



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR  
AMLODIPINO EN PACIENTES HIPERTENSOS: REPORTE  
DE CASOS CLÍNICOS.

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

GABRIELA CIDENHI ARREDONDO CISNEROS

TUTOR: Esp. GABRIELA MILLÁN AGUILAR

ASESOR: Esp. PATRICIA CARDOSO JIMÉNEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DEDICATORIAS

A mi madre, Arcelia, por todo lo que ha hecho y hace por mí, por todo el apoyo, las palabras, el amor y la paciencia. Gracias por haber sido mi paciente, por haberme llevado al metro cuando te era posible y por haberme mandado lunch desde mi primer día de escuela hasta el último día de la universidad. No hay palabras suficientes para agradecerte todo. Soy muy afortunada por tenerte. Te amo.

A mi padre, Gabriel, por todo su apoyo y sus consejos a lo largo de la vida. Gracias por enseñarme a confiar en mí, que puedo lograr todo lo que me propongo y que siempre es bueno aprender cosas nuevas. Gracias por impulsarme y darme las herramientas necesarias para llegar a este momento de la vida. Gracias por haberme hablado de la danza, porque ahora es parte fundamental de mi vida y nos ha permitido compartir experiencias. Te amo.

A mi hermana, Laura, mi alma gemela. Gracias por todo el apoyo, por los consejos, las pláticas, las palabras, por escucharme y darme ánimos cuando creía que no era capaz de lograrlo. Gracias por haber sido mi paciente. Gracias por haber sido parte fundamental de este trabajo, por entenderme cuando me sentía frustrada durante el proceso y ayudarme a confiar en mí. Porque nadie me entiende mejor que tú. Te amo.

A mi familia, tías, tíos, primas y primos, por los consejos, el apoyo y las palabras de aliento. A mi abuelita, Gloria, por haberme enseñado que todo es posible con esfuerzo, constancia y amor.

A mis mascotas, Peluso y Thera, que han sido un apoyo emocional importante en este camino desde hace 13 años.

A mi mejor amiga, Gisela. Gracias por todo el apoyo a lo largo de estos años, por las palabras de aliento, el cariño y los consejos. Gracias por estar presente en el desarrollo de este trabajo y ser una amiga incondicional. Que este sea de los primeros logros que celebre nuestra amistad. Te amo, amiga.

A mis amigos, Tanya, Sofi, Dany, Ingrid, Edgar, Esme y Aylín, que hicieron que los años en la facultad fueran divertidos mientras aprendíamos, gracias por tantas aventuras, los quiero mucho.

A las pacientes que fueron parte importante de mi formación académica, Maribel, Rocío, Katia, Zaida, y Perla, gracias por la confianza que me brindaron, sus palabras de agradecimiento fueron muy importantes para mí.

A mi tutora, la doctora Gabriela Millán Aguilar. Gracias por todo el apoyo y tiempo brindado para poder desarrollar este trabajo, desde el momento en que solo era una idea para una exposición, hasta la consolidación de un tema para mi tesina. Gracias por creer en mí.

A la Universidad, por admitirme en sus aulas desde la preparatoria, permitiéndome conocer personas increíbles a lo largo de mi recorrido por sus instalaciones. Gracias por ayudarme a descubrirme en otros ámbitos de la vida, por haberme enseñado que la danza es algo que disfruto y hago desde el corazón y que la Odontología es un carrera muy bonita y satisfactoria que ejerceré con respeto y amor.

Y a todas las personas que han sido parte de este largo camino, no es posible mencionar a cada una, sin embargo, las tengo muy presentes y les estoy muy agradecida

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>2. CAPÍTULO I AGRANDAMIENTO GINGIVAL</b> .....	11
2.1 Clasificación del agrandamiento gingival y diagnósticos diferenciales .....	12
<b>3. CAPÍTULO II AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FÁRMACOS</b> .....	17
3.1 Características clínicas .....	17
3.2 Histopatología .....	19
3.3 Medicamentos inductores de agrandamiento gingival.....	20
3.3.1 Anticonvulsivos .....	20
3.3.2 Inmunosupresores .....	22
3.3.3 Bloqueadores de los canales de calcio.....	23
3.4 Fisiopatología .....	24
3.5 Mecanismo de acción.....	25
3.5.1 Fibroblastos gingivales y captación de folato celular .....	26
3.5.2 Metaloproteinasas de la matriz .....	26
3.5.3 Citoquinas Inflamatorias .....	26
3.5.4 Mecanismos de fármacos de flujo de iones Na <sup>+</sup> / Ca <sup>2+</sup> ... ..	27
3.5.5 Acumulación de placa.....	27
3.6 Clasificación para el agrandamiento gingival inducido por fármacos .....	27
3.7 Tratamiento para el agrandamiento gingival inducido por fármacos .....	28
<b>4. CAPÍTULO III BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO</b> .....	30
4.1 Mecanismo de acción.....	30
4.2 Clasificación .....	32
4.3 Aplicaciones clínicas .....	34
4.4 Hipertensión arterial .....	35
4.5 Efectos adversos de los bloqueadores de canales de calcio ..	37
<b>5. CAPÍTULO IV AMLODIPINO</b> .....	39
5.1 Propiedades farmacocinéticas .....	39
5.2 Efectos adversos.....	40
5.3 Agrandamiento gingival.....	40
<b>6. CAPÍTULO V INTERACCIÓN DE AMLODIPINO EN CAVIDAD ORAL</b> .....	41
6.1 Diagnósticos diferenciales.....	47
6.1.1 Condiciones similares al agrandamiento gingival .....	47
<b>7. REPORTE DE CASOS CLÍNICOS</b> .....	49
7.1 Caso 1 .....	49
7.1.1 Fotografías intraorales .....	49
7.1.2 Radiografías periapicales .....	50
7.1.3 Periodontogramas.....	51
7.2 Caso 2.....	53
7.2.1 Fotografías intraorales .....	53
7.2.2 Ortopantomografía.....	54

7.2.3	Periodontograma .....	55
7.3	Caso 3.....	56
7.3.1	Fotografías intraorales .....	56
7.3.2	Radiografías periapicales .....	57
7.3.3	Periodontograma .....	58
8.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	59
9.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	60
10.	<b>REFERENCIAS</b> .....	61

## RESUMEN

La hipertensión arterial es una enfermedad muy común en personas de todo el mundo. En México, se estima que alrededor de 30 millones de personas padecen esta enfermedad, que es tratada mediante diferentes fármacos antihipertensivos, encargados de disminuir las complicaciones de la enfermedad y reducir los riesgos de mortalidad en esta población. Si bien, el tratamiento funciona para dicha condición sistémica, en algunas ocasiones puede tener repercusiones o efectos secundarios que deben ser considerados por el médico, y el paciente debe estar informado.

Es de suma importancia que como personal del área de la salud tengamos conocimiento de las condiciones sistémicas más relevantes en la población, conocer su tratamiento y determinar si alguno de estos puede provocar efectos adversos en la cavidad oral. En el caso de la hipertensión, uno de los tratamientos de primera elección es el Amlodipino, que en un porcentaje de los pacientes puede provocar agrandamiento gingival como efecto secundario, teniendo como consecuencia problemas estéticos, al habla o a la masticación, que son los principales motivos por los que el paciente puede llegar a consulta y debemos saber cuál es el tratamiento adecuado para este tipo de complicaciones gingivales en esta población. Por lo que es necesario hacerle saber a los pacientes que estén bajo tratamiento de este tipo de antihipertensivos cuales pueden ser los posibles efectos dentro de la cavidad oral que se pueden presentar, para que estén informados y tengan conocimiento de la importancia de tener una buena higiene oral, para prevenir o evitar complicaciones que agraven el estado de salud del periodonto.

**Palabras clave:** Agrandamiento gingival, Hipertensión arterial, Amlodipino, Bloqueadores de los canales de calcio

## **OBJETIVO GENERAL**

Diagnosticar las manifestaciones gingivales (agrandamiento gingival) que resultan como efecto secundario por tratamiento de amlodipino en pacientes hipertensos y diferenciar de otras condiciones periodontales para el correcto manejo clínico del paciente.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar la variedad de bloqueadores de canales de calcio para tratamiento de hipertensión arterial.
- Conocer amlodipino desde su mecanismo de acción hasta su manifestación en la cavidad oral.
- Conocer posibles teorías que expliquen por qué sólo algunos pacientes hipertensos presentan agrandamiento gingival cuando están bajo tratamiento de amlodipino.



# 1. INTRODUCCIÓN

En la práctica odontológica diaria en México, es muy común recibir pacientes con diferentes enfermedades sistémicas bajo tratamiento o incluso sin conocimiento de su condición. Según datos de la Secretaría de Salud, en 2021, la hipertensión arterial es la causa de enfermedad número siete en nuestro país. <sup>(1)</sup>

La siguiente tabla muestra a la hipertensión arterial como una de las diez enfermedades principales dentro de la población mexicana. *(Tabla 1)*

**Tabla 1.** Tabla simplificada que muestra las diez de veinte principales causas de enfermedad Nacional, por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos 2021. Población General. <sup>(1)</sup>

Número	Padecimiento	Grupos de edad										Total	
		< 1	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 44	45 - 49	50 - 59	60 - 64		65 y +
1	Infecciones respiratorias agudas	9 149	1 314 240	991 948	711 477	662 159	979 820	2 731 505	743 326	899 653	391 218	518 568	10 477 481
2	Infección de vías urinarias	748	60 439	80 846	73 599	194 293	310 189	892 330	279 145	413 950	197 051	373 551	2 886 014
3	Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas	5 491	392 959	256 558	180 249	179 211	269 627	689 728	207 952	248 316	115 902	169 820	2 825 735
4	COVID-19	347	19 499	35 598	67 425	126 664	258 854	1 123 650	228 326	324 354	109 197	228 734	2 526 649
5	Úlceras, gastritis y duodenitis	125	3 896	12 448	30 759	59 021	93 467	278 672	103 556	130 379	63 413	93 801	871 175
6	Gingivitis y enfermedad periodontal	768	5 804	18 690	21 629	40 994	67 414	179 439	52 873	85 419	42 453	64 721	580 530
7	Hipertensión arterial	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1 293	8 350	109 240	68 891	122 565	66 369	118 587	495 993
8	Obesidad	246	5 110	10 978	18 873	21 265	38 559	184 658	60 219	81 165	31 706	34 590	489 731
9	Vulvovaginitis	136	914	2 163	6 181	46 092	87 017	215 039	50 100	42 734	13 309	10 570	474 854
10	Conjuntivitis	1 129	23 009	25 468	20 814	23 013	38 364	125 797	41 467	60 091	27 920	49 098	455 316

La Secretaría de Salud <sup>(2)</sup> estima que en México hay más de 30 millones de personas que padecen hipertensión arterial, lo que significa que aproximadamente una de cada cuatro vive con esta enfermedad y cerca del 46% de esta población no está diagnosticada.

A nivel mundial, se considera que la hipertensión es un problema médico y social, que tiene como consecuencia diversas enfermedades cardiovasculares. <sup>(3)</sup>

Los antihipertensivos son el tratamiento clínico indicado para disminuir las complicaciones de la hipertensión arterial y así, disminuir la tasa de morbilidad y mortalidad. <sup>(3)</sup>

Diferentes fármacos antihipertensivos son eficaces para el manejo de estos pacientes; en una revisión sistemática de 2017, se informó que las clases de medicamentos más comunes prescritas a pacientes hipertensos eran los bloqueadores de los canales de calcio; de los bloqueadores de los canales de calcio disponibles, el amlodipino fue el bloqueador de los canales de calcio más recetado (37%). El uso de bloqueadores de los canales de calcio para el tratamiento de la hipertensión se ha registrado ampliamente en la literatura. Los fármacos que incluyen nifedipino, amlodipino, diltiazem y verapamilo son subclases de bloqueadores de los canales de calcio y controlan eficazmente a los pacientes hipertensos. <sup>(4)</sup>

Existen diferentes reacciones adversas que se han reportado al estar bajo tratamiento de amlodipino, tales como cefalea, somnolencia, mareo, debilidad, palpitaciones, agrandamiento gingival, entre otros.

