







ARTÍCULO ORIGINAL

Agrandamiento gingival medicamentoso en pacientes que padecen hipertensión, cardiopatías y epilepsia

Ana Mary Montes de Oca González¹ , Marisol González Falcón¹ , Felisa Veitia Cabarrocas¹ ,
Ena Luisa Lahera Fernández¹ , Odalis Beatriz Díaz López¹ , Ana Beatriz Hernández González¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Ana Mary Montes de Oca González. anamary.m@nauta.cu

Recibido: 04/06/2020 - Aprobado: 06/08/2020

RESUMEN

Introducción: el agrandamiento gingival medicamentoso es el efecto indeseado más extendido de la medicación sistémica sobre los tejidos periodontales, se implican con mayor frecuencia los medicamentos: fenitoína, ciclosporina y nifedipina, y no existe consenso respecto a las cifras exactas de prevalencia.

Objetivo: caracterizar el agrandamiento gingival medicamentoso en pacientes que padecen hipertensión, cardiopatía y epilepsia del Consultorio del Médico de la Familia 21-8 del Policlínico "XX Aniversario".

Métodos: se realizó un estudio descriptivo observacional de corte transversal. Se seleccionaron los casos por muestreo no probabilístico intencional por criterios, la muestra quedó conformada por 46 personas. Se aplicaron métodos teóricos y empíricos que incluyeron la aplicación de índices epidemiológicos. La información se agrupó en tablas de contingencias y frecuencias.

Resultados: la prevalencia de agrandamiento gingival fue de 4,3% sin distinción de edad ni sexo y afectó a los que padecen epilepsia. La fenitoína y la carbamazepina fueron los medicamentos que lo produjeron, se identificaron los factores de riesgo: edad, sexo, tiempo y dosis de consumo del fármaco, higiene bucal y estado periodontal.

Conclusiones: la prevalencia de agrandamiento gingival fue baja, con severidad grado 2 y 3, exclusiva de pacientes epilépticos tratados con carbamazepina y fenitoína. Afectó por igual a jóvenes de ambos sexos. La higiene bucal deficiente y la enfermedad periodontal inflamatoria crónica estuvieron presentes.

Palabras claves: enfermedades de las encías; hiperplasia gingival; agrandamiento gingival; fármaco inducido

ABSTRACT

Introduction: medicated gingival enlargement is the most widespread undesirable effect of systemic medication on periodontal tissues, the most frequently implicated drugs are phenytoin, cyclosporine and nifedipine, and there is no consensus on exact prevalence figures.

Objective: to characterize medicinal gingival enlargement in patients suffering from hypertension, cardiopathy and epilepsy at the Family Physician's Office 21-8 of the "XX Aniversario" Polyclinic.

Methods: a cross-sectional, descriptive, observational study was conducted. Cases were selected by intentional non-probabilistic sampling by criteria, the sample was made up of 46 people. Theoretical and empirical methods were applied that included the application of epidemiological indices. The information was grouped in tables of contingencies and frequencies.

Results: the prevalence of gingival enlargement was 4.3% without distinction of age or sex and it affected those who suffer from epilepsy. Phenytoin and carbamazepine were the drugs that produced it, risk factors were identified: age, sex, time and dose of drug consumption, oral hygiene and periodontal condition.

Conclusions: prevalence of gingival enlargement was low, with severity grade 2 and 3, exclusive of epileptic patients treated with carbamazepine and phenytoin. It affected equally young people of both sexes. Poor oral hygiene and chronic inflammatory periodontal disease were present.

Key words: gingival diseases; gingival enlargement; induced drug; gingival hyperplasia

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) dominan la situación sanitaria mundial e impactan en la calidad de vida de la población. Las enfermedades bucales constituyen un importante problema de salud. Se destacan, por su frecuencia, las periodontales, específicamente las inflamatorias crónicas (EPIC). Ambas tienen origen multifactorial y se hallan relacionadas, incluso se sugiere que las EPIC deben ser abordadas como ECNT.^(1,2)

Las enfermedades periodontales incluyen también formas no inflamatorias como la hiperplasia gingival medicamentosa, término utilizado para referirse al aumento exagerado y desfigurante del volumen de la encía causado por algunos medicamentos, caso en el que se recomienda denominarla agrandamiento gingival medicamentoso (AG) porque el aumento de volumen es a expensas del estroma y no del número de células.⁽³⁻⁵⁾

Todo fármaco al ejercer su acción benéfica lleva asociada la capacidad de producir efectos secundarios, especialmente en tratamientos de larga duración necesarios en pacientes con ECNT, y algunos repercuten en la cavidad bucal. Estos fenómenos deben ser conocidos por el profesional que los indica para controlar su efecto y su eventual aparición debe ser explicada al paciente para que esté prevenido.⁽³⁾

Se reconocen diversos factores de riesgo para el AG: la edad, el sexo, las variables farmacológicas, la medicación concomitante, las variables periodontales y bucales y los factores genéticos.^(3,6-8)

Más de 20 medicamentos se asocian al AG, se destacan anticonvulsivantes, inmunosupresores y bloqueadores de canales de calcio.^(3,4,9) Las estadísticas mundiales son variables, se estima una incidencia en la población general entre un cuatro y un 7%. La mayoría de los autores coinciden en que el producido por la fenitoína afecta a cerca del 50% de los pacientes, por la ciclosporina A oscila entre un 7% y un 70% y por los antagonistas del calcio, en especial nifedipina, varían desde 0,5% hasta 83%.^(3,6-8)

En Cuba no hay antecedentes de estudios epidemiológicos dirigidos al AG por lo que no se conocen estadísticas reales, en la Provincia de Villa Clara se investigó hace varios años pero en pequeñas muestras específicas. El propósito

del presente estudio fue caracterizar el AG en pacientes que padecen hipertensión, cardiopatías y epilepsia del Consultorio del Médico de la Familia 21-8 del Policlínico "XX Aniversario".

