del 2021

Od. Esp.

Susana González

**GESTORA DE LA CARRERA DE ODONTOLOGIA**

Ciudad. -

De mi consideración:

Me dirijo por medio del presente respetuosamente, deseándole éxitos en sus funciones muy bien encomendadas; en respuesta al MEMORÁNDUM N° 045-DCO-FSH-UNL, emitido el día 09 de Noviembre del presente año en el cual se me solicita dar el informe de pertinencia sobre la estructura y coherencia del Proyecto de tesis titulado **"AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR MEDICAMENTOS: FENITOÍNA Y CICLOSPORINA A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"**, de autoría de **GRACE MARIBEL FLORES LOZANO** estudiante de la Carrera de Odontología, me permito indicar que su proyecto es PERTINENTE (aprobado).

Sin otro particular al respecto, me suscribo atentamente,



DANIELA JANETH  
CALDERON  
CARRION

Dra. Daniela Calderón Ph.D

**DOCENTE DE CARRERA ODONTOLOGICA  
U.N.L**

**Anexo 3: Certificación de traducción del resumen**

## English Speak Up Center

Nosotros "English Speak Up Center"

### CERTIFICAMOS que

La traducción del documento adjunto solicitado por la señorita **GRACE MARIBEL FLORES LOZANO** con cédula de ciudadanía número **1105827230** cuyo tema de investigación se titula: **"Agrandamiento gingival inducido por medicamentos: Fenitoína y Ciclosporina A. Revisión bibliográfica"**, ha sido realizada por el Centro Particular de Enseñanza de Idiomas "English Speak Up Center".

Esta es una traducción textual del documento adjunto, y el traductor es competente para realizar traducciones.

Loja, 29 de abril de 2022

*Elizabeth Sánchez Burneo*  
Mg. Sc. Elizabeth Sánchez Burneo  
DIRECTORA ACADÉMICA



DIRECCION: SUITE 207-46 ENTRE AZUAY Y MIGUEL RIOFRIO

TELÉFONO: 099 5263 264



*Anexo 4: Certificación del tribunal de grado*

**CERTIFICACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO**

Loja, 27 de Julio de 2022

En calidad del tribunal calificador del trabajo de titulación titulado “**AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR MEDICAMENTOS: FENITOINA Y CICLOSPORINA A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**” de la autoría del Sr. /Srta. **Grace Maribel Flores Lozano** portadora de la cédula de identidad **Nro. 1105827230**, previo a la obtención del título de: **Odontóloga**, certificamos que se ha incorporado las observaciones realizadas por los miembros del tribunal, por tal motivo se procede a la aprobación y calificación del trabajo de titulación de grado y la continuación de los trámites pertinentes para su publicación y sustentación pública.

**APROBADO**



**ANA MARIA  
GRANDA**

**Dra. Esp. Ana María Granda Loaiza  
PRESIDENTA DEL TRIBUNAL**



**DARLEN DIAZ PEREZ**

**Dra. Esp. Darlen Díaz Pérez  
VOCAL PRINCIPAL**



**JUAN MARCELO  
PENAFIEL  
VINTIMILLA**

**Odt. Esp. Juan Peñafiel Vintimilla  
VOCAL PRINCIPAL**

Anexo 5: Matriz de artículos

Artículo relacionado con la ciclosporina A	BASE DE DATOS	IDIOMA	OBJETIVOS	PALABRAS CLAVE	ENLACE WEB DEL ARTÍCULO	TÍTULO	AÑO DE PUBLICACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	AUTOR	CITA TEXTUAL	SÍNTESIS DE LA PUBLICACIÓN EN RELACIÓN A LOS OBJETIVOS
	Medigraphic	español	1. Definir las características clínicas del agrandamiento gingival inducido por la fenitoína y ciclosporina A	Agrandamiento gingival, amlodipina, ciclosporinas, fenitoína.	<a href="https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/r.cgi?IDARTICULO=66486">https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/r.cgi?IDARTICULO=66486</a>	Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Una visión genómica y genética.	2016	Revisión Literaria	Zerón J. A., Michel Sautto M.	Es en los tejidos gingivales donde puede detectarse la alteración fibrótica por el agrandamiento gingival y, por lo tanto, el odontólogo o el periodólogo deben desarrollar una planificación interdisciplinaria.	Las características clínicas que podemos encontrar en el agrandamiento gingival por fenitoína son las siguientes: aumento de inflamación en zonas de papilas con coloración rojiza circunscrita a márgenes gingivales y papilas con presencia de sangrado y malposición dentaria con vistas laterales y oclusales. Ante el sondaje se observa sangrado generalizado de los sitios y bolsas periodontales falsas.
	Pubmed	inglés	fenitoína y ciclosporina A	: Drug-induced gingival hyperplasia (DIGH), Association rule mining technique, Spontaneous reporting system	<a href="https://jphcs.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40780-017-0088-5.pdf">https://jphcs.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40780-017-0088-5.pdf</a>	Drug-induced gingival hyperplasia: a retrospective study using spontaneous reporting system	2017	Estudio retrospectivo	Hatahira, H., Abe, J., Hane, Y., Matsui, T., Sasaoka, S., Motooka, Y., Hasegawa, S., Fukuda, A., Nagamura, M., Ohmori, T.,	Nuestros resultados sugieren que la monitorización del agrandamiento gingival inducido por medicamentos de los pacientes a los que se les administraron inmunosupresores, canal de calcio bloqueadores o anticonvulsivos es importante.	Menciona que la administración de anticonvulsivos como inmunosupresores de calcio pueden aparecer características como hinchazón, sangrado y problemas de masticación, estética y pronuciación. En casos más severos, puede causar alta movilidad y desprendimiento de los dientes debido a la alveolar absorción ósea.

						databas es			Kinosada, Y., & Nakamura, M		
Pubmed	ingles		anticonvulsants, immunosuppressants and calcium channel blockers.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/</a>	Drug Induced Gingival Overgrowth	2021	Revisión bibliográfica	Tungare S, Paranjpe AG.	presenta las causas, fisiopatología y diagnóstico del sobrecrecimiento gingival y destaca el papel del equipo interprofesional en su manejo.	el agrandamiento gingival por medicamentos presenta las siguientes características como: Agrandamiento nodular, firme e indoloro de la papila interdental, limitado a las porciones queratinizadas de la encía y que se extiende a los márgenes gingivales vestibular. Si no hay inflamación secundaria, aparece firme y de color rosa pálido con diminutas lobulaciones, Si existe una inflamación secundaria, la encía aparece lisa y roja o rojo azulado. El agrandamiento es generalizado, pero suele ser mayor en las regiones anteriores y por lo general, no se ve en áreas edéntulas.	
Medi graphic	español	2. Definir el mecanismo de acción de la fenitoína y la ciclosporina A sobre el epitelio gingival	sobrecrecimiento gingival /inducido químicamente, ciclosporina/efectos adversos.	<a href="https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumenLcgi?IDREVISTA=298&amp;IDARTICULO=86754&amp;IDPUBLICACION=8304">https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumenLcgi?IDREVISTA=298&amp;IDARTICULO=86754&amp;IDPUBLICACION=8304</a>	Agrandamiento gingival medicamentos en paciente con trasplante renal tratado con ciclosporina A	2019	caso clinico	Cabarrocas, F. V., Mary, A., & Oca, M.	El desarrollo del AG y su gravedad es consecuencia de un mecanismo multifactorial, donde además de los medicamentos	Al leer todos los artículos se llega a la conclusión de que el mecanismo de acción de la fenitoína sobre los tejidos gingivales hace que exista estimulación en la proliferación de algunas poblaciones de fibroblastos gingivales. Además, algunos estudios muestran que debido a un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular (ECM), puede ocurrir una acumulación de fibras de colágeno. Por otro lado, el mecanismo de acción de la Ciclosporina A (CsA) puede actuar directamente sobre los tejidos bucales al afectar la señalización en los fibroblastos gingivales. Estos fibroblastos podrían responder a la ciclosporina porque aumentan la secreción de interleucina-	
Revista Javeriana	español		agrandamiento gingival, amlodipin	<a href="https://doi.org/10.11144/javeriana">https://doi.org/10.11144/javeriana</a>	Agrandamiento gingiva	2018	Caso clinico	Cañas Díaz, L. V., Pardo Silva, M.	El desarrollo del agrandamiento gingival descrito en esta paciente pudo		