El agrandamiento gingival inducido por bloqueadores de los canales de calcio se reportó por primera vez en la literatura en 1984 por Ramon et al. <sup>(5)</sup> Desde entonces es que se ha reportado que los bloqueadores de los canales de calcio como tratamiento a hipertensión arterial se han asociado a agrandamiento gingival. Fue así que Seymour et al. <sup>(6)</sup> en 1994 registró por primera vez una serie de tres casos clínicos de pacientes que recibieron dosis de amlodipino de 5-10 mg que presentaron cambios gingivales después de 3 meses de haber empezado con el tratamiento <sup>(4)</sup>  
(Tabla 2)

**Tabla 2.** Traducción de tabla acerca de artículos de casos con reportes de agrandamiento gingival inducido por bloqueadores de los canales de calcio entre 1984 y 1998. <sup>(4)</sup>

Autor	Año	Tipo de estudio	Edad	Sexo	Historial médico	Droga usada	Dosis	Duración
Ramon <i>et al</i>	1984	Serie de casos	58	Masculino	Antecedentes de infartos de miocardio e hipertensión vascular sistémica	Nifedipino	30 mg/día	5 años
Ramon <i>et al</i>	1984	Serie de casos	51	Femenino	Cardiopatía reumática	Nifedipino	60 mg/día	4 años
Ramon <i>et al</i>	1984	Serie de casos	65	Masculino	Antecedentes de infartos de miocardio e hipertensión vascular sistémica	Nifedipino	30 mg/día	4 años
Ramon <i>et al</i>	1984	Serie de casos	69	Masculino	Angina de pecho	Nifedipino	60 mg/día	2 años
Ramon <i>et al</i>	1984	Serie de casos	61	Masculino	Antecedentes de cirugía de bypass coronario e hipertensión vascular	Nifedipino	60 mg/día	2 años
Shaft <i>et al</i>	1986	Reporte de caso	61	Masculino	Hipertensión	Nifedipino	30 mg/día	2 meses
Seymour <i>et al</i>	1994	Serie de casos	66	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg/día	4 meses
Seymour <i>et al</i>	1994	Serie de casos	59	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg/día	6 meses
Seymour <i>et al</i>	1994	Serie de casos	35	Masculino	Hipertensión	Amlodipino	10 mg/día	8 meses
Harel-Raviv <i>et al</i>	1995	Reporte de caso	48	Femenino	Hipertensión	Nifedipino	90 mg/día	No mencionado
Santi <i>et al</i>	1998	Serie de casos	69	Masculino	Angina	Nifedipino	30 mg cuatro veces	18 meses

## 2. CAPÍTULO I

### AGRANDAMIENTO GINGIVAL

El agrandamiento gingival es una condición que altera la estructura normal de la encía, por lo que es necesario conocer las características clínicas de la encía sana para poder distinguir cuándo se presenta una variación.

La encía es un tejido fibroso cubierto por un epitelio escamoso queratinizado, que cubre el hueso alveolar y rodea a los dientes hasta la parte cervical/línea amelocementaria. <sup>(7)</sup>

En un estado de salud presenta la encía presenta las siguientes características: (*Tabla 3*)

**Tabla 3.** Características clínicas de la encía en salud. <sup>(8)</sup>

Color	El color de la encía varía de un color rosa pálido a rosa coral, sin embargo, cambia de acuerdo con el grado de vascularización, queratinización, espesor del epitelio, y pigmentaciones presentes.
Forma	La forma del margen gingival está relacionada con la posición y trayecto de la unión cemento esmalte y del margen óseo. La encía marginal termina de manera desvanecida, en forma de filo de cuchillo mientras que la encía insertada sigue la forma festoneada del hueso alveolar el cual, a su vez, sigue la forma de las raíces que aloja.
Consistencia	La consistencia de la encía es firme y resiliente, está dada por la gran cantidad de fibras de colágena que posee y por la substancia fundamental del tejido conectivo subyacente.
Textura	La encía presenta un puntilleo característico, debido a la interdigitación del epitelio con el tejido conectivo, generalmente se presenta en la base de la papila.



**Figura 1.** Encía en salud. <sup>(8)</sup>

Conociendo las características clínicas que presenta la encía sana, es importante saber que hay ciertas condiciones que pueden modificar esas características; una de ellas es el agrandamiento gingival, que puede tener diferentes etiologías y es crucial tenerlas presentes, ya que, de estas dependerá un acertado diagnóstico y el correcto tratamiento clínico.

## **2.1 CLASIFICACIÓN DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES**

La encía humana, así como otros tejidos orales, pueden exhibir varias lesiones patológicas no inducidas por placa, que en algunos casos pueden ser manifestaciones de una condición sistémica o un trastorno médico. También pueden representar cambios patológicos limitados a los tejidos gingivales. Aunque estas lesiones no son causadas directamente por la placa, su curso clínico puede verse afectado por la acumulación de placa y la posterior inflamación gingival. <sup>(9)</sup>

El aumento en el tamaño de la encía es una característica común de la enfermedad gingival. La terminología actual aceptada para este padecimiento es agrandamiento gingival o crecimiento gingival excesivo. Se trata de términos clínicos estrictamente descriptivos y anula las connotaciones patológicas erróneas de los términos

usados en el pasado, como “gingivitis hipertrófica” o “hiperplasia gingival”.<sup>(7)</sup>

Para mencionar las clasificaciones en el agrandamiento gingival, es necesario recordar que una clasificación se refiere a ordenar o disponer por clases algo, de acuerdo a sus características y que en este caso, un índice es un indicador que ayudará a medir, y según sus criterios nos dará un grado para catalogar el agrandamiento gingival.

La clasificación de agrandamiento gingival ha sido definida en la literatura varias veces durante el último siglo. Las clasificaciones más conocidas son el índice de Angelopoulos y Goaz (1972), el índice hiperplásico (1985), la clasificación de Bokenkamp (1994) y la clasificación de Ingle (1999).<sup>(4)</sup>

Estas clasificaciones varían en sus definiciones, ya sea en la naturaleza del agrandamiento o en la dirección del crecimiento excesivo.<sup>(4)</sup>

Angelopoulos y Goaz describieron un índice que medía la relación vertical del tejido gingival en la corona clínica:

- Grado 0: sin agrandamiento gingival
- Grado 1: sobrecrecimiento que cubre el tercio cervical de la corona clínica
- Grado 2: sobrecrecimiento que se extiende hasta la mitad de la corona clínica. corona
- Grado 3: sobrecrecimiento que cubre dos tercios de la corona clínica.<sup>(4)</sup>

Según lo definido por Seymour et al. en 1994, el índice hiperplásico evalúa el agrandamiento gingival en función de su relación vertical y horizontal con la corona clínica:<sup>(4)</sup>

- Grado 0: hiperplasia gingival ausente

- Grado 1: borde romo
- Grado 2: hiperplasia de menos de dos tercios de la corona clínica
- Grado 3: hiperplasia de más de dos tercios de la corona clínica <sup>(4)</sup>

La desventaja de este índice es que no es específico y es vago. Clasificar el agrandamiento gingival en este índice puede resultar confuso. <sup>(4)</sup>

La clasificación de Bokenkamp de 1994 es similar al índice hiperplásico de Seymour; sin embargo, es más específico y definido:

- Grado 0: sin signos de agrandamiento gingival
- Grado 1: agrandamiento confinado a la papila interdental
- Grado 2: agrandamiento que involucra encía marginal y papilar
- Grado 3: agrandamiento difuso y que cubre casi toda la corona <sup>(4)</sup>

El índice más actualizado y de uso común en 2021 es la clasificación de Ingle de 1999, que definió el agrandamiento gingival de manera cohesiva y precisa:

- Grado 0: sin crecimiento excesivo, leve punteado y papila en filo de cuchillo
- Grado 1: aumento de la densidad con marcado punteado, papila redondeada y profundidad de sondaje igual o inferior a 3 mm
- Grado 2: sobrecrecimiento moderado, tamaño de la papila aumentado y/o márgenes enrollados, agrandamiento gingival tiene una dimensión bucolingual de hasta 2 mm, profundidad de sondaje igual o menor a 6 mm
- Grado 3: sobrecrecimiento marcado, el contorno del margen es convexo, el agrandamiento tiene una dimensión

bucolingual de aproximadamente 3 mm o más, la profundidad de sondaje es mayor de 6 mm, la papila es retráctil

- Grado 4: sobrecrecimiento severo, engrosamiento de la encía, gran porcentaje de la corona está cubierta, la papila es retráctil, la profundidad de sondaje es mayor de 6 mm y las dimensiones bucolinguales son de aproximadamente 3 mm.<sup>(4)</sup>

De acuerdo a los factores etiológicos y los cambios fisiológicos, el agrandamiento gingival se puede clasificar de la siguiente manera:

- I. Agrandamiento inflamatorio
  - A. Crónico
  - B. Agudo
- II. Agrandamiento inducido por fármacos**
  - A. Anticonvulsivos
  - B. Inmunosupresores
  - C. Bloqueadores de los canales de calcio**
- III. Agrandamiento relacionados con enfermedades o padecimientos sistémicos
  - A. Agrandamiento condicionado
    1. Embarazo
    2. Pubertad
    3. Deficiencia de vitamina C
    4. Gingivitis de células plasmáticas
    5. Agrandamiento condicionado no específico (granuloma piógeno)
  - B. Enfermedades sistémicas que provocan agrandamiento gingival
    1. Leucemia
    2. Enfermedades granulomatosas (Ej. granulomatosis de Wegener, sarcoidosis)
- IV. Agrandamiento neoplásico (tumores gingivales)



- A. Tumores benignos
- B. Tumores malignos
  - V. Agrandamiento falso <sup>(7)</sup>

Con los criterios de ubicación y distribución, el agrandamiento gingival puede clasificarse de la siguiente manera: <sup>(7)</sup>

- *Localizado*: Limitado a la encía adyacente a un solo diente o un grupo de dientes.
- *Generalizado*: Afecta la encía en toda la boca.
- *Marginal*: Se confina a la encía marginal.
- *Papilar*: Se confina a la papila interdental.
- *Difuso*: Afecta la encía marginal e insertada y las papilas.
- *Discreto*: Un agrandamiento aislado sésil o pedunculado tipo tumor. <sup>(7)</sup>

De acuerdo a las clasificaciones e índices presentados, es de gran relevancia identificar cuál es la etiología del agrandamiento gingival y las características clínicas presentes en el paciente, para que con ello se establezca la ruta clínica adecuada y se logre el tratamiento correcto.

En esta revisión el agrandamiento inducido por fármacos será el motivo principal de este trabajo.

### **3. CAPÍTULO II**

#### **AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FÁRMACOS**

Las drogas son la razón más común detrás de los agrandamientos gingivales. El agrandamiento gingival es un efecto secundario de ciertos fármacos en los que el tejido gingival no es el órgano objetivo previsto. <sup>(10)</sup>

Las clases de fármacos ofensivos clave son los anticonvulsivos, los inmunosupresores y los bloqueadores de los canales de calcio. <sup>(10)</sup>

Se asocia a la predisposición genética del paciente y a la presencia de biofilm bacteriano existente o inflamación gingival.

El agrandamiento gingival impide una correcta higiene dental y, además del daño estético, causa dolor al masticar y comer. <sup>(10)</sup>

Las características clínicas y microscópicas del agrandamiento provocado por diferentes fármacos son similares. <sup>(7)</sup>

##### **3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

En un principio, el crecimiento es un agrandamiento indoloro, con forma circular de la papila interdental y se extiende al margen gingival vestibular y lingual o palatino. Conforme progresa la condición, se unen los agrandamientos marginal y papilar; se pueden desarrollar en un pliegue masivo del tejido que cubre una porción considerable de las coronas, y pueden interferir con la oclusión. <sup>(7)</sup>

Cuando no se complica con inflamación, la lesión tiene forma de mora, es firme, presenta color rosa pálido y es resistente; además, tiene una superficie lobulada minúscula y no presenta tendencia a la hemorragia. El agrandamiento tiene la característica de proyectarse por debajo del margen gingival, del que se separa por un surco lineal. Sin embargo, la presencia del agrandamiento hace difícil el control de placa; lo que a menudo genera un proceso inflamatorio

secundario que complica el crecimiento gingival exagerado provocado por el fármaco. <sup>(7)</sup>



**Figura 2.** Agrandamiento gingival relacionado con el tratamiento con fenitoína. A, Vista vestibular. B, Vista palatina. <sup>(9)</sup>

Entonces, el agrandamiento se vuelve una combinación de un aumento en tamaño por el fármaco y una complicación de la inflamación provocada por bacterias. Los cambios inflamatorios secundarios no sólo aumentan el tamaño de la lesión provocada por el fármaco, sino también produce una decoloración roja a roja azulada, eliminan los límites de la superficie lobulada y aumentan la tendencia a la hemorragia. <sup>(7)</sup>

El agrandamiento suele ser generalizado en toda la boca, pero es más grave en las regiones anterosuperiores y anteroinferiores. Se da en áreas en que hay dientes presentes, no en los espacios sin dientes, y el agrandamiento desaparece en áreas de las que se extraen dientes. Se ha reportado hiperplasia de la mucosa en bocas desdentadas pero es rara. <sup>(7)</sup>

El agrandamiento inducido por fármacos puede darse en bocas con poca placa o sin placa, y puede estar en bocas con depósitos abundantes. Sin embargo, algunos investigadores creen que la inflamación es un prerrequisito para el desarrollo del agrandamiento, que puede prevenirse entonces por medio de la eliminación de placa y una higiene bucal meticulosa. La higiene bucal con cepillado de dientes o uso de un dentífrico con clorhexidina reduce la inflamación, pero no aminora o previene el crecimiento excesivo. Hassell y

colaboradores han formulado la hipótesis de que en una encía no inflamada, los fibroblastos son menos activos o incluso inactivos y no responden a la fenitoína circulante, mientras que los fibroblastos dentro del tejido inflamado están en un estado activo como resultado de los mediadores inflamatorios y los factores de crecimiento endógenos presentes.<sup>(7)</sup>