			o, efectos adversos, reporte de caso, acrólimus, uso terapéutico, trasplante renal, complicaciones.	<a href="http://ana.uo36-77.agim">ana.uo36-77.agim</a>	l inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico			I., & Arboleda Salaimán, S. S.	deberse a una combinación factorial, como la ingesta de Tcr concomitante con BBC y el manejo previo con CsA	6, y genera una mayor síntesis de colágeno.
Pubmed	ingles		mycophenolate mofetil; cyclosporin A; gingival hyperplasia; gingival overgrowth; periodontal disease	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708980/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708980/</a>	Drug-Induced Gingival Overgrowth: The Effect of Cyclosporin A and Mycophenolate Mofetil on Human Gingival Fibroblasts	2020	Estudio comparativo	Lauritano, D., Moreo, G., Limongelli, L., Palmieri, A., & Carinci, F.	Se ha demostrado que el sobrecrecimiento gingival puede deberse a la administración crónica de ciclosporina A y micofenolato de mofetil.	
pubmed	ingles		anticonvulsants, immunosuppressants and calcium	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991852/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991852/</a>	Drug-Induced Gingival Enlarge	2013	Revisión bibliográfica	Michelle L. Moffitt, RDH; Davide Bencivenni, DDS,	En este artículo se hace especial hincapié en los bloqueadores de los canales de calcio, la fenitoína y la	

			channel blockers.		ment: An Overview			MS; and Robert E. Cohen, DDS , PhD	ciclosporina, ya que estos agentes representan los modelos más tempranos y más estudiados sobre crecimiento gingival inducido por fármacos.	
Pubmed	ingles		Gingival overgrowth; Cyclosporine; Drug;	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.pir.2015.05.002">http://dx.doi.org/10.1016/j.pir.2015.05.002</a>	Agrandamiento gingival por ciclosporina: reporte de un caso	2015	Caso clinico	Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile	La evidencia mostrada enfoca el tratamiento en la eliminación del factor local, puesto que cumple un rol importante en la patogénesis del agrandamiento gingival.	Es necesario controlar periódicamente a este tipo de pacientes, puesto que el consumo de fármacos como anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales del calcio hace que sean altamente susceptibles de recidiva si no se mantienen en buenas condiciones de salud bucal, pudiendo incluso requerir como eventual tratamiento una resolución quirúrgica del caso
Google académico	español	3 Detallar otros factores predisponentes que coadyuvan en la formación de la	Agrandamiento gingival. Gingivitis hiperplásica. Hiperplasia gingival. Encía.		Factores contribuyentes al agrandamiento gingival, un problema frecuente en la sociedad	2018	Revisión Bibliográfica	Flores Ramos J., Mollo López J., Villca Paredes J., Millares Arriola J., Hurtado Velasco R.	Las alternativas terapéuticas para dar solución a estas patologías se basan principalmente en la supresión del factor etiológico principal y remoción de placa	la presente revisión demuestra que varios estudios coinciden en que el primer factor local asociado con el agrandamiento gingival es la placa dentobacteriana la misma que produce cambios inflamatorios crónicos y agudos, debido a la mala higiene bucal, irritación por mal posiciónes dentarias, obturaciones desbordantes.

	Scielo	esp año l	hiperplasia gingival inducida por la fenitoína y ciclosporina A.	Agrandamiento gingival; Ciclosporina; Enfermedades periodontales; Transplante renal.	DOI: 10.4067/S2452-5588202000300168	Abordaje Terapéutico de Agrandamiento Gingival Influenciado por Ciclosporina y Nifedipino. Reporte de Caso.	2020	Revisión literaria y reporte de caso clínico	Michea A., Dittus P., Fernández M., Neira P.	El Agrandamiento gingival influenciado por medicamentos, que es parte de la Gingivitis inducida por biofilm dental es una condición clínica cuya prevención y estrategias de tratamiento están basadas en la evidencia disponible.	En este artículo se menciona literatura en donde demuestra los factores predisponentes asociados con el desarrollo y la expresión de cambios gingivales influenciados por medicamentos: biofilm dental e inflamación gingival, edad, género, genética, tipo de medicamento, dosis, concentración (plasmática, tisular y salival) y duración de la terapia.
	Revista Javeriana	esp año l		Sobrecrecimiento gingival, antihipertensivos, inmunosupresores, anticonvulsivantes, gingivectomía	DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.22267/rus.182001.113">http://dx.doi.org/10.22267/rus.182001.113</a>	Agrandamiento gingival farmacológico: Serie de casos	2018	Revisión literaria y reporte de caso clínico	Manzur-Villalobos, I., Díaz-Rengifo, I., Manzur-Villalobos, D., & Díaz-Caballero, A.	Se obtuvieron resultados satisfactorios con una disminución considerable del agrandamiento gingival farmacológico inducido	El presente artículo demuestra que entre los factores predisponentes para la hiperplasia gingival el más común es la placa bacteriana y que para poder reducir el agrandamiento el primer tratamiento será mejorar la higiene del paciente.
Artículos relacionados con la Fenitoína	Revista de la Sociedad Odontológica de	esp año l	1. Definir las características clínicas del agrandamiento	Gingivitis; Hiperplasia gingival / inducido químicamente; Fenitoína / efectos adversos;	<a href="http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/108055">http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/108055</a>	Agrandamiento Gingival inducido por Fármacos:	2016	Revisión de la literatura y descripción del procedimiento del	Caride, F., Capobianco M. P., Caride, Edgardo R.	El correcto diagnóstico tanto médico como odontológico es de gran importancia para el éxito del tratamiento.	el artículo nos menciona que por el agrandamiento gingival va a haber más acumulo de placa y por ende, halitosis, resorción ósea y periodontitis. Comienzan en las papilas interdetales y se encuentran con más frecuencia en el segmento anterior de la superficie vestibular e interfieren con la estética, la masticación y el habla.