**Figuras 3.** Agrandamiento gingival inducido por fármacos (amlodipino) en paciente con cálculo dental. (*Fuente directa*)

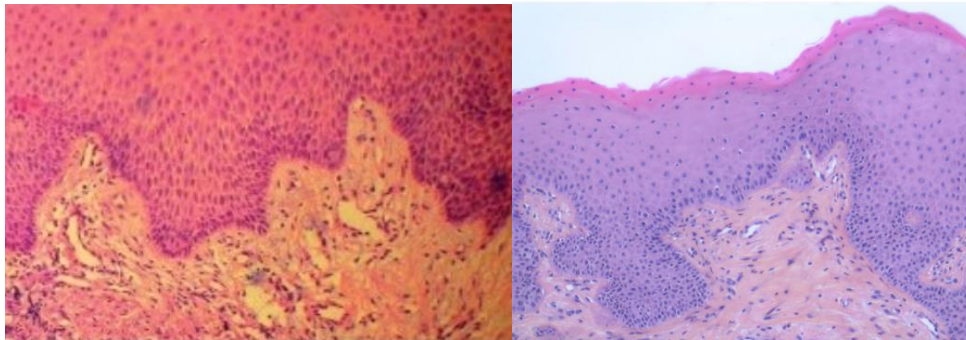
Se sospecha que la predisposición genética es un factor que determina si una persona tratada con fenitoína desarrolla o no agrandamiento gingival.<sup>(7)</sup>

El agrandamiento es crónico y aumenta de tamaño de forma lenta. Cuando se retira mediante cirugía, recurre. Se da una desaparición espontánea unos meses después de discontinuar el fármaco.<sup>(7)</sup>

### **3.2 HISTOPATOLOGÍA**

El agrandamiento gingival inducido por fármacos consta de una hiperplasia pronunciada del tejido conectivo y el epitelio. Hay acantosis del epitelio y proyecciones interpapilares alargadas que se extienden a profundidad en el tejido conectivo, que presenta haces de colágeno configurados de forma densa con un aumento en el número de fibroblastos y nuevos vasos sanguíneos. También se ha informado abundancia de sustancia fundamental amorfa. El agrandamiento comienza como hiperplasia del núcleo del tejido conectivo de la encía marginal y aumenta por su proliferación y

expansión más allá de la cresta del margen gingival. Puede encontrarse un infiltrado inflamatorio en el fondo del surco, o la bolsa. Los agrandamientos por ciclosporina suelen tener un tejido conectivo más vascularizado con focos de células inflamatorias crónicas, sobre todo células plasmáticas. <sup>(7)</sup>



**Figuras 4 y 5.** Biopsias de tejido gingival con agrandamiento gingival inducido por amlodipino. Cortes histológicos teñidos con H y E muestran epitelio escamoso hiperplásico sin características displásicas. Había leve infiltrado de células inflamatorias crónicas en el tejido conectivo. El corion muestra fibrosis y linfocitos infiltración predominante alrededor de los vasos sanguíneos. <sup>(11,12)</sup>

### **3.3 MEDICAMENTOS INDUCTORES DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL**

#### *3.3.1 Anticonvulsivos*

Los primeros agrandamientos inducidos por fármacos reportados fueron los producidos por la fenitoína (Dilantina). Ésta es una hidantoína, introducida por Merrit y Putnam en 1938 para el tratamiento de todas las formas de epilepsia, excepto el pequeño mal. Poco después, se reportó su relación con el agrandamiento gingival. <sup>(7)</sup>

Otras hidantoínas que se sabe inducen agrandamiento gingival son la etotoína y mefenitoína. Otros anticonvulsivos que tienen el mismo efecto secundario son succinimidas, metsuximida y ácido valproico. <sup>(7)</sup>

El agrandamiento gingival se da en casi 50% de los pacientes que reciben el fármaco, aunque diferentes autores han informado incidencias de 3 a 84.5%. Es más frecuente en pacientes jóvenes. Su ocurrencia y gravedad no siempre se relacionan con la dosis

después de que se ha excedido el nivel de umbral. La fenitoína aparece en la saliva. Sin embargo, no hay un consenso con respecto a si la gravedad del crecimiento exagerado se relaciona con los niveles de fenitoína en el plasma o la saliva. Algunos reportes indican una relación entre la dosis del fármaco y el grado de crecimiento gingival. <sup>(7)</sup>

Los experimentos con cultivo de tejido indican que la fenitoína estimula la proliferación de las células tipo fibroblasto y del epitelio. Dos análogos de la fenitoína (1-alil-5-fenilhidantoinato y 5-metil-5-fenilhidantoinato) tienen un efecto similar sobre las células tipo fibroblasto. Los fibroblastos de un agrandamiento gingival inducido por fenitoína muestran una mayor síntesis de glucosaminoglicanos *in vitro*. La fenitoína induce una disminución en la degradación del colágeno, como resultado de la producción de una colagenasa fibroblástica inactiva. <sup>(7)</sup>

Los intentos experimentales por inducir agrandamientos gingival con la administración de fenitoína en animales de laboratorio sólo han tenido éxito en gatos, hurones y el mono *Macaca speciosa*. En animales experimentales, la fenitoína provoca un agrandamiento gingival independiente de la inflamación local. <sup>(7)</sup>

En gatos, uno de los productos metabólicos de la fenitoína es el 5-(parahidroxifenil)-5-fenilhidantoína; la administración de este metabolito en gatos también induce agrandamiento gingival en algunos casos. Esto llevó a que Hassell y colaboradores formularan la hipótesis de que el agrandamiento gingival puede ser el resultado de una capacidad o incapacidad genéticamente determinada del huésped para manejar de forma efectiva la administración prolongada de fenitoína. <sup>(7)</sup>

La administración sistémica de fenitoína acelera la cicatrización de las heridas gingivales en seres humanos sin epilepsia y aumenta la fuerza de tensión de la cicatrización de heridas abdominales en

ratas. La administración de fenitoína puede precipitar una anemia megaloblástica y deficiencia de ácido fólico. <sup>(7)</sup>

En conclusión, se desconoce la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por fenitoína, pero hay evidencia que la relaciona con un efecto directo sobre subpoblaciones específicas genéticamente predeterminadas de fibroblastos, desactivación de la colagenasa e inflamación inducida por placa. <sup>(7)</sup>

### 3.3.2 *Inmunosupresores*

La ciclosporina es un potente agente inmunosupresor usado para evitar el rechazo de trasplante de órganos y para tratar muchas enfermedades de origen autoinmune. Se desconoce su mecanismo exacto de acción; al parecer, inhibe de forma selectiva y reversible a los linfocitos T auxiliares, que tienen una función en las respuestas inmunes celulares y humorales. La ciclosporina A se administra por medio intravenoso u oral, y se ha reportado que las dosis mayores a 500 mg/día inducen agrandamiento gingival. <sup>(7)</sup>

El agrandamiento gingival inducido por ciclosporina está más vascularizado que aquel debido a fenitoína. Su ocurrencia varía de 25 a 70%, de acuerdo con diferentes estudios, afecta con más frecuencia a niños y su magnitud parece estar más relacionada con la concentración en plasma que con el estado periodontal del paciente. El agrandamiento gingival es mayor en pacientes que toman ciclosporina y bloqueadores de los canales de calcio. <sup>(7)</sup>

El hallazgo de muchas células plasmáticas en el microscopio además de la presencia de una sustancia extracelular amorfa abundante ha sugerido que el agrandamiento es una respuesta de hipersensibilidad a la ciclosporina. <sup>(7)</sup>

En animales experimentales (ratas), se informó que la administración oral de ciclosporina también inducía una formación abundante de cemento nuevo. <sup>(7)</sup>

Además del agrandamiento gingival, la ciclosporina induce otros efectos secundarios importantes, como nefrotoxicidad, hipertensión o hipertricosis. Otro fármaco inmunosupresor, *tracrolim*, se ha usado de forma efectiva y también es nefrotóxico, pero produce hipertensión, hipertricosis y agrandamiento gingival mucho menos graves. <sup>(7)</sup>

### 3.3.3 Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio son fármacos desarrollados para el tratamiento de padecimientos cardiovasculares como la hipertensión, la angina de pecho, los espasmos de la arteria coronaria y las arritmias cardíacas. Inhiben el influjo de iones de calcio a través de la membrana celular del corazón y las células del músculo liso, lo que bloquea la movilización intracelular del calcio. Esto induce a una dilatación directa de las arterias y arteriolas coronarias, lo que mejora el suministro de oxígeno al músculo del corazón; también reduce la hipertensión al dilatar la vasculatura periférica. <sup>(7)</sup>

Estos fármacos son los derivados de la dihidropiridina; los derivados de la benzotiazina y los derivados de la fenilalquilamina. <sup>(7)</sup>

Algunos de estos fármacos inducen agrandamiento gingival. La nifedipina, uno de los que se usan con mayor frecuencia, induce agrandamiento gingival en 20% de los pacientes. El diltiazem, la felodipina, el nitrendipino y el verapamilo también inducen agrandamiento gingival. El isradipino, un derivado de la dihidropiridina, puede reemplazar al nifedipino en algunos casos y no induce agrandamiento gingival. <sup>(7)</sup>

El nifedipino también se usa con la ciclosporina en los receptores de trasplante renal, y el uso combinado de ambos fármacos induce mayores agrandamientos. El agrandamiento gingival por nifedipino se ha inducido en experimentos con ratas, donde parece depender



de la dosis; sin embargo, en seres humanos no es clara esta dependencia de la dosis. <sup>(7)</sup>

### **3.4 FISIOPATOLOGÍA**

El mecanismo exacto detrás del agrandamiento gingival inducido por fármacos aún no se ha determinado. Sin embargo, ha habido varias teorías e hipótesis experimentales. En la literatura se han propuesto dos vías principales: un mecanismo inflamatorio y otro no inflamatorio. <sup>(4)</sup> De los mecanismos subyacentes, el no inflamatorio incluye actividad colagenasa defectuosa y el inflamatorio puede desarrollarse como resultado de los efectos tóxicos directos del fármaco y conducen a la regulación al alza de varios factores de citocinas como el TGF- $\beta$ . <sup>(13)</sup>

Según la literatura, el mecanismo de agrandamiento gingival causado por los bloqueadores de los canales de calcio fue propuesto por primera vez por Nyska y colaboradores en 1994. Nyska propuso que cuando los bloqueadores de los canales de calcio se administran por vía oral, su efecto farmacoterapéutico reduce la presión arterial y, a su vez, señala la liberación de renina y enzima convertidora de angiotensina. <sup>(4)</sup>

La angiotensina, que generalmente produciría aldosterona, es bloqueada por los iones de calcio del fármaco, lo que provoca una desviación hacia otra vía metabólica no bloqueada. Esta vía conduce a la sobreproducción de andrógenos y hormona adrenocorticotrópica, que induce hipertrofia de los riñones. Se sugiere que esta sobreproducción de andrógenos actúan sobre el tejido gingival y estimula la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno, lo que resulta en agrandamiento gingival. <sup>(4)</sup>

En 1996, Seymour et al. <sup>(6)</sup> postuló la teoría de la predisposición genética para la etiopatología del agrandamiento gingival inducido por fármacos. Esto se justifica porque algunas personas desarrollan

agrandamiento gingival y otras no mientras toman el mismo fármaco. La respuesta inflamatoria habitual de los fibroblastos gingivales y la subsiguiente proliferación de la matriz de tejido conectivo enfatiza el carácter heterogéneo de los fibroblastos gingivales del individuo en respuesta a los fármacos inductores. <sup>(10)</sup>

### **3.5 MECANISMO DE ACCIÓN**

El mecanismo de acción común a nivel celular de las tres categorías de fármacos diferentes parece ser la inhibición de la entrada de cationes, en particular los iones de sodio y calcio. El agrandamiento gingival es multifactorial. La placa bacteriana parece ser un factor contribuyente, y la gravedad del crecimiento gingival excesivo es directamente proporcional al grado de acumulación de placa y la inflamación inducida por la placa. La disminución del transporte activo de ácido fólico dependiente de cationes dentro de los fibroblastos gingivales provoca una absorción reducida de ácido fólico por parte de las células, lo que provoca cambios en el metabolismo de las metaloproteinasas de la matriz y la incapacidad para activar la colagenasa. Esto da como resultado una acumulación de tejido conectivo y colágeno debido a la falta de colagenasa. <sup>(10)</sup>

De acuerdo con un estudio realizado por Lauritano et al <sup>(14)</sup>, en 2019, se evaluaron los aspectos moleculares que pueden inducir el agrandamiento gingival inducido por amlodipino. Se analizó el perfil de expresión génica de 12 genes pertenecientes a la vía “Matriz Extracelular y Moléculas de Adhesión”. La mayoría de los genes significativos estaban regulados al alza. (CTNND2, COL4A1, ITGA2, ITGA7, MMP10, MMP11, MMP12, MMP26), excepto COL7A1, LAMB1, MMP8 y MMP16, que estaban regulados a la baja. Estas proteínas inducen preferentemente el depósito de matriz extracelular. Este estudio demostró que, en fibroblastos gingivales humanos que fueron cultivados in vitro, el amlodipino podría promover las actividades de genes pertenecientes a la “matriz de

fibroblastos y receptores”. Estos resultados parecen indicar que el amlodipino tiene un efecto sobre la modulación de la respuesta de fibrosis en fibroblastos gingivales, regulando al alza las proteasas de la matriz extracelular y favoreciendo el depósito de tejido fibrótico. <sup>(14)</sup>

### *3.5.1 Fibroblastos gingivales y captación de folato celular*

Los fármacos inductores actúan como desencadenantes de la activación y proliferación de fibroblastos gingivales, provocando un aumento de la producción de GAG (glicosaminoglicanos) en el tejido conjuntivo. Estos fármacos disminuyen la captación celular de folato por fibroblastos genéticamente predispuestos. El folato intracelular reducido se traduce en una disminución en la síntesis o activación de las MMP (metaloproteinasas de matriz), que son necesarias para convertir la colagenasa inactiva en colagenasa activa, lo que permite que se acumule un exceso de tejido conectivo. Brown et al. (1991) postularon que la placa bacteriana contribuye a la inflamación gingival, lo que completa el círculo vicioso. <sup>(10)</sup>

### *3.5.2 Metaloproteinasas de la matriz*

Son más de 20 enzimas que provocan la degradación del tejido conjuntivo y la remodelación tisular. Estos incluyen colagenasas, gelatinasas y estromelisin. La inhibición de la activación de estos puede resultar en la acumulación de matriz extracelular y colágeno y causar agrandamiento gingival inducido por fármacos (AGIF). <sup>(10)</sup>

### *3.5.3 Citoquinas Inflamatorias*

El tejido gingival inflamado exhibe niveles más altos de interleucina-1 beta (IL-1beta), una citocina proinflamatoria. Asimismo, la IL-6 provoca la proliferación fibroblástica y aumenta la producción de colágeno y la síntesis de GAG. <sup>(10)</sup>

#### *3.5.4 Mecanismos de fármacos de flujo de iones Na<sup>+</sup>/ Ca<sup>2+</sup>*

Fuji y Kobayashi (1990) informaron la inhibición de la absorción de Ca<sup>2+</sup> dentro de los fibroblastos gingivales por fenitoína y varios bloqueadores de los canales de calcio. Thomas y Petrou (2013) informaron una reducción en la disponibilidad del canal de Na<sup>+</sup> y, por lo tanto, una disminución en la amplitud del potencial de acción. Esto provoca una entrada reducida de Ca<sup>2+</sup> y una disminución en los canales de K<sup>+</sup> activados por Ca<sup>2+</sup>. Los tres tipos de fármacos inductores de agrandamiento gingival inducido por fármacos actúan sobre el flujo de Ca<sup>2+</sup> de manera similar. <sup>(10)</sup>

#### *3.5.5 Acumulación de placa*

El fármaco concentrado en el líquido gingival crevicular o en la placa bacteriana ejerce un efecto tóxico directo sobre el tejido gingival. La placa dental induce la inflamación, lo que provoca un crecimiento excesivo de las encías. La inflamación provoca la regulación positiva del factor de crecimiento transformante-beta 1 (TGF-beta 1). Por lo tanto, se necesita el control de la placa dental en el tratamiento y prevención de agrandamiento gingival inducido por fármacos a lo largo del tiempo. <sup>(10)</sup>

### **3.6 CLASIFICACIÓN PARA EL AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FÁRMACOS**

En 2017, Murakami et al, mencionaron que es importante clasificar por etapas los agrandamientos gingivales influidos por fármacos, ya que, se requiere definir la extensión y la gravedad del agrandamiento. Aunque existen numerosos enfoques para evaluar el tamaño de la encía, la selección de un método que sea fácil de usar, no invasivo y apropiado para la evaluación clínica en el consultorio fue una consideración importante. <sup>(15)</sup>

La extensión de los agrandamientos gingivales se definió como:

- **Localizada:** se limitó a la encía en relación con un solo diente o grupo de dientes
- **Generalizada:** involucra la encía en toda la boca

Para ser considerado un agrandamiento gingival resultante de medicamentos, el tamaño de la unidad gingival debe ser mayor de lo que normalmente se esperaría de una reacción inflamatoria pura en los tejidos gingivales. <sup>(15)</sup>

Clasificaron el tamaño del agrandamiento gingival en:

- **Leve:** implica el agrandamiento de la papila gingival
- **Moderado:** involucra el agrandamiento de la papila gingival y la encía marginal
- **Severo:** involucra el agrandamiento de la papila gingival, el margen gingival y la encía adherida <sup>(15)</sup>

### **3.7 TRATAMIENTO PARA EL AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FÁRMACOS**

El tratamiento inicialmente dependerá de la condición sistémica del paciente y la necesidad de su medicamento. Es imperativo que la primera acción a realizar sea la **interconsulta médica** para evitar -cuando sea posible- el empleo de los medicamentos que la originan o reemplazarlos por alternativas que presenten una eficacia similar. <sup>(16)</sup> Sin embargo si esto no es posible se deberá trabajar entendiendo que el factor etiológico estará presente y el paciente deberá estar informado.

El agrandamiento gingival inducido por fármacos es una condición que requiere un tratamiento combinado. Una vez realizada la interconsulta médica será muy importante hacer consciente al paciente y mantener los controles del biofilm bacteriano frecuentes; el objetivo principal será **mantener un control personal de placa** igual o menor a 20% con ayuda de una correcta técnica de cepillado y aditamentos de higiene oral, eliminación de cálculo y profilaxis,

reduciendo la inflamación del tejido o en caso que el paciente tenga alguna otra condición o enfermedad periodontal será necesario iniciar o complementar las fases del tratamiento periodontal (fase I, fase II y fase III).

El **tratamiento quirúrgico** indicado, es la gingivectomía, que fue definida en 1946, por Goldman <sup>(17)</sup>, “como la extirpación quirúrgica de la encía hasta el fondo de la bolsa”, o en otros casos pseudobolsas.

Es un procedimiento resectivo cuyo objetivo principal es eliminar el exceso de tejido blando y devolver la arquitectura natural de la encía. El procedimiento quirúrgico deberá realizarse siempre y cuando la condición sistémica lo permita y el médico tratante lo autorice. Si la etapa de la enfermedad por la cual el paciente toma el fármaco no es la más estable para realizar una cirugía aun siendo poco invasiva se deberá esperar la autorización y mantener al paciente con higiene bucal estricta.

El mantenimiento del paciente tanto en lo sistémico como en lo periodontal, y el entendimiento del control de la higiene bucal serán obligados y necesarios, ya que contribuyen a prevenir o minimizar el efecto del biofilm bacteriano y en el caso de la no sustitución del medicamento la recurrencia de la condición (que pueden recaer a los 3-6 meses o incluso al año postquirúrgico).

## 4. CAPÍTULO III

### BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Los bloqueadores de los canales de calcio son fármacos desarrollados para el tratamiento de padecimientos cardiovasculares como la hipertensión, la angina de pecho, los espasmos de la arteria coronaria y las arritmias cardíacas.<sup>(7)</sup>

Los bloqueadores de los canales de calcio son la clase de fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión y enfermedades relacionadas.<sup>(18)</sup>

#### 4.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los bloqueadores de los canales de calcio o antagonistas del calcio se unen a los canales de calcio de tipo L ubicados en el músculo liso vascular, miocitos cardíacos y tejido del nódulo cardíaco (nódulos sinoauriculares y auriculoventriculares) reduciendo la entrada de calcio en las células musculares, lo que conduce a la relajación del músculo liso y del tejido muscular cardíaco. En el tejido del nódulo cardíaco, los canales de calcio tipo L regulan corrientes de marcapasos y fase 0 de los potenciales de acción. Por lo tanto, los bloqueadores de los canales de calcio causan vasodilatación, disminuyen el inotropismo miocárdico, la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción dentro del corazón (efecto dromotrópico negativo), particularmente en el nódulo auriculoventricular.<sup>(18)</sup>

Los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje en células excitables, como los miocitos cardíacos, las células del músculo liso y las neuronas, desempeñan funciones importantes en los acoplamientos excitación-contracción, excitación-transmisión o excitación-transcripción. Los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  activados por alto voltaje se clasifican farmacológicamente en al menos cinco subclases diferentes (tipo L, N, P, Q y R), cuyas características están determinadas por la subunidad  $\alpha 1$  formadora de poros. Las

subunidades  $\alpha 1S$  (CaV1.1),  $\alpha 1C$  (CaV1.2),  $\alpha 1D$  (CaV1.3) y  $\alpha 1F$  (CaV1.4) expresadas en diferentes tejidos forman los canales de  $Ca^{2+}$  de tipo de larga duración (L). Estas subunidades  $\alpha$  se unen a dihidropiridinas y no dihidropiridinas, incluidas las fenilalquilaminas y las benzodiazepinas con alta afinidad. Otras subunidades como  $\alpha 1B$  (CaV2.2),  $\alpha 1A$  (CaV2.1) y  $\alpha 1E$  (CaV2.3) forman canales de  $Ca^{2+}$  tipo N, P/Q y R, respectivamente, que muestran baja afinidad por estos fármacos. <sup>(3)</sup>

Recientemente se han desarrollado nuevos antagonistas de los canales de  $Ca^{2+}$ , especialmente en los compuestos dihidropiridinas que tienen una selectividad vascular considerablemente más alta, un inicio más lento y una duración más prolongada de la acción hipotensora que su compuesto prototipo nifedipino. Esos bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos más lipófilos pueden llegar a su receptor, el canal de  $Ca^{2+}$  tipo L, a través de una vía de membrana con un proceso de dos pasos: primero, estos fármacos se unen y acumulan en la bicapa lipídica de la membrana, y luego se difunden dentro de la membrana hacia su receptor sitio. A partir de ahora, hay cuatro generaciones de dihidropiridinas clínicamente disponibles. <sup>(3)</sup> (Tabla 4).

**Tabla 4.** Descripción de las cuatro generaciones de dihidropiridinas. <sup>(3)</sup>

Generación	Fármacos	Características
Primera	Nifedipino Nicardipino	Han demostrado su eficacia contra la hipertensión. Sin embargo, debido a su inicio rápido y su vida media corta, es más probable que estos fármacos se relacionen con efectos adversos, principalmente la activación del barorreflejo, y su uso clínico ha sido significativamente limitado.
Segunda	Nifedipino de liberación lenta Preparados de	Permiten un mejor control del efecto terapéutico y una activación barorrefleja reducida.



	acción corta (Benidipino)	
Tercera	Amlodipino Barnidipino	Presentan mayor lipofilia con farmacocinética estable y acciones a largo plazo, son menos cardio selectivas y, en consecuencia, bien toleradas en pacientes con insuficiencia cardíaca y beneficioso para las personas con enfermedades renales crónicas.
Cuarta	Clinidipino Lercanidipino	Son altamente lipofílicos y ahora están disponibles para proporcionar un grado real de comodidad terapéutica en términos de actividad estable, efectos adversos reducidos y un amplio espectro terapéutico, especialmente en isquemia miocárdica y potencialmente en la insuficiencia cardíaca congestiva.

## 4.2 CLASIFICACIÓN

Hay tres clases químicas de bloqueadores de los canales de calcio. Difieren no sólo en su estructura química básica, sino también en su selectividad relativa hacia los canales de calcio de tipo L cardíacos frente a los vasculares. La clase de bloqueadores de los canales de calcio más selectiva del músculo liso son las dihidropiridinas. Debido a su alta selectividad vascular, estos fármacos se utilizan principalmente para reducir la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, y por lo tanto se utilizan para tratar la hipertensión. Las formulaciones de liberación prolongada o los compuestos de acción prolongada se utilizan para tratar la angina y son particularmente efectivos para la angina vasoespástica; sin embargo, su potente vasodilatador sistémico y presión los efectos reductores pueden conducir a una estimulación cardíaca refleja (taquicardia y aumento de la inotropía), lo que puede contrarrestar los efectos beneficiosos de la reducción de la poscarga sobre la demanda miocárdica de oxígeno. <sup>(18)</sup>

Las dihidropiridinas incluyen los siguientes fármacos específicos:

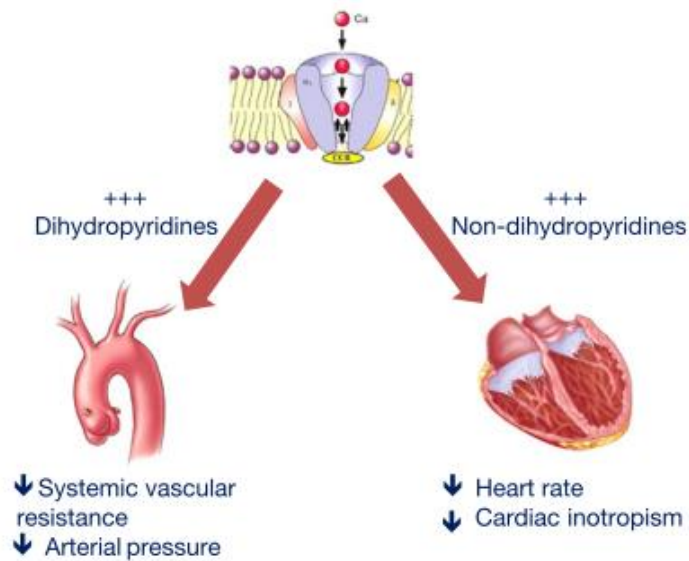
- Amlodipino
- Felodipino
- Isradipino
- Nicardipino
- Nifedipino
- Nimodipino
- Nitrendipino
- Lercanidipino
- Barnidipino
- Lacidipino

Las no dihidropiridinas, de las cuales solo dos se usan clínicamente en la actualidad, comprenden las otras dos clases de bloqueadores de los canales de calcio. Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (incluidos verapamilo y diltiazem) muestran efectos cardiodepresores predominantes y menos propiedades vasodilatadoras. <sup>(18)</sup>

El verapamilo (clase de las fenilalquilaminas) es relativamente selectivo para el miocardio y es menos eficaz como fármaco vasodilatador sistémico. <sup>(18)</sup>

Este medicamento tiene un papel muy importante en el tratamiento de la angina (al reducir la demanda de oxígeno del miocardio y revertir el vasoespasmo coronario) y las arritmias. <sup>(18)</sup>

El diltiazem (clase de las benzotiazepinas) es intermedio entre el verapamilo y las dihidropiridinas en su selectividad por canales de calcio. Al tener acciones tanto depresoras cardiacas como vasodilatadoras, el diltiazem es capaz de reducir la presión arterial sin produciendo el mismo grado de estimulación cardiaca refleja causada por las dihidropiridinas. <sup>(18)</sup> (*Figura 6*).