La Plata		o gingival inducido por la fenitoína y ciclosporina A	Gingivectomía.		Descripción de un Caso Clínico de Agrandamiento Gingival producido por el anti convulsivante Fenitoína		caso clínico			
Pubmed	ingles		anticonvulsants, immunosuppressants and calcium channel blockers.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/</a>	Drug Induced Gingival Overgrowth	2021	Revisión bibliográfica	Tungare S, Paranjpe AG.	presenta las causas, fisiopatología y diagnóstico del sobrecrecimiento gingival y destaca el papel del equipo interprofesional en su manejo.	el agrandamiento gingival por medicamentos presenta las siguientes características como: Agrandamiento nodular, firme e indoloro de la papila interdental, limitado a las porciones queratinizadas de la encía y que se extiende a los márgenes gingivales vestibular. Si no hay inflamación secundaria, aparece firme y de color rosa pálido con diminutas lobulaciones. Si existe una inflamación secundaria, la encía aparece lisa y roja o rojo azulado. El agrandamiento es generalizado, pero suele ser mayor en las regiones anteriores y por lo general, no se ve en áreas edéntulas.
Pubmed	ingles	2. Definir el mecanismo de	Gingival diseases;	<a href="https://doi.org/10.14295/bds.2021.v24i1.2112">https://doi.org/10.14295/bds.2021.v24i1.2112</a>	Prevalence of Gingival Hyperlasia	2020	Revisión Bibliográfica	Cláudio, M. M., Rodrigues, J. V. S., Garcia, V. G., &	mostraron una correlación entre diferentes tipos de anticonvulsivos y prevalencia de agrandamiento	Al leer todos los artículos se llega a la conclusión de que el mecanismo de acción de la fenitoína sobre los tejidos gingivales hace que exista estimulación en la proliferación de algunas poblaciones de fibroblastos

		acción de la fenitoína y la ciclosporina A sobre el epitelio gingival			Induced by Anticonvulsants: A Systematic Review			Theodoro, L. H.	gingival utilizados, la fenitoína mostró la mayor incidencia de en los pacientes	gingivales. Además, algunos estudios muestran que debido a un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular (ECM), puede ocurrir una acumulación de fibras de colágeno. Por otro lado, el mecanismo de acción de la Ciclosporina A (CsA) puede actuar directamente sobre los tejidos bucales al afectar la señalización en los fibroblastos gingivales. Estos fibroblastos podrían responder a la ciclosporina porque aumentan la secreción de interleucina-6, y genera una mayor síntesis de colágeno.
medigraphic	español		Agrandamiento, gingival, fenitoínas.	<a href="https://dx.doi.org/10.35366/97621">https://dx.doi.org/10.35366/97621</a>	Agrandamiento gingival inducido por fenitoínas.	2020	Revisión literaria y reporte de caso clínico	Córdova-García DP, Zatarain G, Reyes A, Díaz E, Pietschman Á.	La fenitoína se ha relacionado con los agrandamientos gingivales como uno de sus efectos adversos, los cuales se incluyen dentro de las enfermedades por fármaco inducidas en la cavidad oral.	
PubMed	inglés		Cyclosporine, fibroblast, gingival overgrowth, periodontitis, phenytoin, Renin-Angiotensin system	<a href="https://doi.org/10.4103/1735-3327.170546">10.4103/1735-3327.170546</a>	Cyclosporine A: Novel concepts in its role in drug-induced gingival overgrowth	2015	Artículo de revisión	Deepa Ponnaiyan	El sobrecrecimiento gingival es un efecto secundario de la administración a largo plazo de ciclosporina y también puede estar influenciado por otros factores predisponentes, como la placa bacteriana.	
pubmed	inglés		anticonvulsants, immunosuppressants and calcium channel blockers.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991852/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991852/</a>	Drug-Induced Gingival Enlargement: An	2013	Revisión bibliográfica	, Visakan Jegadeesan	En este artículo se hace especial hincapié en los bloqueadores de los canales de calcio, la fenitoína y la ciclosporina, ya que estos agentes	

						Overvi ew				representan los modelos más tempranos y más estudiados sobrecrecimiento gingival inducido por fármacos.	
Googl e acade mico	esp año l	3 Detall ar otros factore s predis ponent es que coady ven en la formac ión de la	Agrandam iento gingival. Gingivitis hiperplásic a. Hiperplasi a gingival. Encía.		Factore s contrib uyentes al agrandam iento gingiva l, un proble ma frecuen te en la socieda d	2018	Revisión Bibliogr a fica	Flores Ramos J., Mollo LópezJ., Vilca Paredes J., Millares Arriola J., Hurtado Velasco R.	Las alternativas terapéuticas para dar solución a estas patologías se basan principalmente en la supresión del factor etiológico principal y remoción de placa	la presente revisión demuestra que varios estudios coinciden en que el primer factor local asociado con el agrandamiento gingival es la placa dentobacteriana la misma que produce cambios inflamatorios crónicos y agudos, debido a la mala higiene bucal, irritación por mal posiciónes dentarias, obturaciones desbordantes.	
pubm ed	ingl es	hiperpl asia gingiv al induci da por la fenitoína y ciclosporina A.	phenytoin; gingival hyperplasia; periodontal therapy; plaque control; scaling and root planing	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672382/">https://pub med.ncbi. nlm.nih. gov/2567 2382/</a>	Phenyt oin- Induce d Gingiv al Overgr owth Manag ement with Periodo ntal Treatm ent	2015	Revisión bibliográ fica y reporte de un caso clínico	César, B., Gurgel, D. V., Roberto, C., Morais, B. De, Rochane to, C., Dantas, E. M., Pinto, L. P., & De, A.	El sobrecrecimiento gingival por fenitoína puede ser establecido con una combinación de cirugía no quirúrgica y procedimientos	En este artículo se propone que el biofilm dental tiene un papel importante en la fisiopatología del sobrecr ecimiento gingival y puede estar relacionado con el riesgo y la gravedad de estomatitis crónica.	
Revista	esp año l		Sobrecr ecimiento gingival,	DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.">http://dx.d oi.org/10.</a>	Agrand amiento	2018	Revisión literaria y reporte	Manzur- Villalobos, I., Díaz-	Se obtuvieron resultados satisfactorios con	El presente artículo demuestra que entre los factores predisponentes para la hiperplasia gingival el más común es	

Javeriana		antihipertensivos, inmunosupresores, anticonvulsivantes, gingivectomía	22267/rus.182001.113	gingival farmacológico: Serie de casos		de caso clínico	Rengifo, I., Manzur-Villalobos, D., & Díaz-Caballero, A.	una disminución considerable del agrandamiento gingival farmacológico inducido	la placa bacteriana y que para poder reducir el agrandamiento el primer tratamiento será mejorar la higiene del paciente.
Pubmed	ingles	anticonvulsants, immunosuppressants and calcium channel blockers.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991852/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991852/</a>	Drug-Induced Gingival Enlargement: An Overview	2013	Revisión bibliográfica	Michelle L. Moffitt, RDH; Davide Bencivenni, DDS, MS; and Robert E. Cohen, DDS, PhD	En este artículo se hace especial hincapié en los bloqueadores de los canales de calcio, la fenitoína y la ciclosporina, ya que estos agentes representan los modelos más tempranos y más estudiados sobre crecimiento gingival inducido por fármacos.	En este estudio se hace hincapié en un factor predisponente para el agrandamiento gingival por medicamentos como es la placa bacteriana, puede verse afectado por la capacidad del paciente para realizar adecuadamente las medidas de control de la placa. Aunque existe controversia, existe abundante evidencia clínica de resolución clínica parcial o completa del agrandamiento cuando se realiza un control adecuado de la placa.
Researchgate	ingles	Calcium channel blockers, Cyclosporin, Gingival enlargement, Phenytoin INTRODUCTION	<a href="https://www.researchgate.net/publication/327686159_Drug-induced_gingival_enlargement">https://www.researchgate.net/publication/327686159_Drug-induced_gingival_enlargement</a>	Drug-induced gingival enlargement	2019	Revisión literaria	K. Archana	El agrandamiento gingival ocurre con la ingesta de ciclosporina, fenitoína y bloqueadores de los canales de calcio. El sobrecrecimiento gingival inducido por fármacos también produce enfermedad periodontal.	Este artículo arroja luz sobre los fármacos respectivos y su asociación con el crecimiento excesivo de las encías y los enfoques de tratamiento basados en el conocimiento actual y las observaciones de investigación.