**Figura 6.** Principales mecanismos de acción de los bloqueadores de los canales de calcio. <sup>(18)</sup>

Los bloqueadores de los canales de calcio son la clase de fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión y enfermedades relacionadas. Se han convertido en uno de los agentes iniciales más importantes para la monoterapia antihipertensiva. Además, dado que se ha demostrado que no aumentan el riesgo de eventos coronarios y accidentes cerebrovasculares, los bloqueadores de los canales de calcio parecen ser una opción favorable para la monoterapia, así como para la combinación con otras clases de agentes en el tratamiento de la hipertensión y pueden proporcionar beneficios específicos más allá de la reducción de la presión arterial. <sup>(3)</sup>

### 4.3 APLICACIONES CLÍNICAS

La aplicación clínica de los bloqueadores de los canales de calcio depende de sus siguientes características:

- (1) efectos antihipertensivos y vasodilatadores;
- (2) la duración de sus efectos;
- (3) sus perfiles de efectos protectores de órganos diana;
- (4) la incidencia de efectos adversos. <sup>(3)</sup>

Amlodipino posee propiedades farmacológicas únicas que lo distinguen de otros agentes de esta clase, como una vida media más prolongada, un alto volumen de distribución y una eliminación gradual.<sup>(19)</sup>

Como ya se mencionó, al ser fármacos con efectos antihipertensivos, es conveniente que tengamos conocimiento acerca de cuáles son los principales medicamentos que se prescriben para pacientes con hipertensión arterial, puesto que, es una de las enfermedades más frecuentes que refieren los pacientes cuando llegan a consulta.

#### 4.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Es importante saber que la hipertensión arterial es una de las condiciones más comunes que presentan las personas adultas a nivel mundial. Se detecta cuando la presión arterial sobrepasa los rangos normales, es decir, una presión sistólica de 140 mmHg o más y una presión diastólica de 90 mmHg o más. (Tabla 5)

**Tabla 5.** Categorías de presión arterial reconocidas por la AHA.<sup>(20)</sup>

CATEGORÍA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	SISTÓLICA mmHg (número superior)	Y/O	DIASTÓLICA mmHg (número inferior)
NORMAL	MENOS DE 120	Y	MENOS DE 80
ELEVADA	120-129	Y	MENOS DE 80
PRESIÓN ARTERIAL ALTA (HIPERTENSIÓN) ETAPA 1	130-139	O	80-89
PRESIÓN ARTERIAL ALTA (HIPERTENSIÓN) ETAPA 2	140 O MÁS	O	90 O MÁS
CRISIS HIPERTENSIVA (CONSULTAR UN MÉDICO INMEDIATAMENTE)	MÁS DE 180	Y/O	MÁS DE 120

La hipertensión es una enfermedad que es llamada “asesino silencioso”, porque en etapas tempranas suele no presentar síntomas, los pacientes acuden a atención médica ya que hay algún daño vascular. Si esta condición no se diagnostica a tiempo y no se tiene un tratamiento adecuado puede tener consecuencias graves como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y muerte. <sup>(2, 20)</sup>

Es una enfermedad de etiología múltiple que puede ser causada por: consumo de tabaco, alta ingesta de sodio y alcohol, sedentarismo, condición genética y tiene factores metabólicos como obesidad, diabetes y dislipidemias y factores ambientales que se combinan para provocar efectos en el sistema cardiovascular y en la estructura renal. <sup>(2)</sup>

A nivel mundial, la hipertensión es una de las enfermedades con mayor prevalencia, afectando entre el 30 y el 45% de la población adulta. De acuerdo a datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) <sup>(2)</sup> de 2020, indican que 24.9 por ciento de los hombres y 26.1 por ciento de las mujeres padece esta enfermedad, que cada año ocasiona cerca de 50 mil fallecimientos.

En México, existe la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipertensión Arterial en el Adulto Mayor <sup>(21)</sup>, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que hace mención a las ventajas y efectos adversos que pueden ser producidos por el uso de bloqueadores de canales de calcio.

El uso de bloqueadores de los canales de calcio para el control de la tensión arterial poseen las siguientes ventajas: <sup>(21)</sup>

- Han demostrado efectividad para prevenir eventos vasculares cerebrales.

- Son fármacos de primera línea en hipertensión sistólica aislada que reducen la mortalidad global
- Son los medicamentos que menos tasa de abandono tienen.
- Se asocian a menor presentación de cuadro de angina y menos procedimientos de revascularización coronaria.
- Son fármacos recomendados de primera línea de tratamiento en guías internacionales en pacientes mayores de 60 años. <sup>(21)</sup>

Se deben de tener en cuenta los siguientes efectos adversos con el uso de bloqueadores de los canales de calcio cuando se prescriban en adultos mayores:

- Evitar indicarlos durante la noche, previo a acostarse ya que se asocian a reflujo gastroesofágico.
- Vigilar salud bucal debido a que provocan hipertrofia gingival acompañándose de enfermedad periodontal y pérdida de piezas dentales.
- Evitar indicarlos previo a la hora de dormir por la nicturia/poliuria que pueden provocar sobre todo si hay enfermedad prostática.
- Vigilar la presencia de edema o úlceras en presencia de insuficiencia venosa. <sup>(21)</sup>

#### **4.5 EFECTOS ADVERSOS DE LOS BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO**

Hay una variedad de medicamentos que se ha informado que afectan el tamaño de los tejidos gingivales. En la literatura, los medicamentos asociados principalmente con el agrandamiento del tejido gingival han incluido los fármacos antiepilépticos fenitoína y valproato de sodio, ciertos fármacos bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., nifedipino, verapamilo, diltiazem, amlodipino,

felodipino), fármacos inmunorreguladores (p. ej., ciclosporina), y anticonceptivos orales de dosis alta. Para condiciones gingivales influenciadas por fármacos, las bacterias de la placa junto con el fármaco son necesarias para producir una respuesta gingival. Sin embargo, no todos los individuos que toman estos medicamentos desarrollarán agrandamientos de los tejidos gingivales, lo que sugiere una susceptibilidad que requiere características específicas. Además, algunos sitios/pacientes con agrandamiento gingival influenciado por fármacos presentan poca o ninguna gingivitis clínicamente evidente en los sitios afectados. <sup>(15)</sup>

## 5. CAPÍTULO IV

### AMLODIPINO

La dihidropiridina amlodipino es la monoterapia más eficaz y prescrita con mayor frecuencia para la hipertensión en comparación con otras clases de bloqueadores de los canales de calcio. Amlodipino tiene un perfil farmacocinético único, es decir, una vida media ( $t_{1/2}$ ) más prolongada (36 h) que los agentes de segunda generación y una inducción más lenta de la acción vasodilatadora, mayores relaciones de efecto vascular/cardíaco sin retención significativa de líquidos. Además, el amlodipino puede actuar a nivel central para disminuir el flujo de salida simpático. <sup>(3)</sup>

El amlodipino se tolera bien y no parece causar algunos de los efectos indeseables que a menudo está asociado con otros agentes cardiovasculares (por ejemplo, cambios adversos en los patrones de lípidos séricos, alteraciones de la conducción, hipotensión postural). Los efectos adversos más comunes asociados con terapia con amlodipino - edema y enrojecimiento - están relacionados con la acción vasodilatadora del fármaco, y son generalmente leves a moderados en severidad. <sup>(22)</sup>

Por lo tanto, amlodipino parece proporcionar una alternativa útil a otros agentes actualmente disponibles para el tratamiento de la hipertensión esencial y la angina de pecho crónica estable, con ciertas propiedades farmacodinámicas y de tolerabilidad que deberían ser ventajosas en muchos pacientes. <sup>(22)</sup>

#### 5.1 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En comparación con otros bloqueadores de la entrada de calcio, el amlodipino tiene una vida media de eliminación relativamente larga de 35 a 45 horas, lo que permite la administración una vez al día. Menos del 10 % de una dosis de amlodipino administrada por vía oral se excreta sin cambios; El 60% de su dosis se recupera en la



orina y del 20 al 25% en las heces después de la administración oral o intravenosa. Esto último indica que el amlodipino y sus metabolitos se excretan en la bilis y/o a través de la pared intestinal. <sup>(22)</sup>

## 5.2 EFECTOS ADVERSOS

El amlodipino, al ser parte del grupo de las dihidropiridinas puede causar ciertos efectos adversos, como dolores de cabeza, sofocos y edema en los tobillos. El agrandamiento gingival también ha informado con dihidropiridinas. <sup>(23)</sup>

## 5.3 AGRANDAMIENTO GINGIVAL

La prevalencia de agrandamiento gingival inducido por amlodipino, es menor que la asociada con otros bloqueadores de los canales de calcio, se informó que era del 3,3 %. Se observa dentro de los 2 a 4 meses posteriores al inicio de la ingesta del fármaco a una dosis de 10 mg/día. <sup>(13)</sup>



**Figura 7.** Agrandamiento gingival inducido por amlodipino. *(Fuente directa)*

## 6. CAPÍTULO V

### INTERACCIÓN DE AMLODIPINO EN CAVIDAD ORAL

Como ya se mencionó en el Capítulo 1 "Agrandamiento gingival", es una condición donde los tejidos de la encía presentan una modificación en su anatomía, por lo que debe ser diagnosticado correctamente para dar un tratamiento efectivo. Es de suma importancia saber diferenciar una agrandamiento gingival de una enfermedad periodontal, pues ambas presentan cambios en su estructura, pero teniendo diferentes etiologías.

El término "enfermedad periodontal" abarca una amplia variedad de afecciones inflamatorias crónicas de la encía (o las encías, el tejido blando que rodea los dientes), el hueso y el ligamento (las fibras de colágeno del tejido conectivo que anclan un diente al hueso alveolar) que soportan los dientes. La enfermedad periodontal comienza con la gingivitis, la inflamación localizada de la encía iniciada por bacterias en la placa dental, que es una biopelícula microbiana que se forma en los dientes y la encía. <sup>(24)</sup>

La periodontitis ocurre cuando la gingivitis no tratada progresa hasta la pérdida de la encía, el hueso y el ligamento, lo que crea las "bolsas" periodontales profundas que son un sello distintivo de la enfermedad y que eventualmente pueden conducir a la pérdida de dientes. <sup>(24)</sup>



**Figura 8.** Salud y enfermedad periodontal. **a)** Tejidos periodontales sanos. **b)** Inflamación gingival temprana (gingivitis; flecha). **c)** Aspecto clínico de la periodontitis crónica, con pérdida de tejido y "bolsas" periodontales profundas que son un sello distintivo de la enfermedad (flecha). <sup>(24)</sup>

Sin embargo, existe una notable relación aún no descrita, en pacientes con agrandamiento gingival inducido por amlodipino que presentan enfermedad periodontal.

Seymour et al. en 1994, reportó que 3 pacientes que presentaron agrandamiento gingival inducido por amlodipino, también tuvieron problemas periodontales significativos en el momento de la presentación. (Tabla 6) Por lo tanto, es difícil establecer si las altas puntuaciones de placa observadas en estos pacientes son la causa o la consecuencia del agrandamiento gingival inducido por fármacos.<sup>(6)</sup>

**Tabla 6.** Tablas de variables periodontales de los pacientes.<sup>(6)</sup>

Paciente	Edad (años)	Sexo	Índice de placa (%)	Índice de sangrado (%)	% de sitios con profundidad al sondaje de >3 mm	Índice de hiperplasia (%)
1	66	F	100	11	17	46
2	59	F	86	59	77	60
3	35	M	46	14	29	53

Aún con ello, no hay una relación clara entre la presencia de biofilm bacteriano y la severidad del agrandamiento gingival en un paciente hipertenso con tratamiento de amlodipino.

De igual manera, es importante recalcar que los pacientes presentan agrandamiento gingival después de cierto tiempo y cierta dosis de amlodipino. Lafzi et al. informaron hipertrofia gingival en pacientes que recibieron 10 mg de amlodipino diariamente dentro de los dos meses posteriores al inicio del tratamiento.<sup>(10)</sup>

Los siguientes resultados fueron obtenidos de un artículo, donde se puede observar la dosis del medicamento y su duración. (Tabla 7).

**Tabla 7.** Traducción de tabla acerca de reportes de casos con agrandamiento gingival inducido por amlodipino entre 1994 y 2021. <sup>(4)</sup>

Autor	Año	Tipo de estudio	Edad	Sexo	Historial médico	Medicamento	Dosis	Duración
Seymour et al	1994	Serie de casos	66	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg/día	4 meses
Seymour et al	1994	Serie de casos	59	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg/día	6 meses
Seymour et al	1994	Serie de casos	35	Masculino	Hipertensión	Amlodipino	10 mg/día	8 meses
Routray et al	2003	Serie de casos	45	Masculino	Dato no disponible	Amlodipino	5 mg/día	6 meses
Routray	2003	Serie de casos	15	Masculino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg/día	4 meses
Sachdev	2003	Reporte de caso	42	Masculino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg/día	3 años
Yoon et al	2006	Reporte de caso	63	Masculino	Hipertensión e hipercolesterolemia	Amlodipino	No mencionado	6 años
Taib et al	2007	Reporte de casos	55	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg diarios	No mencionado
Triveni	2009	Reporte de caso	50	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg/día	4 años
Srivastava et al	2010	Serie de casos	47	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg una vez al día, diario	7 años
Srivastava et al	2010	Serie de casos	50	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg una vez al día, diario	5 meses
Srivastava et al	2010	Serie de casos	60	Femenino	No mencionado	Amlodipino	5 mg una vez al día, diario	10 años
Smitha	2011	Reporte de caso	60	Femenino	Diabetes mellitus tipo II, hipercolesterolemia e	Amlodipino	10 mg/día	3 años

					hipertensión			
Jose et al	2011	Reporte de caso	47	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	Dato no disponible	7 meses
Sharma y Sharma	2012	Reporte de caso	55	Femenino	Hipertensión desde hace 5 años	Amlodipino	5 mg/día	2 años
Joshi and Bansa	2013	Reporte de caso	45	Masculino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg diarios	1.5 años
Sam and Sebastian	2014	Reporte de caso	53	Masculino	Hipertensión	Amlodipino	20 mg/día	4 años
Tejnani et al	2014	Reporte de caso	48	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	10 mg/día	2 años
Vishnusdas et al	2014	Reporte de caso	54	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	10 mg/día	2 años
Mathur et al	2015	Reporte de caso	50	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	20 mg/día	5 años
Masi et al	2015	Reporte de caso	40	Masculino	Hipertensivo	Amlodipino	5 mg/día	3 meses
Walsh et al	2015	Reporte de caso	63	Masculino	Hipertensión e hiperlipidemia	Amlodipino	15 mg una vez diario	3 meses
Gittaboyina et al	2016	Reporte de caso	45	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	5 mg una vez, diario	No mencionado
Quenel et al	2018	Reporte de caso	56	Masculino	Una gammapatía monoclonal de significado incierto junto con hepatitis C, diabetes tipo II, insuficiencia renal e hipertensión (GMSI)	Amlodipino	10 mg/día	3 años
Gulati et al	2019	Reporte de caso	60	Femenino	Hipertensión	Amlodipino	20 mg/día	20 años
Quach y Ray Chaudhuri	2020	Reporte de caso	72	Femenino	Carcinoma de células escamosas (CCE) en el lado derecho de piso de	Amlodipino	Dato no disponible	Dato no disponible

					boca- T4 N0 M0 e hipertensión			
Yolcu et al	2020	Reporte de caso	57	Masculino	Hipertensión y diabetes mellitus tipo II	Amlodipino	10 mg/día	1 año
Morikawa et al	2021	Reporte de caso	66	Masculino	Periodontitis severa con diabetes tipo II e hipertensión- agrandamien to que cubre casi todos los dientes	Nifedipino  Amlodipino	40 mg/día  10 mg/día	5 años

Sin embargo, se supone que la gravedad de agrandamiento gingival inducido por amlodipino está relacionada con la concentración de amlodipino en los fluidos orales. La dosis media de amlodipino que causa agrandamiento gingival en la mayoría de los sujetos es de 5 mg/día. Por lo tanto, se puede sugerir que la dosis y la duración de amlodipino pueden tener un impacto en agrandamiento gingival inducido por amlodipino. Por lo general, las manifestaciones gingivales de agrandamiento gingival inducido por amlodipino aparecen dentro de los primeros tres meses de la administración del fármaco. <sup>(14)</sup>

De acuerdo a lo mencionado en los capítulos anteriores, es de suma importancia resaltar que un buen diagnóstico es lo que nos permitirá tener el tratamiento adecuado y ver mejoras en el estado bucal del paciente. Los siguientes puntos son fundamentales para poder establecer un diagnóstico y un plan de tratamiento acertado.

- El diagnóstico de agrandamiento gingival inducido por fármacos se realiza mediante un examen clínico y el historial médico del paciente. Esto nos ayudará a tener conocimiento

del estado de salud del paciente, si padece alguna enfermedad sistémica y si es así, indagar bajo qué tratamiento se encuentra y conocer las repercusiones del medicamento en la cavidad oral.

- Un examen periodontal con sus respectivos parámetros clínicos serán necesarios para evaluar la presencia de enfermedad periodontal u otras condiciones que cambien el estado de salud. Los datos clínicos más comunes a recabar son: profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica, sangrado o supuración al sondaje, movilidad dental y pérdida ósea radiográfica; así mismo otros datos pueden adicionarse en caso de ser necesario.
- Se requieren radiografías periapicales (serie radiográfica) y/u ortopantomografía antes de comenzar cualquier tratamiento para evaluar el estado periodontal de los dientes. Serán fundamentales para poder establecer un diagnóstico definitivo.
- El hemograma completo está indicado en pacientes con agrandamiento gingival si hay presencia de sangrado gingival profuso, incluso si es inducido por medicamentos, para descartar algún otro padecimiento sistémico (por ejemplo, anemia, leucemia).
- En caso de que el crecimiento del tejido sea inusual se debe realizar biopsia de tejido. El examen histopatológico de los crecimientos excesivos persistentes es obligatorio para evaluar que no haya un cambio sospechoso.

Es necesario enfatizar que estos auxiliares de diagnóstico son sumamente importantes para dar un diagnóstico correcto y así indicar la ruta clínica y el tratamiento adecuado para el paciente.

Cuando un paciente está bajo tratamiento de amlodipino y presenta las características clínicas mencionadas anteriormente, se puede obviar que se trata de un agrandamiento gingival inducido por el fármaco, sin embargo siempre será necesaria la evaluación completa para el diagnóstico definitivo

## **6.1 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES**

- Falso agrandamiento del tejido gingival: pseudo-agrandamiento de la encía, causado por un tejido óseo subyacente agrandado. La encía aquí no tiene anormalidad.
- Inflamación: el tejido gingival crónicamente inflamado es rojo o violáceo, liso y tiende a sangrar al tacto.
- Condiciones familiares o hereditarias: los ejemplos incluyen fibromatosis familiar, fibromatosis idiopática, gingivomatosis e hiperplasia gingival hereditaria. La encía es rosada, no dolorosa, involucra la encía adherida, el margen gingival y las papilas interdentes, y tiene una consistencia firme y coriácea.
- Estados fisiológicos: la pubertad y el embarazo se asocian con agrandamiento gingival.
- Escorbuto: la deficiencia de vitamina C puede producir encías sangrantes muy sensibles.
- Enfermedades sistémicas: leucemia, tuberculosis, sarcoidosis - su diagnóstico puede corroborarse hematológicamente. <sup>(10)</sup>

### *6.1.1 Condiciones similares al agrandamiento gingival*

- Épulis fibroso/fibroma periférico
- Angiogramuloma/Granuloma piógeno
- Quistes gingivales
- Neoplasias: Pueden ser benignas o malignas. <sup>(10)</sup>



Siempre será necesario conocer posibles diagnósticos diferenciales, ya que las diferencias clínicas entre ellos nos conducen al diagnóstico correcto evitando errar el plan de tratamiento.

## 7. REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

Los casos clínicos que se presentarán a continuación son 3 pacientes que presentan:

- Enfermedad periodontal en distintos grados y estadíos.
- Hipertensión arterial controlada con amlodipino con diferente tiempo de medicación.
- Agrandamiento gingival con distinta extensión y gravedad.

Cada caso clínico se presenta con fotografías intraorales, radiografías (periapicales, ortopantomografía) y periodontograma.

### 7.1 Caso 1.

Paciente femenino de 58 años de edad.

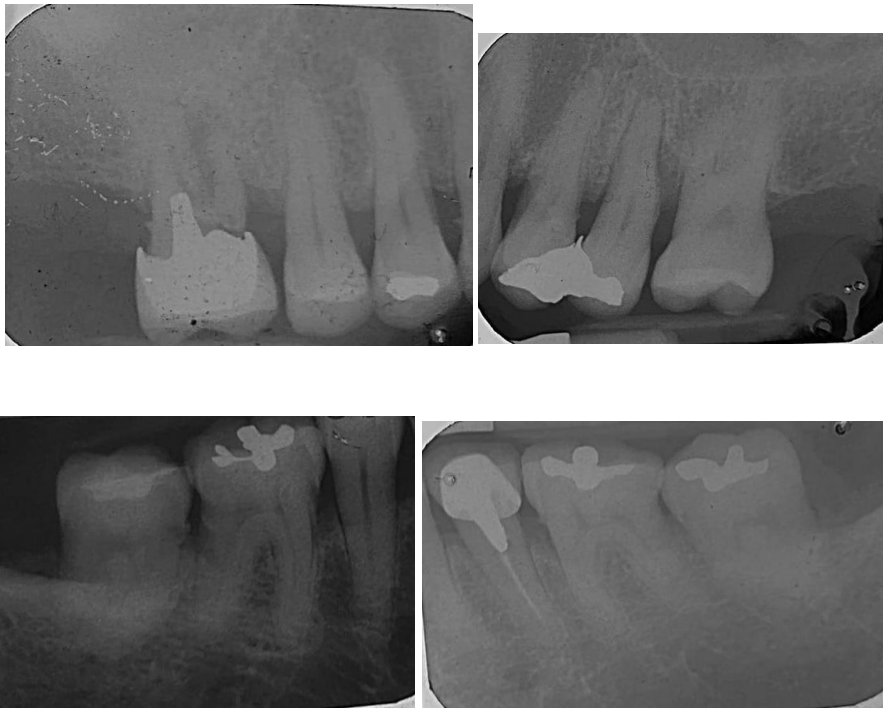
Diagnóstico sistémico: Hipertensión arterial bajo tratamiento de amlodipino de 5 mg, una cada 24 horas desde hace 5 años.