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**  
**FACULTAD DE LA SALUD HUMANA**  
**CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

**TÍTULO**

**AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR MEDICAMENTOS: FENITOÍNA Y  
CICLOSPORINA A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**PROYECTO DE TESIS PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

**AUTORA:** Grace Maribel Flores Lozano

**TUTORA:** Dra. Daniela Calderón Carrión PhD

**LOJA- ECUADOR**

**2021-2022**

**AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR MEDICAMENTOS:  
FENITOÍNA Y CICLOSPORINA A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## **PROBLEMÁTICA**

El agrandamiento gingival es la denominación más utilizada para referirse al crecimiento patológico agudo o crónico de la encía en distintas zonas (Flores, 2018). Es considerado como una alteración multifactorial en cuyo desarrollo pueden influir la edad del paciente, la predisposición genética, la dosis administrada, la duración del tratamiento, los niveles plasmáticos alcanzados, la placa bacteriana y la existencia previa de afectación gingival o periodontal (Rovira et al., 2011).

Dentro de la principal problemática causada por la hiperplasia gingival encontramos; la dificultad en el control de placa por parte del paciente, alteración de la función masticatoria, interferencias con el habla y problemas estéticos. (Zureya & Yolanda, 2020).

En base a los factores etiológicos y cambios patológicos que presenta se la ha clasificado en: Inflamatorio.-Agudo o crónico; agrandamiento por fármacos.- anticonvulsivos, bloqueantes de los canales de sodio e inmunosupresores; agrandamiento asociado a enfermedades sistémicas.- leucemia, enfermedades granulomatosas, relacionados con el embarazo, deficiencia de vitamina C; agrandamiento asociado a tratamientos ortodónticos; agrandamiento neoplásico; agrandamiento falso. (Flores, 2018)

El agrandamiento gingival inducido por medicamentos es un efecto adverso muy frecuente en personas sometidas a tratamiento medicamentoso; se define como el crecimiento anormal de la encía desde la papila interdental, que se extiende progresivamente hacia el margen gingival de los dientes involucrados, en las caras vestibulares, palatinas o linguales (Cañas et al., 2018).

Algunos factores predisponentes que han sido reportados en la predisposición del agrandamiento gingival son la mala higiene oral, el acúmulo de biofilm microbiano, la inflamación aguda o crónica en los tejidos periodontales, la presencia de bolsas periodontales, donde la duración del proceso inflamatorio y la dosis acumulada de los agentes terapéuticos pueden reflejar la condición patológica, generalmente hiperplásica.(Zerón & Sautto, 2016)

Además, el sistema de clasificación de enfermedades y condiciones periodontales de la Academia Estadounidense de Periodoncia incluyó al agrandamiento gingival inducido por medicamentos como una subclasificación dentro de la categoría de enfermedades gingivales inducidas por placa dental (Herrera, Figuero, Shapira & Sanz, 2018).

Por ende los medicamentos más frecuentemente asociados con el agrandamiento gingival se dividen en tres grupos: Anticonvulsivos como fenitoína, bloqueadores de canales de calcio e inmunosupresores como ciclosporina A. (Zerón & Sautto, 2016).

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica, de manifestaciones episódicas recurrentes, en la cual se presenta un desorden de la función neurológica del cerebro que se caracteriza por la frecuencia de convulsiones. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la discapacidad debida a la epilepsia afecta del 1 al 2% de la población mundial. Cerca del 80% de estos pacientes proceden de regiones subdesarrolladas (Duque & Zumba, 2021).

Aquellos pacientes que padecen de problemas convulsivos que se encuentran tomando medicación diaria de anticonvulsivantes como fenitoína cuyos efectos secundarios debutan en la cavidad oral con presencia de ulceraciones y estimulan el crecimiento de tejido gingival, siendo la complicación más frecuente, aparece casi en el 50% de los pacientes que toman fenitoína durante más de tres meses y alcanza el nivel máximo entre el primer y el segundo año de tratamiento ( Duque & Zumba, 2021)

Así mismo la fenitoína y sus metabolitos tienen una acción directa sobre la población de fibroblastos de alta actividad presente en la encía, que conduce a un aumento posterior en la producción de colágeno por las células del tejido conjuntivo, aumentando el proceso de fibrinogénesis (Zureya & Yolanda, 2020).

En cuanto a la ciclosporina A (CsA) un fármaco descubierto por Borel en 1976, empleado en la prevención y control de las reacciones de rechazo a órganos trasplantados y tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes, la CsA influye sobre las reacciones mediadas por células. Son varias las reacciones adversas que se le atribuyen a este medicamento, pero de importancia estomatológica las más frecuentes son: el agrandamiento gingival y la hiperestesia perioral transitoria (Cabarrocas et al., 2019).

Existen evidencias de que la CsA puede actuar directamente sobre los tejidos bucales al afectar la señalización en los fibroblastos gingivales, genera una mayor síntesis de colágeno y glucosaminoglucanos, lo cual, unido a la reducción de la actividad fagocítica de los fibroblastos, podría explicar el origen del AG (Cabarrocas et al., 2019).

Turkoglu en el 2014, realizó un estudio para observar la reacción del fluido crevicular gingival en pacientes sometidos a trasplante renal, los cuales ingerían ciclosporina y se observó la infiltración de neutrófilos debida a una inflamación prolongada, lo que pudo haber aumentado los niveles de LL-37 en los sitios donde hay agrandamiento gingival”, este estudio fue un gran aporte a la patogénesis del agrandamiento gingival (Zeron J. , 2016) .

Odiun y cols evaluó a 40 pacientes que recibieron tratamiento con ciclosporina durante al menos 2 meses y concluyó que la severidad de la hiperplasia gingival se asoció significativamente con una higiene bucal inadecuada.

En un estudio transversal, Brunet et al. (2001) evaluó la prevalencia de agrandamiento gingival con dos índices y los factores de riesgo para su desarrollo. Se notó un índice de agrandamiento gingival más alto en los pacientes tomando fenitoína (73%) (Cláudio et al., 2021).

Dahllof y col. (1993) comparó la Enfermedad periodontal de pacientes adultos tratados a largo plazo con fenitoína. Cuarenta pacientes adultos fueron seleccionados (edad media: 51 años) y tratados con terapia anticonvulsivante durante 18 años en promedio (10-31 años). En cuanto al tipo de droga, 18 individuos estaban bajo monoterapia con fenitoína, 11 estaban recibiendo una asociación entre fenitoína y otro tipo de anticonvulsivante. Se observó que el 35% de los pacientes que toman Fenitoína desarrollaron agrandamiento gingival grado 1 (Cláudio et al., 2021).

El presente estudio tiene como propósito realizar una revisión bibliográfica sobre la influencia de la fenitoína y la ciclosporina A sobre el tejido periodontal, debido a la escasa información que se tiene sobre el agrandamiento gingival inducido por estos medicamentos al momento de la atención odontológica del paciente, por este motivo, es necesario contar con el conocimiento necesario, para tomar la mejor decisión al momento de decidir el mejor tratamiento, así mismo, promover acciones de prevención y motivación al paciente que consume estos medicamentos para evitar que este tipo de patología cause más sufrimiento y molestias en el paciente cambiando su estilo de vida.

## **Justificación**

El agrandamiento gingival (AG), inducido por fármacos, es un efecto adverso muy frecuente en personas sometidas a tratamiento medicamentoso. Actualmente, se le reconoce importante responsabilidad etiológica a los anticonvulsivantes, bloqueadores de canales de calcio e inmunosupresores (Cabarrocas et al., 2019).