Diagnóstico periodontal: Periodontitis Estadio III Grado B

#### 7.1.1 FOTOGRAFÍAS INTRAORALES

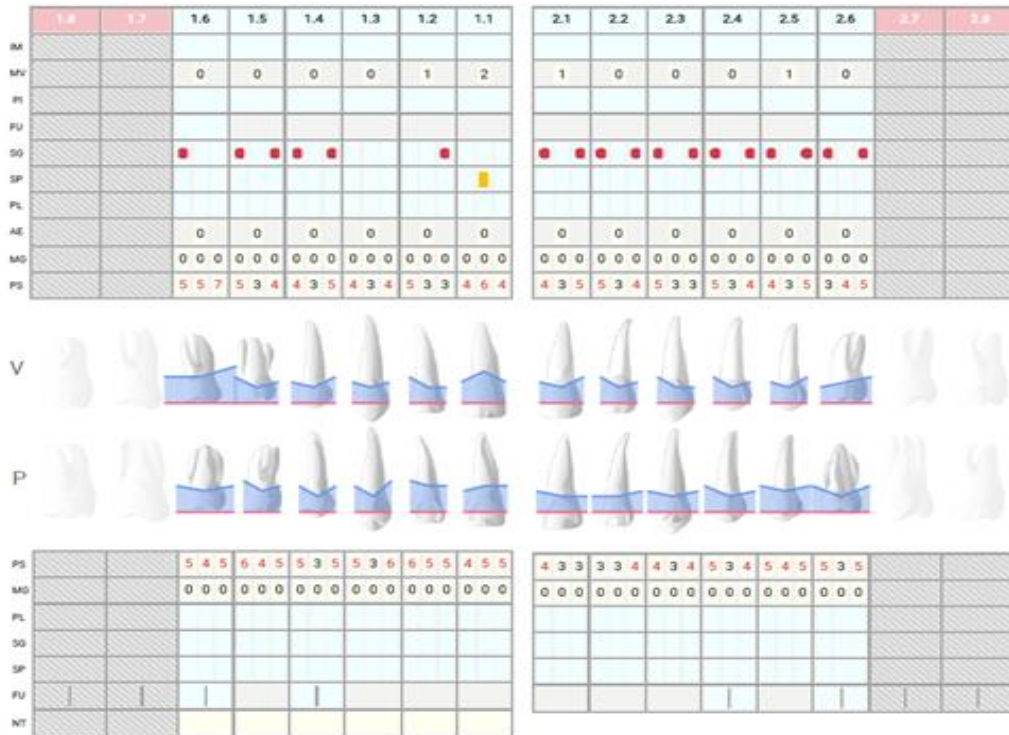


**7.1.2 RADIOGRAFÍAS PERIAPICALES**  
Radiografías tomadas en 2019

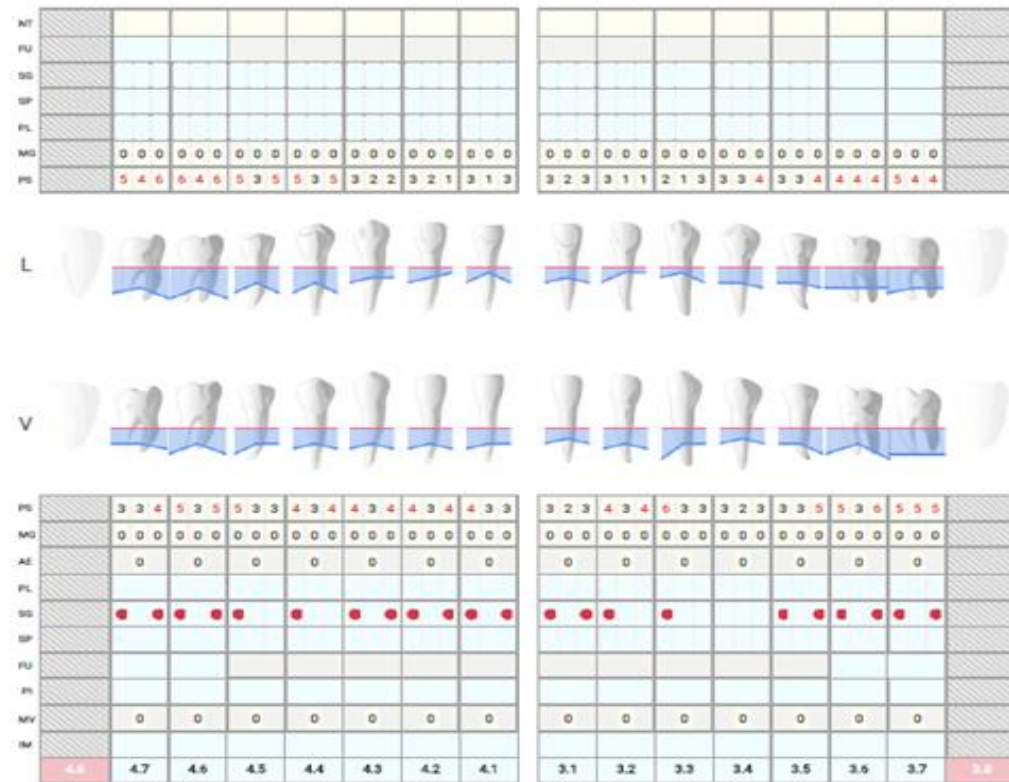


# 7.1.3 PERIODONTOGRAMAS 2019

SUPERIOR



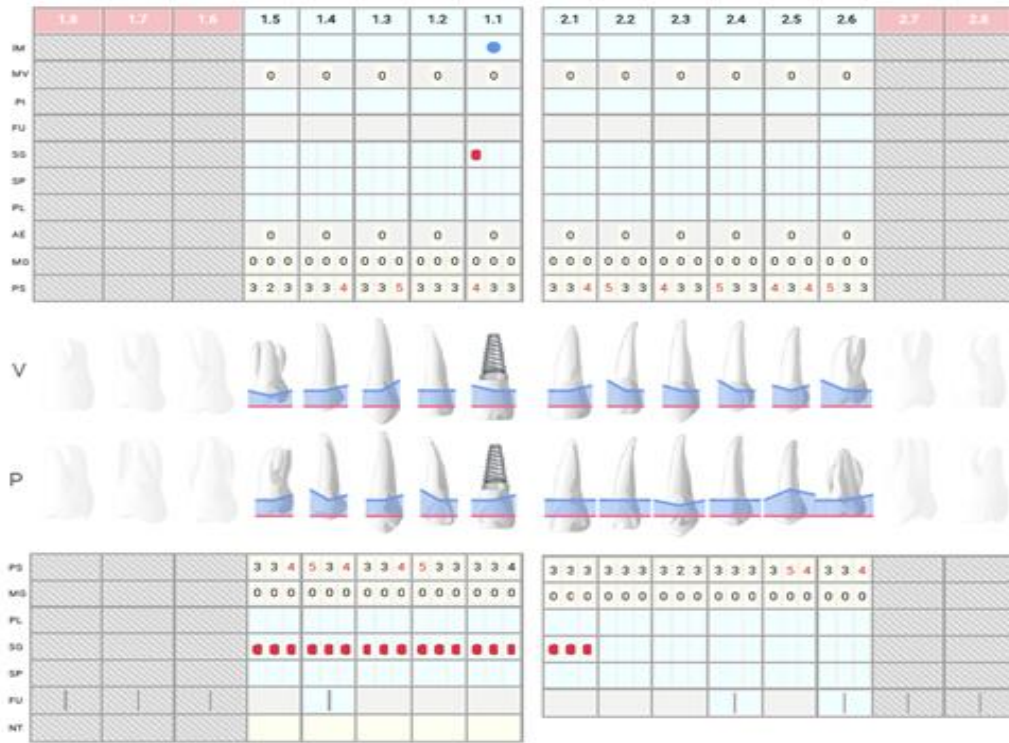
INFERIOR



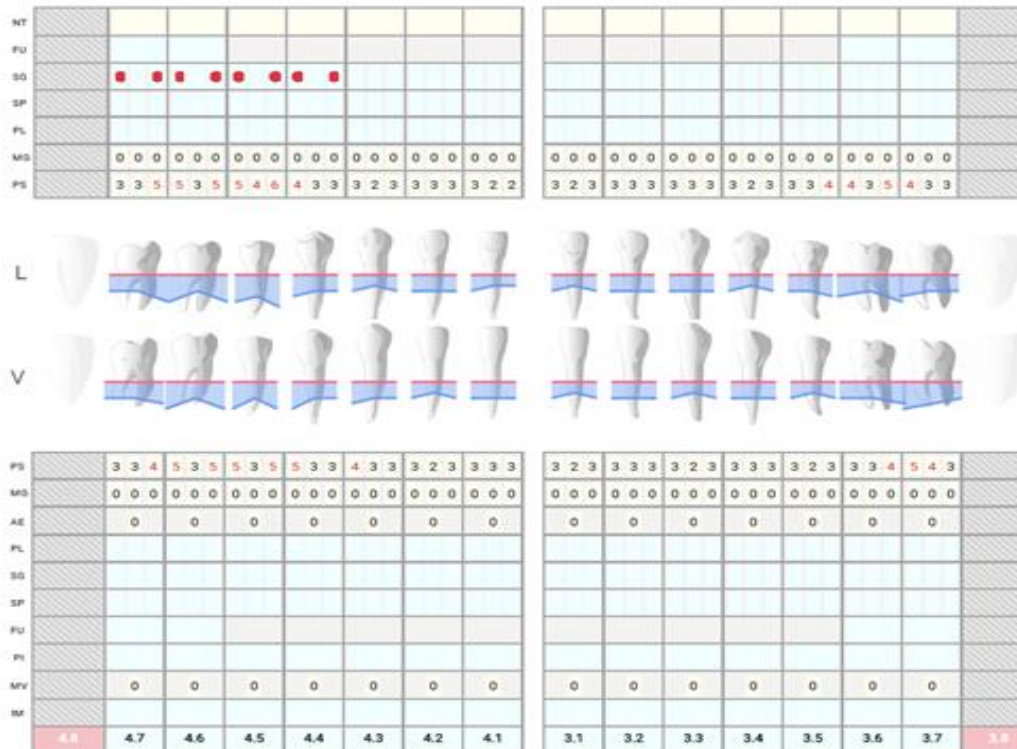
Periodontograma de mantenimiento a 4 años de su tratamiento periodontal.

2023

SUPERIOR



INFERIOR





## 7.2 Caso 2.

Paciente femenino de 46 años de edad.  
Diagnóstico sistémico: Hipertensión arterial bajo tratamiento de amlodipino de 5 mg, una cada 24 horas.  
Diagnóstico periodontal: Periodontitis Estadio III Grado B

### 7.2.1 FOTOGRAFÍAS INTRAORALES

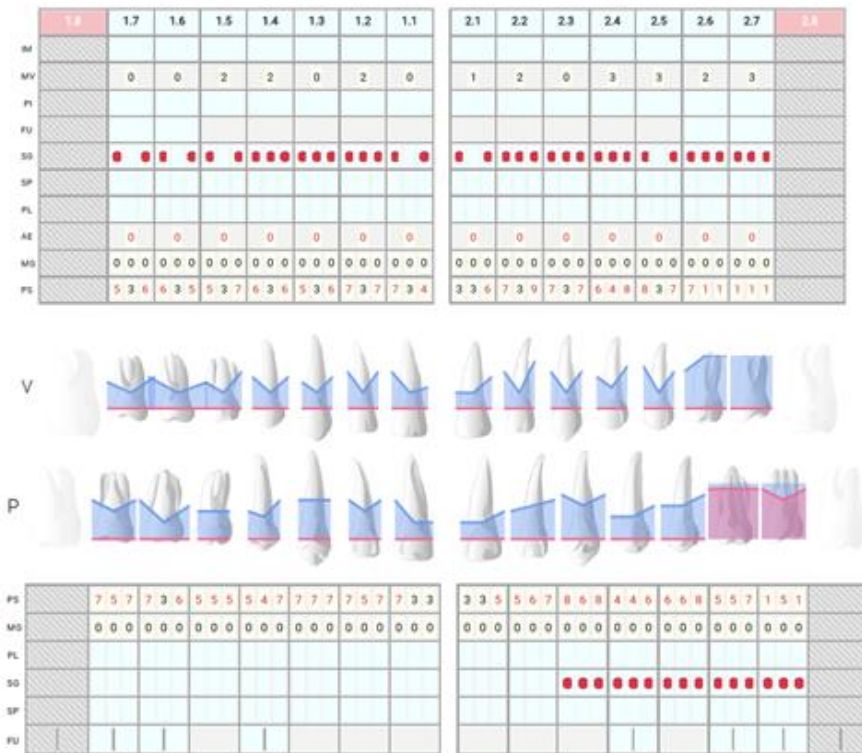


## 7.2.2 ORTOPANTOMOGRAFÍA

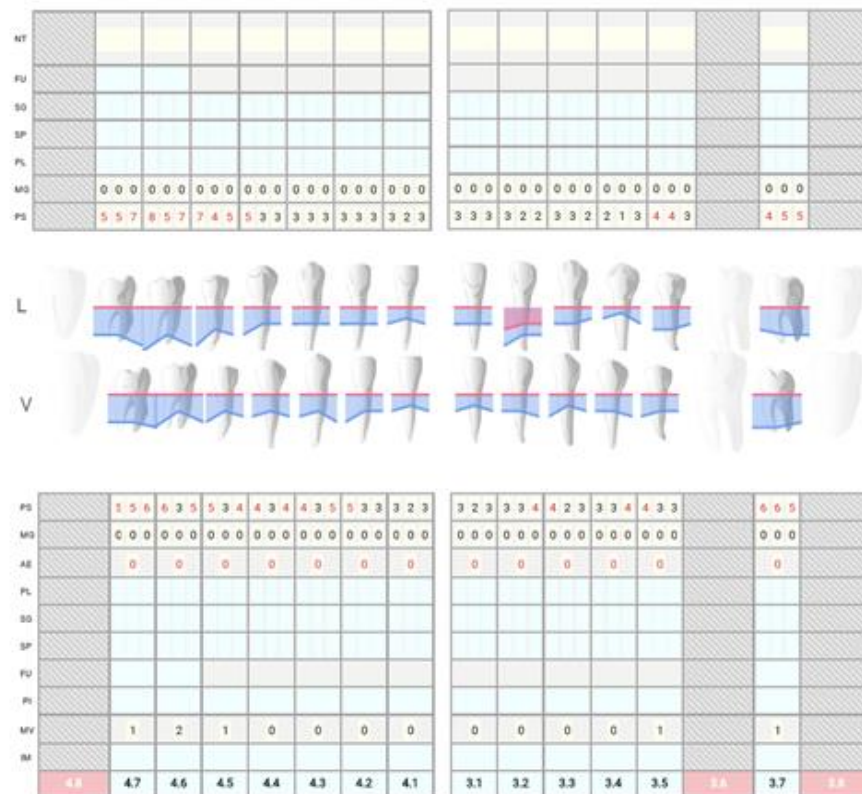


## 7.2.3 PERIODONTOGRAMA

SUPERIOR



INFERIOR





### 7.3 Caso 3.

Paciente masculino de 71 años de edad.