Los medicamentos más frecuentemente asociados con el agrandamiento gingival se dividen en tres grupos: Anticonvulsivos como fenitoína, bloqueadores de canales de calcio e inmunosupresores como ciclosporina A. (Zerón & Sautto, 2016)

El tejido proliferativo puede cubrir la cara vestibular de los dientes, lo que lleva a un desplazamiento dentario, además de estética desfavorable y difícil limpieza de dientes, también, cubre las caras oclusales y linguales, interfiriendo en el habla, masticación y oclusión. Finalmente, el agrandamiento gingival induce acumulación de placa, aumentando la susceptibilidad a enfermedad periodontal y caries (Cláudio et al., 2021).

Con la presente revisión bibliográfica se tiene la finalidad de proporcionar información que permita conocer la influencia de medicamentos como la fenitoína y la ciclosporina A en el agrandamiento gingival, tomando en cuenta los efectos que estos medicamentos causan en el tejido periodontal, las características clínicas e histológicas del agrandamiento gingival inducido por medicamentos, así mismo proveer información, sobre la definición y enfermedades en que se administran la fenitoína y ciclosporina A, los factores predisponentes que influyen en el agrandamiento gingival por medicamentos y su tratamiento.

## **Objetivos**

### ***Objetivo Principal:***

- Describir la influencia de la fenitoína y ciclosporina A en el agrandamiento gingival.

### ***Objetivos Específicos:***

- Definir las características clínicas del agrandamiento gingival inducido por la fenitoína y ciclosporina A
- Definir el mecanismo de acción de la fenitoína y la ciclosporina A sobre el epitelio gingival
- Detallar otros factores predisponentes que coadyuven en la formación de la hiperplasia gingival inducida por la fenitoína y ciclosporina A.

## **Marco Teórico**

### 1. Fundamentación teórica

1.1. Anatomía del periodonto

1.2. Sistema Linfático periodontal

1.3. Inmunología del periodonto

### 2. Agrandamiento gingival

2.1. Definición de agrandamiento gingival

2.2. Tipos de agrandamiento gingival

2.3. Características clínicas

2.4. Características histopatológicas

### 3. Agrandamiento gingival asociado a medicamentos

3.1. Definición de fenitoína

3.1.1. Enfermedades que se administran estos medicamentos

3.1.2. Otros efectos adversos

3.2. Definición de ciclosporina A

3.2.1. Enfermedades que se administran estos medicamentos

3.2.2. Otros efectos adversos

3.3. Acción de la fenitoína y la ciclosporina A en el periodonto

3.4. Factores predisponentes que influyen en el agrandamiento gingival por fármacos

### 4. Prevención y tratamiento

## **Metodología**

### ***1. Diseño de la investigación***

La presente investigación corresponde a un estudio de revisión bibliográfica, que consiste en la búsqueda y selección de información en base al tema, mediante la lectura y estudio del material bibliográfico obtenido en las bases de datos como PubMed, y SCIELO, Google académico, medLine, Cochrane Library Plus, Lilacs, Elsevier, entre otras fuentes, que permitan obtener información confiable para poder cumplir con los objetivos propuestos, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

### ***2. Tipo de estudio***

- **Analítico:** Es analítico, porque se realizará un análisis del mecanismo de acción de la fenitoína y ciclosporina A sobre el periodonto, además, se analizará las características histológicas y clínicas del agrandamiento gingival por estos medicamentos.
- **Descriptivo:** Es descriptivo, porque se fundamenta mediante la búsqueda de información sobre las características histológicas y clínicas del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina A y fenitoína, el mecanismo de los mismos en el periodonto y tratamiento del agrandamiento gingival por medicamentos.
- **Transversal:** Es de tipo transversal porque la investigación se realizará en el periodo Octubre 2021-Marzo 2022

### ***3. Recopilación de la información***

La recopilación de la información consiste en la búsqueda de artículos científicos con la finalidad de obtener información sobre el agrandamiento gingival inducido por medicamentos como la fenitoína y la ciclosporina A.

### ***4. Estrategia de búsqueda***

La búsqueda de artículos científicos para realizar esta revisión bibliográfica fue en bases de datos de PubMed, y SCIELO, Google académico, medLine, Cochrane Library Plus, Lilacs, Elsevier publicados en los últimos 10 años.

El método de búsqueda se realizará con palabras clave como: *agrandamiento gingival, hiperplasia gingival, fármacos, fenitoína, ciclosporina A, gingivectomía, enfermedades gingivales, biofilm, efectos adversos*. Los tipos de estudios incluidos serán revisiones bibliográficas, sistemáticas, artículos de revista, metaanálisis, trabajos de investigación, libros, trabajos de pregrado y postgrado y análisis de casos. Se revisarán los artículos completos en idiomas como español, inglés y portugués.

## **5. Universo y muestra**

### **5.1. Universo**

El universo corresponde a todas las fuentes bibliográficas referentes al tema de investigación planteado, obtenidos en la búsqueda de información en las diferentes bases de datos.

### **5.2. Muestra**

La muestra corresponderá a todos los artículos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

## **6. Criterios de Inclusión:**

- Revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, artículos de revista, metaanálisis, trabajos de investigación, trabajos de grado y postgrado, libros, estudios de casos, en base al tema de investigación.
- Estudios publicados en los últimos 5 y 10 años.
- Casos clínicos sobre agrandamiento gingival por administración de medicamentos (fenitoína y ciclosporina A)
- Páginas que tengan base científica
- Literatura clásica
- Artículos en idiomas como: español, inglés y portugués.

## **7. Criterios de exclusión:**

- Artículos que no se encuentren indexados
- Artículos que no sean revisiones bibliográficas
- Artículos y tesis que han sido publicados hace más de 10 años

- Artículos que no abarquen el tema propuesto.
- Páginas que no tengan base científica
- Reportes de casos clínicos, estudios clínicos que no sean relevantes para el tema

### Operalización De Variables

Variable	Concepto operativo	Ámbito	Indicador	Escala
<b>Medicamentos: inmunosupresores y anticonvulsivos</b>	<p>Los anticonvulsivos son fármacos destinados a combatir, prevenir e interrumpir ataques epilépticos y convulsiones.</p> <p>Los inmunosupresores son fármacos usados en el trasplante de órganos.</p>	Medicamento	Explicar su definición, su uso, mecanismo de acción	<p>Anticonvulsivos:</p> <p>Fenitoína</p> <p>-Definición</p> <p>-Mecanismo de acción</p> <p>Ciclosporina A</p> <p>-Definición</p> <p>-Mecanismo de Acción</p>
<b>Agrandamiento gingival</b>	Es un aumento exagerado y desfigurante del volumen de la encía.	Patología bucal	Explicar la aparición del agrandamiento gingival como efecto secundario por administración de medicamentos y	<p>Agrandamiento gingival:</p> <p>-Definición</p> <p>-Tipos de agrandamiento gingival</p> <p>-Características clínicas</p>

			su tratamiento	-Características histopatológicas -Agrandamiento gingival inducida por medicamentos
--	--	--	----------------	--

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2021								2022					
	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oc	Nov	Dic	En	Feb	Mar	Ab	May	Jun
Elaboración del proyecto	x	x	x	x										
Revisión bibliográfica			x	x	x	x	x							
Legalización del Proyecto de Investigación					x	x								
Elaboración de Resumen, Introducción, Materiales y Métodos, Discusión, Conclusiones y Recomendaciones							x	x	x	x				
Elaboración y organización del Primer Borrador del Texto Final de Tesis										x	x			