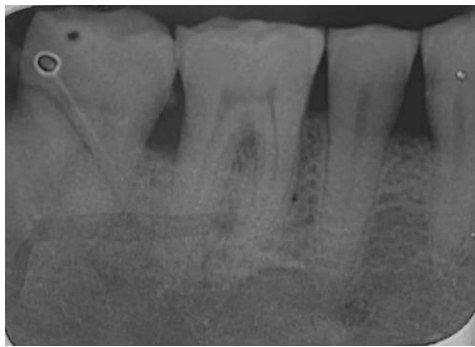
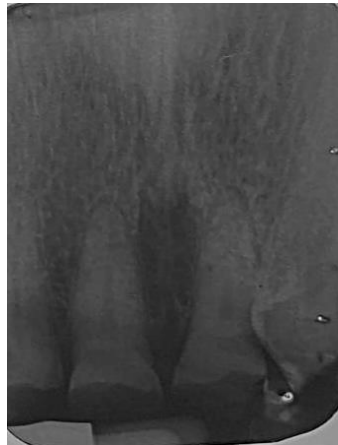
Diagnóstico sistémico: Hipertensión arterial con tratamiento de amlodipino de 10 mg, una cada 24 horas. Diabético.

Diagnóstico periodontal: Periodontitis Estadio III Grado C

#### 7.3.1 FOTOGRAFÍAS INTRAORLES



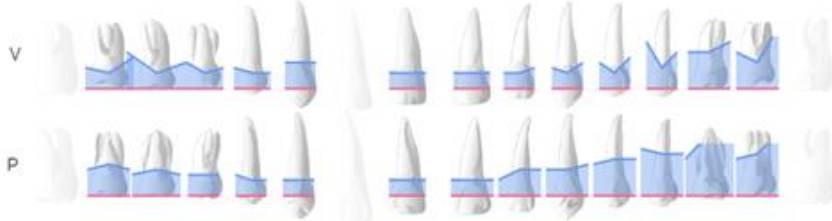
### 7.3.2 RADIOGRAFÍAS PERIAPICALES



### 7.3.3 PERIODONTOGRAMA

SUPERIOR

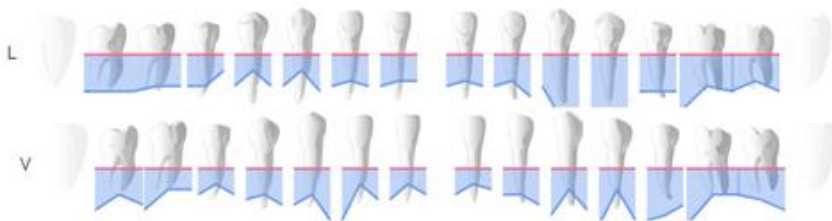
	1.9	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
IM																
MV		0	0	0	0	0		0		0	0	0	1	1	2	2
PI																
FU																
SO																
SP																
PL																
AE		0	0	0	0	0		0		0	0	0	0	0	0	0
MO		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0		0 0 0		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
PS		4 2 6	7 2 5	5 3 4	4 3 3	5 5 5		3 3 3		3 3 3	3 3 4	4 3 5	5 3 6	9 4 7	7 7 9	7 5 1



PS		5 6 5	4 5 4	4 4 4	4 3 3	3 3 3		3 3 3		3 3 3	3 5 5	5 5 6	6 7 7	9 8 8	7 1 1	7 8 1
MO		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0		0 0 0		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
PL																
SO																
SP																
FU																
NT																

INFERIOR

NT																
FU																
SO																
SP																
PL																
MO		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0		0 0 0		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
PS		7 7 7	7 6 6	6 6 3	6 3 6	6 3 7		6 5 6		6 5 6	6 5 8	6 1 1	1 1 1	7 7 7	1 6 7	7 5 7



PS		8 5 7	8 4 4	5 3 5	6 5 7	7 5 1		1 3 6	6 3 5		5 3 4	5 5 7	9 4 8	1 4 1	1 9 7	1 5 5	5 6 8		
MO		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0		0 0 0	0 0 0		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0		
AE		0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0		
PL																			
SO																			
SP																			
FU																			
PI																			
MV		0	0	0	0	0		0		0	0	3	3	2	2	1			
IM																			
		4.8	4.7	4.6	4.5	4.4		4.3	4.2	4.1		3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8

## 8. DISCUSIÓN

El agrandamiento gingival inducido por amlodipino, hasta el momento tiene una etiología desconocida, sin embargo, ha sido reportado durante los últimos 26 años.

Durante el desarrollo de este trabajo, fue notorio que hay poca información actualizada acerca del mecanismo del agrandamiento gingival inducido por amlodipino.

Aunque, es importante recalcar que hay varias teorías relacionadas a este tema; a partir de que Nyska et al, en 1994, mencionaron por primera vez que los bloqueadores de los canales de calcio estaban asociados a agrandamiento gingival, se ha tratado de conocer cuál es la causa que provoca esta reacción por parte de los fármacos, es así que Seymour et al, en 1996 proponen una teoría de la predisposición genética, ya que, puede ser la explicación a por qué solo algunos pacientes presentan este agrandamiento. Después de 17 años, en 2019, Lauritano et al, desarrollaron un estudio en donde se evaluaron los aspectos moleculares que pueden inducir el agrandamiento gingival inducido por amlodipino, los resultados parecen indicar que el amlodipino tiene un efecto sobre la modulación de la respuesta de fibrosis en fibroblastos gingivales.

También es importante mencionar que casi siempre este efecto está relacionado con la presencia de biofilm bacteriano y enfermedad periodontal, adicional a la toma de amlodipino.

Sin embargo, hasta la realización de este trabajo no se conoce el mecanismo exacto por el cual se desarrolla el agrandamiento gingival inducido por amlodipino y por qué solo lo presenta cierto porcentaje de la población que se encuentra bajo este tratamiento.

Es por ello que con este proyecto se sugiere que a futuro se puedan realizar trabajos experimentales que puedan desarrollar este tema, y así, aclarar la interacción del amlodipino en el tejido gingival.

## 9. CONCLUSIONES

Es fundamental resaltar la importancia de realizar una historia clínica completa, ya que, al ser el agrandamiento gingival una condición de etiología múltiple, el historial médico puede ser una de gran ayuda para poder dar un diagnóstico acertado y por ende, un tratamiento correcto.

También es conveniente mencionar que debe existir comunicación entre el médico y el odontólogo a cargo, ya que en conjunto, pueden interactuar para el mejor manejo del paciente y considerar indicaciones previas antes de iniciar tanto la terapia médica como odontológica. En la responsabilidad del médico debería estar el informar al paciente los efectos adversos que podrían presentarse al estar bajo tratamiento de amlodipino, al igual que del odontólogo el mandar una interconsulta para el cambio del fármaco sólo cuando sea posible, pues es el tratamiento que más cambios ha demostrado; destacando con todo esto la importancia de la interconsulta en el ámbito médico.

Es crucial que como odontólogos estemos informados de los diferentes fármacos que nuestros pacientes consuman, y los efectos secundarios o condiciones pueden resultar de los mismos, para el mejor manejo del paciente.

## 10. REFERENCIAS

1. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE), Secretaría de Salud. Veinte principales causas de enfermedad Nacional, por grupos de edad [Internet]. 2021. [Consultado el 18 de octubre de 2022]; Disponible en: [https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2021/morbilidad/grupo/veinte\\_principales\\_causas\\_enfermedad\\_nacional\\_grupo\\_edad.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2021/morbilidad/grupo/veinte_principales_causas_enfermedad_nacional_grupo_edad.pdf)
2. Secretaría de Salud. En México, más de 30 millones de personas padecen hipertensión arterial: Secretaría de Salud [Internet] 2021. [Consultado el 18 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-30-millones-de-personas-padecen-hipertension-arterial-secretaria-de-salud>
3. Wang AL, Iadecola C, Wang G. New generations of dihydropyridines for treatment of hypertension. J Geriatr Cardiol. [Internet]. 2017. [Consultado el 18 octubre de 2022]; 14(1):67-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329735/#:~:text=New%20generation%20DHP%20CCB%20barnidipine,patients%20with%20chronic%20kidney%20diseases>
4. Damdoun M, Varma SR, Nambiar M, Venugopal A. Calcium Channel Blockers Induced Gingival Overgrowth: A Comprehensive Review from a Dental Perspective. J Int Soc Prev Community Dent. [Internet]. 2022 [Consultado el 20 de octubre de 2022];12(3):309-322. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9369783/>
5. Ramon Y, Behar S, Kishon Y, Engelberg IS. Gingival hyperplasia caused by nifedipine--a preliminary report. Int J Cardiol. [Internet]. 1984 [Consultado el 18 de octubre de 2022]; 5(2):195-206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6607894/>
6. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, Monkman S, Idle JR. Amlodipine-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol. [Internet] 1994 [Consultado el 10 de octubre];21(4):281-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8195445/>
7. Newman, M. et al. Agrandamiento gingival. En: Vásquez O, coordinador. Santa Cruz G, editor. Periodontología Clínica de Carranza. Onceava edición. New York, New York, USA: AMOLCA; 2014. p. 12-52. 124-139.
8. Vargas, A. et al. Tejidos periodontales en salud. En: Vargas A, Yañez B, Monteagudo C, coordinadores. Periodontología e Implantología. Primera edición. México. Panamericana; 2016. p. 3-26. CAP 1; CAP2
9. Holmstrup P, Plemmons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. J. Clin. Periodontol. [Internet]. 2018.



- [Consultado el 22 de noviembre de 2022]; 45(Suppl 20):S28–S43. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jcpe.12938>
10. Tungare S, Paranjpe AG. Drug Induced Gingival Overgrowth. StatPearls. [Internet]. 2022. [Consultado el 17 de noviembre de 2022] Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/>
  11. Srivastava AK, Kundu D, Bandyopadhyay P, Pal AK. Management of amlodipine-induced gingival enlargement: Series of three cases. J Indian Soc Periodontol. [Internet] 2010 [Consultado el 6 de diciembre de 2022];14(4):279-81. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3118083/>
  12. Quenel L, Keribin P, Giran G, Tessier MH, Lesclous P. Amlodipine-induced gingival enlargement: A case report. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. [Internet] 2020 [Consultado el 6 de diciembre de 2022];121(3):308-311. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468785519301259?via%3Dihub>
  13. Yolcu A, Aydogdu I. Amlodipine-induced gingival hypertrophy. Eur J Intern Med. [Internet] 2020 [Consultado el 26 de octubre de 2022];78:127-128. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616341/>
  14. Lauritano D, Lucchese A, Di Stasio D, Della Vella F, Cura F, Palmieri A, Carinci F. Molecular Aspects of Drug-Induced Gingival Overgrowth: An In Vitro Study on Amlodipine and Gingival Fibroblasts. Int J Mol Sci. [Internet] 2019 [Consultado el 22 de noviembre de 2022]; 20(8):2047. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514768/>
  15. Murakami S, Mealey, BL, Mariotti, A, Chapple, ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. J Periodontol. [Internet] 2018 [Consultado el 26 de octubre de 2022]; 89( Suppl 1): S17– S27. Disponible en:  
<https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/JPER.17-0095>
  16. Escuela Andaluza de Salud Pública. Hiperplasia gingival por medicamentos. SEMERGEN. [Internet]. 2007 [Consultado el 22 de noviembre de 2022] 3(5):273-5. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13106659>
  17. Goldman HM. Gingivectomy; indications, contraindications, and method. Am J Orthod Oral Surg. [Internet] 1946 [Consultado el 6 de diciembre de 2022];32(Oral Surg):323-6. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0096634746900658?via%3Dihub>
  18. Taddei, S. Bruno, R. Encyclopedia of Endocrine Disease. [Internet] Estados Unidos de América. Ilpo Huhtaniemi, Luciano Martini; 2019 [Consultado el 25 de octubre de 2022]

- Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383654089>
19. Gennady Ananchenko, Jasmina Novakovic, Johnathan Lewis. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology Chapter 2 - Amlodipine Besylate. [Internet]. United States. En: Harry G. Brittain, editor. 2012. [Consultado el 26 de octubre de 2022] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123972200000027?via%3Dihub>
  20. American Heart Association. [Internet]. USA. [Consultado el 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
  21. Diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial en el adulto mayor. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017 Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
  22. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs*. [Internet]. 1991 [Consultado el 26 de octubre de 2022];41(3):478-505. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199141030-00009>
  23. Ram CV. Antihypertensive drugs: an overview. *Am J Cardiovasc Drugs*. [Internet] 2002 [Consultado el 26 de octubre de 2022];2(2):77-89. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00129784-200202020-00002>
  24. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. [Internet]. 2017 [Consultado el 22 de noviembre de 2022] Jun 22;3:17038. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201738>