Revisión y corrección del informe final											x	x			
Trámite previo a la sustentación												x			
Presentación del informe final													x	x	x

**Presupuesto y Financiamiento:**

Detalle	Cantidad	Descripción	Costo	Total	Financiamiento
<b>Internet</b>	1	Mensualidad	20,00	80,00	Tesista
<b>Computadora</b>	1	Mantenimiento y conexión	40,00	40,00	Tesista
<b>Luz</b>	1	<b>Unidad</b>	8,00	32,00	Tesista
<b>Firma electrónica</b>	1	<b>Unidad</b>	10,00	10,00	Tesista
<b>Total</b>			<b>78</b>	<b>142</b>	

## Bibliografía:

- Cabarrocas, F. V., Mary, A., & Oca, M. (2019). *INFORME DE CASO Agrandamiento gingival medicamentoso en paciente con trasplante renal tratado con ciclosporina* *Drug-induced gingival enlargement in a kidney transplant patient treated with cyclosporine A*. 23(2), 145–150.
- Cañas Díaz, L. V., Pardo Silva, M. I., & Arboleda Salaimán, S. S. (2018). Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico / Drug-Induced Gingival Overgrowth. A Clinical Case Report. *Universitas Odontologica*, 36(77). <https://doi.org/10.11144/javeriana.uo36-77.agim>
- Hennig, S., Norris, R., Tu, Q., Breda, K. Van, Riney, K., Foster, K., Lister, B., & Charles, B. (2014). *Population Pharmacokinetics of Phenytoin in*. 5(Xx), 1–10.
- Hurtado-Martínez, C. F., Potes-Urrutia, D. A., Vásquez-Díaz, M., Posada López, A., Álvarez-Sánchez, L. G., & Agudelo-Suárez, A. (2017). Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico. *Universitas Odontológica*, 36(77), 1–14.
- Manzur-Villalobos, I., Díaz-Rengifo, I. A., Manzur-Villalobos, D., & Díaz-Caballero, A. J. (2017). Agrandamiento gingival farmacoinducido: Serie de casos. *Universidad y Salud*, 20(1), 89. <https://doi.org/10.22267/rus.182001.113>
- Duque B., PhD. Zumba J. (2021). Hiperplasia gingival inducida por fenitoína. “*Revista de especialidades odontológicas UG*”
- Pietshmann, Á., Díaz, E., Reyes, A., Zatarain, G., & Córdova-García, D. P. (2020). Agrandamiento gingival inducido por fenitoínas. *Revista de La Asociación Dental Mexicana*, 77(6), 316–320. <https://doi.org/10.35366/97621>
- Zerón, GV, & Sautto, M. (2016). Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura. *Revista Mexicana*

*Periodontologia*, 7(1), 25–35. <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp161e.pdf>

- Zureya, F. G., & Yolanda, B. A. (2020). *Caso Clínico Revista Tamé*. 9(26), 1056–1059.
- Periimplantarias, Y., Herrera, D., Figuero, E., Shapira, L., Jin, L., & Sanz, M. (n.d.). *De Las Enfermedades Periodontales*.

Becker, F. G., Cleary, M., Team, R. M., Holtermann, H., The, D., Agenda, N., Science, P., Sk, S.

K., Hinnebusch, R., Hinnebusch A, R., Rabinovich, I., Olmert, Y., Uld, D. Q. G. L. Q., Ri,

W. K. H. U., Lq V., Frxqwu W. K. H., Zkfk E., Edhg L. V, Wkh R. Q., ... ج با اطمى

(2015). No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析 Title. *Syria Studies*, 7(1), 37–72.

[https://www.researchgate.net/publication/269107473\\_What\\_is\\_governance/link/548173090](https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civil)

<http://www.econ.upf.edu/~reynal/Civil>

[wars\\_12December2010.pdf%0Ahttps://think-](wars_12December2010.pdf%0Ahttps://think-)

<asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625>

## Anexos

### Matriz de artículos

Nº	Título	Año	Autor	Propósito	Tipo de estudio	Población y muestra	Medición de variables	Resultados	Conclusiones	URL
1	Prevalence of Gingival Hyperplasia Induced by Anticonvulsants: A Systematic Review	2021	Cláudio, M. M., Rodrigues, J. V. S., Garcia, V. G., & Theodoro, L. H.	Verificar la prevalencia del agrandamiento gingival asociado con el uso de anticonvulsivantes, a través de una revisión sistemática.	Revisión Sistemática	Revisión crítica de la literatura	Manejo terapéutico y tratamientos	Los estudios mostraron una correlación entre diferentes tipos de anticonvulsivos y prevalencia de agrandamiento gingival. Entre los anticonvulsivos utilizados, la fenitoína mostró la mayor incidencia de en los pacientes.	La gran mayoría de los estudios presentaron incidencia de Agrandamiento gingival asociada con el uso de anticonvulsivos. Sin embargo, son necesarios más estudios para comprender la mecanismo de acción anticonvulsivante que induce agrandamiento gingival.	<a href="https://doi.org/10.14295/bds.2021.v24i1.2112">https://doi.org/10.14295/bds.2021.v24i1.2112</a>
2	Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Una visión genómica y genética.	2016	Zerón J. A., Michel Sautto M.	Dar a conocer varios factores de riesgo en la misma cavidad oral que pueden precipitar un agrandamiento gingival como respuesta ante la expresión de genes y la alteración en los mecanismos celulares, donde el biofilm microbiano puede ser un reservorio de moléculas precursoras.	Revisión literaria	Revisión crítica de la literatura	Características clínicas, prevalencia, prevención, factores de riesgo del agrandamiento gingival Fármacos como fenitoína, ciclosporina A	Es en los tejidos gingivales donde puede detectarse la alteración fibrótica por el agrandamiento gingival y, por lo tanto, el odontólogo el periodontólogo deben desarrollar una planificación interdisciplinaria con el médico para aplicar estrategias encaminadas a la prevención y tratamiento de las fibrosis sistémicas	El agrandamiento de la encía está influenciado en la medida y la gravedad de la inflamación y de las lesiones fibróticas gingivales. Es un hecho que no todos los pacientes que toman medicamentos desarrollan sobrecrecimiento gingival inducido por fármacos, por lo que los factores genéticos y epigenéticos juegan un papel molecular aún no comprendido.	<a href="https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66486">https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66486</a>

3	Systemic and clinical treatment of gingival hyperplasia associated with use of anticonvulsant	2019	Feijó Miguelis, T. M., Von Ahn Pinto, K., Ring Nova Cruz, L. E., Aitken Saavedra, J. P., & Martos, J.	Describe un caso En que el uso de fenitoína y anticonvulsivante fenobarbital asociado con la presencia de placa dental proporcionó una extensión grande y severa de alteración gingival.	Reporte de caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del procedimiento del caso clínico	Manejo terapéutico y tratamientos	Manejo terapéutico y tratamientos	Se concluyó que era posible lograr un buen resultado en el paciente con un intensivo control mecánico de la placa dental, orientaciones de higiene bucal y sustitución de fármacos, para otros medicamentos alternativos.	<a href="https://doi.org/10.4067/s0719-01072019000100050">https://doi.org/10.4067/s0719-01072019000100050</a>
4	Hiperplasia inducida por fenitoína	2021	Duque B., PhD. Zumba J.	Describir la hiperplasia gingival inducida por fenitoína y los agrandamientos gingivales inducidos por estos fármacos	Revisión bibliográfica	Revisión crítica de la literatura	Características clínicas manejo terapéutico y tratamientos, tipos de convulsiones.	La hiperplasia gingival asociada a medicamentos es una reacción adversa que aparece tras el uso sistémico de fenitoína, ciclosporina y antagonistas del calcio.	La hiperplasia gingival inducida por fármacos del tipo de la fenitoína, ciclosporina y bloqueantes de los canales del calcio enfrentan al paciente con la posibilidad de un ciclo consistente en agrandamiento gingival, acumulación de irritantes locales.	
5	Agrandamiento gingival farmacoinducido:	2017	Manzur-Vilabos I, Díaz-	Sensibilizar respecto a la prevención o atención temprana en pacientes con patologías por uso de	Reporte de caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del	Manejo y tratamiento del	Se obtuvieron resultados satisfactorios con una disminución considerable del AGFI.	Es importante el manejo integral en conjunto con el médico tratante para realizar seguimiento	DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.22267/rus.182001.113">http://dx.doi.org/10.22267/rus.182001.113</a>

	Serie de casos		Rengifo IA, Manzur - Villalobos D, Díaz-Caballero AJ	antihipertensivos y anticonvulsivantes, conjuntamente con el odontólogo para tratar o evitar el agrandamiento gingival fármaco inducido (AGFI)		procedimiento del caso clínico	agrandamiento Gingival		del fármaco que pueda encontrarse generando agrandamiento gingival. E	
6	Agrandamiento gingival medicamentoso en paciente con trasplante renal tratado con ciclosporina A	2019	Cabarrocas, F. V., Mary, A., & Oca, M.	Se describe como un aumento de volumen anormal, exagerado y deformante de las encías, provocado por la ingesta de algunos medicamentos.	Reporte de caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del procedimiento del caso clínico	Manejo y tratamiento del agrandamiento Gingival	El desarrollo del AG y su gravedad es consecuencia de un mecanismo multifactorial, donde además de los medicamentos participan factores dependientes del huésped y del medio bucal.	Se concluye que el agrandamiento gingivales un mecanismo multifactorial donde aparte de los medicamentos existen otros factores de riesgo, por lo que se recomienda control y seguimiento a estos pacientes	
7	Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico	2017	Cañas Díaz, L. V., Pardo Silva, M. I., & Arboleada Salaimán, S. S.	Describir el manejo terapéutico integral y el seguimiento a 12 meses de una paciente con agrandamiento gingival inducido por tacrólimus y amlodipino	Reporte de caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del procedimiento del caso clínico	Manejo y tratamiento del agrandamiento Gingival	El desarrollo del agrandamiento gingival descrito en esta paciente pudo deberse a una combinación factorial, como la ingesta de Tcr concomitante con BBC y el manejo previo con CsA, el elevado índice de placa bacteriana	La condición sistémica y psicológica de la paciente requirió desarrollar un plan de tratamiento ajustado a sus necesidades. Pacientes susceptibles deben ser instruidos sobre la importancia de tener prácticas	DOI: <a href="https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo36-77.agim">https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo36-77.agim</a>
8	Agrandamiento gingival	2019	Morales Aguiar,	Describir un caso de agrandamiento	Reporte de caso clínico	Revisión de la literatura y descripción	Manejo y tratamiento del	El proceso diagnóstico permitió comprobar que además del	La ingestión de un inmunosupresor como la ciclosporina A con	

	generalizado en un paciente con trasplante renal		D. R., González Díaz, M. E., & Rangel Peña, L.	gingival asociado a ciclosporina A y amlodipino, con periodontitis crónica subyacente.		del procedimiento del caso clínico	agrandamiento Gingival	agrandamiento gingival generalizado existía una periodontitis crónica generalizada.	el uso de un bloqueador de los canales de calcio y la influencia de factores de riesgo parecen ser los responsables de la aparición del agrandamiento gingival generalizado.	
9	Abordaje Terapéutico de Agrandamiento Gingival Influenciado por Ciclosporina y Nifedipino. Reporte de Caso.	2020	Michea A., Dittus P., Fernández M., Neira P.	Este reporte de caso muestra un paciente con diagnóstico de Agrandamiento Gingival influenciado por ciclosporina y nifedipino	Reporte de caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del procedimiento del caso clínico	Manejo y tratamiento del agrandamiento Gingival	Se logró la eliminación de los agrandamientos gingivales influenciados por ciclosporina y nifedipino.	El Agrandamiento gingival influenciado por medicamentos, que es parte de la Gingivitis inducida por biofilm dental es una condición clínica cuya prevención y estrategias de tratamiento están basadas en la evidencia disponible.	DOI: 10.4067/S2452-55882020000300168
10	Gingivectomía en paciente con agrandamiento gingival	2020	Castro Malдонаdo E.	Tratar el agrandamiento gingival mediante gingivectomía en un paciente atendido en la Facultad Piloto de Odontología en el periodo 2019-2020	Investigación documental de tipo descriptivo o mediante recopilación de información y análisis de fuentes bibliográficas.	Revisión de la literatura	Manejo y tratamiento del agrandamiento Gingival  Paciente de 38 años de edad  Universidad de Guayaquil, Facultad	Se logró disminuir la asimetría y devolver el contorno fisiológico de la encía.	La gingivectomía es una técnica quirúrgica periodontal apropiada para tratar el agrandamiento gingival, en forma rápida, eficiente, con menos complicaciones postquirúrgicas, favoreciendo la cicatrización y devolviendo funcionalidad gingival.	<a href="http://repositorio.u.g.edu.ec/bitstream/redug/48396/1/319OCASTROerika.pdf">http://repositorio.u.g.edu.ec/bitstream/redug/48396/1/319OCASTROerika.pdf</a>

					Tesis		Piloto de Odontología			
11	Tratamiento de agrandamiento gingival inducido por fenitoína asociado a placa bacteriana	2011	Julia Rovira, C., Orozco Páez, J., & Díaz Caballero, A.	Se presenta un caso de agrandamiento gingival en paciente masculino de 22 años de edad, bajo tratamiento antiepiléptico con fenitoína.	Reporte de caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del procedimiento del caso clínico	Manejo y tratamiento de paciente que acude a consulta por agrandamiento gingival por administración de fenitoína por episodios convulsivos	el mejoramiento estético y funcional de la cavidad oral, mejora en gran porcentaje la higiene oral, lo que permite decir que el procedimiento quirúrgico es el indicado y, semantendrá así siempre que se lleve a cabo una buena higiene oral.	Los agrandamientos gingivales inducido por medicamentos es una patología común y puede complicarse si se presentan otros factores locales irritantes como cálculos y placa bacteriana, la Gingivectomía como procedimiento quirúrgico garantiza el mejoramiento estético y funcional.	<a href="https://www.redalyc.org/pdf/5121/512156315013.pdf">https://www.redalyc.org/pdf/5121/512156315013.pdf</a>
12	Agrandamiento gingival inducido por fenitoína s.	2020	Córdova-García DP, Zatarain G, Reyes A, Díaz E, Pietshmann Á.	brindar la información necesaria sobre el manejo correcto de pacientes con agrandamiento gingival producido por fenitoínas y a la vez poder conocer las consecuencias de estos fármacos en la cavidad oral	Revisión literaria y reporte de caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del procedimiento del caso clínico	Hiperplasia gingival, características clínicas, fenitoína, sus efectos Manejo y control de paciente de 30 años que acude a consultada odontológica	El paciente presentó agrandamiento gingival por administración de fenitoína y su tratamiento fue quirúrgico, se mejora la la técnica de cepillado, y se realizó controles, la paciente mostró una gran mejoría física: comenzó a caminar, comer, hablar y a interrelacionarse con su entorno.	Cuando condiciones sistémicas o desconocidas son responsables de manera parcial o total, la eliminación quirúrgica es la indicada, pero la persistencia de los factores etiológicos produce usualmente recurrencia.	<a href="https://dx.doi.org/10.35366/97621">https://dx.doi.org/10.35366/97621</a>
13	Prevalencia de agrandamiento gingival en pacientes	2020	Noboa Mocha E.	Determinar la prevalencia de agrandamiento gingival en pacientes farmacoinducido	Investigación documental de tipo descriptivo o mediante recopilación	Revisión crítica de la literatura	Análisis de la información obtenida en diferentes bancos de datos online.	Se analizaron 26 artículos científicos entre revisión de literatura y reportes de casos clínicos, donde evaluamos la condición sistémica y su relación	La ingesta de fármacos tales como anticonvulsivos, inmunosupresores o bloqueadores de canales de calcio afectan	<a href="http://repositorio.uicsg.edu.ec/bitstream/3317/15324/1/T-UCSG-PRE-MED-ODON-568.pdf">http://repositorio.uicsg.edu.ec/bitstream/3317/15324/1/T-UCSG-PRE-MED-ODON-568.pdf</a>

	farmacoi nducidos : Revisión de la literatura				ón de informaci ón y análisis de fuentes bibliográfi cas. Tesis			con los medicamentos, la cantidad de placa, la dosis y el tiempo de uso.	frecuentemente a los pacientes que presentan condiciones como epilepsias y enfermedades cardiacas o de origen autoinmune cuyos efectos secundarios afectan a los tejidos periodontales produciendo así, agrandamientos gingivales que afectan tanto estética y psicológicamente al paciente.	
14	Agranda miento gingival por ciclospor ina: reporte de un caso	2015	Gonzál ez A., Núñez C. L., Romer o P., Rodrígu ez A., Fernán dez M., Donoso F.	Se presenta el caso de un paciente sexo masculino de 74 años de edad con antecedentes de trasplante renal, en tratamiento con ciclosporina, que acude por agrandamiento gingival.	Revisión bibliográ fi ca y reporte de un caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del procedimie nto del caso clínico	-Tipos de agrandamie nto gingival, etiología - Ciclosporinas , definición, efectos secundarios, agrandamie nto gingival por ciclosporinas -Reporte del caso clínico	Media nte el control de la placa bacteriana y la exodoncia de aquellas piezas dentarias periodontalmente comprometidas se pudo reducir el agrandamiento gingival. Es necesario controlar periódica mente a este tipo de pacientes, puesto que el consumo de fármacos como anticonvulsivantes, inmunosupresores y bloqueadores de los canales del calcio hace que sean altamente susceptibles de recidiva .	La evidencia mostrada enfoca el tratamiento en la eliminación del factor local, puesto que cumple un rol importante en la patogénesis del agrandamiento gingival. Es importante tener un enfoque multidisciplinario en el manejo de estos pacientes donde los médicos especialistas sean capaces de derivar oportunamente para realizar controles odontológicos periódicos.	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2015.05.002">http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2015.05.002</a>
15	Phenytoi n- Induced Gingival	2015	César, B., Gurgel, D. V.,	Este artículo presenta un caso de sobrecrecimiento gingival por fenitoína	Revisión bibliográ fi ca y reporte de	Revisión de la literatura y descripción	-Descripción del agrandamie nto gingival por	se trató con una combinación de terapias periodontales quirúrgicas y no quirúrgicas	Se puede concluir que el manejo de sobre crecimiento gingival por fenitoína puede ser	<a href="http://dx.doi.org/10.1590/01036440201300029">http://dx.doi.org/10.1590/01036440201300029</a>

	Overgrowth Management with Periodontal Treatment		Robert o, C., Morais, B. De, Rochaneto, C., Dantas, E. M., Pinto, L. P., & De, A.	que obstaculiza la función oral. y comprometiendo la higiene y la estética bucal	un caso clínico	del procedimiento del caso clínico	medicamentos -Descripción de la fenitoína -Descripción del caso clínico		establecido con una combinación de cirugía no quirúrgica y procedimientos periodontales. Además, el estímulo y el mantenimiento de una higiene periodontal adecuada tiene papel importante y decisivo en su prevención.	
16	Agrandamiento Gingival inducido por Fármacos: Descripción de un Caso Clínico de Agrandamiento Gingival producido por el anti convulsivante Fenitoína	2016	Caride, F., Capobianco M. P., Caride, Edgard o R.	Describir un Agrandamiento Gingival producido por Fenitoína, un fármaco anti convulsivante, frecuentemente indicado en distintos casos de Epilepsia.	Revisión bibliográfica y reporte de un caso clínico	Revisión de la literatura y descripción del procedimiento del caso clínico	Tratamiento, mantenimiento y control de terapia quirúrgica por agrandamiento gingival	El tratamiento de elección del agrandamiento gingival sigue siendo la terapia básica a través del raspaje y alisado radicular seguido de ser necesario por una técnica quirúrgica respectiva.	El correcto diagnóstico tanto médico como odontológico es de gran importancia para el éxito del tratamiento. • El seguimiento del paciente y el mantenimiento de la terapia periodontal de soporte son sumamente importantes para evitar la recidiva	<a href="http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/108055">http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/108055</a>
17	Agrandamiento gingival	2012	Loor Rosales J.	Determinar la relación que existe entre el agrandamiento	Investigación document	Revisión crítica de la literatura	Descripción del agrandamiento	En este presente proyecto se logró identificar a los	las personas que ingieren los fármacos mencionados tengan	<a href="http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redirect/2807">http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redirect/2807</a>

	por ingesta de fármacos .			gingival y el consumo del fármaco.	al de tipo descriptivo o mediante recopilación de información y análisis de fuentes bibliográficas. Tesis		o gingival, características clínicas, histopatológicas, por medicamentos, descripción de los fármacos más usados que la producen y su tratamiento.	medicamentos que afectan con mayor frecuencia a las personas que sufren de enfermedades tales como epilepsias, angina de pecho, enfermedades cardiacas entre otras y estos fármacos son la ciclosporina, la fenitoína y nefidipina cuyos efectos secundarios afectan a los tejidos periodontales produciendo así agrandamientos gingivales	conocimiento de los efectos secundarios de estos a nivel de los tejidos periodontales y que mediante la ayuda de los profesionales odontológicos oriente a estos pacientes a tener una correcta higiene bucal y así este agrandamiento gingival será controlado mediante los tratamientos que indique los profesionales odontológicos a su elección	
18	Factores contribuyentes al agrandamiento gingival, un problema frecuente en la sociedad	2018	Flores Ramos J., Mollo López J., Vilca Paredes J., Millares Arriola J., Hurtado Velasco R.	Identificar y resaltar la etiología y los diferentes factores que contribuyen a su desarrollo, así como las manifestaciones clínicas y alternativas de tratamiento.	Revisión Sistemática	Revisión crítica de la literatura	Resaltar la etiología, factores que contribuyen, manifestaciones clínicas del agrandamiento gingival	Las alternativas terapéuticas para dar solución a estas patologías se basan principalmente en la supresión del factor etiológico principal y remoción de placa, así como instruir al paciente sobre medidas de higiene oral y control de placa.	Tanto el profesional odontólogo, como el estudiante de odontología, deben tener pleno conocimiento de esta patología, en cuanto a su etiología y manifestaciones clínicas para así poder emitir diagnósticos precisos y brindar tratamientos respectivos minimizando complicaciones.	