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en el Consultorio del Médico de la Familia (CMF) 21-8 del Policlínico Universitario "XX Aniversario" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período de octubre de 2016 a mayo de 2018. La población fue de 295 individuos y se conformó una muestra de 46 pacientes mediante muestreo no probabilístico intencional por criterios.

Condiciones de inclusión: pacientes que padecen hipertensión y cardiopatías medicados con bloqueadores de los canales de calcio y epilepsia tratados con hidantoínas y barbitúricos. Presentar al menos cuatro dientes contiguos y no haber recibido antibióticoterapia o terapia periodontal un mes previo al examen bucal.

Condiciones de exclusión: menores de 18 años, embarazadas, pacientes diagnosticados con el virus de inmunodeficiencia humana o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o que padezcan afecciones gingivales agudas en el momento del examen.

Se utilizaron los siguientes métodos: revisión documental (análisis de la situación de salud del consultorio y de las historias clínicas individuales), observación directa, entrevista estructurada y examen clínico de la cavidad bucal empleando el set de clasificación y la sonda periodontal de Williams. Se utilizaron tres índices: Índice de higiene bucal revisado (IHB-R),⁽⁹⁾ Índice periodontal revisado (IP-R)⁽¹⁰⁾ e Índice de Pascualini.⁽⁵⁾

Las variables utilizadas en este estudio fueron el sexo, la edad, las enfermedades, los medicamentos y su tiempo de consumo, la dosis empleada, la higiene bucal, el agrandamiento gingival y la enfermedad periodontal inflamatoria crónica.

La información fue procesada con los programas Microsoft Excel 2016 y SPSS versión 20.0 para Windows. Para el análisis estadístico se organizó la información en tablas de frecuencias y de contingencia, en las que se usaron frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar la posible asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado para independencia. Se fijó un intervalo de confianza del 95%, hay relación significativa si $p < 0,05$.

La investigación se desarrolló de acuerdo a los reglamentos éticos para la investigación en humanos. Se proporcionó a los pacientes la información requerida y se obtuvo su consentimiento, la información relacionada con su identidad y los resultados obtenidos fueron tratados confidencialmente y manejados solo por los investigadores. El proyecto de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Estomatología de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

RESULTADOS

Se examinaron 46 pacientes: 27 padecían hipertensión (58,7%), 16 epilepsia (34,8%) y tres cardiopatías (6,5%); 24 (52,1%) eran mujeres y 22 (47,9%)

hombres. Los grupos etáreos mejor representados fueron el de 35 a 59 años (36,9%) y el de 60 años y más (34,8%).

Se encontró AG en dos pacientes que padecían epilepsia (4,3%): uno consumía carbamazepina y desarrolló AG grado 2 y el otro fenitoína y presentó AG grado 3. Se obtuvo una relación significativa entre el consumo de estos fármacos y la severidad del AG. En pacientes que padecen hipertensión y cardiopatías medicados con amlodipino y nifedipina no se encontró este efecto adverso (Tabla 1).

Los pacientes que presentaron AG fueron jóvenes de ambos sexos tratados con carbamazepina a dosis máxima el hombre y con fenitoína a dosis intermedia la mujer. Se obtuvo una relación estadística significativa entre estas variables: $p=0,037$ para la carbamazepina y $p=0,021$ para la fenitoína.

Tabla 1. Prevalencia y severidad de agrandamiento gingival según medicamentos

Medicamentos	Agrandamiento gingival						Total			
	Grado 0		Grado 2		Grado 3		Con AG			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Amlodipino	19	41,3	0	0	0	0	0	0	19	41,3
Nifedipina	11	23,9	0	0	0	0	0	0	11	23,9
Carbamazepina	12	26,1	1	2,2	0	0	1	2,2	13	28,3
Fenitoína	2	4,3	0	0	1	2,2	1	2,2	3	6,5
Total	44	95,6	1	2,2	1	2,2	2	4,3	46	100

$$X^2=8,721; p=0,019$$

Predominó la higiene regular (52,2%), los casos con AG tenían higiene bucal deficiente. No se encontró relación estadística significativa entre la higiene bucal y el AG (Tabla 2).

Tabla 2. Agrandamiento gingival según la higiene bucal

Higiene bucal	Agrandamiento gingival						Total	
	Grado 0		Grado 2		Grado 3			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Buena	7	15,2	0	0	0	0	7	15,2
Regular	24	52,2	0	0	0	0	24	52,2
Deficiente	13	28,3	1	2,2	1	2,2	15	32,6
Total	44	95,7	1	2,2	1	2,2	46	100

$$X^2=4,321; p=0,364$$

La enfermedad periodontal superficial estuvo presente en el 39,1% de las personas estudiadas y la profunda en el 19,6%; los dos casos con AG presentaban enfermedad periodontal superficial. No se encontró relación estadística significativa entre estas variables (Tabla 3).

Tabla 3. Agrandamiento gingival y enfermedad periodontal inflamatoria crónica

Enfermedad periodontal	Agrandamiento gingival						Total	
	Grado 0		Grado 2		Grado 3			
	F	%	F	%	F	%	F	%
Sanos	19	41,3	0	0	0	0	19	41,3
Superficial	16	34,8	1	2,2	1	2,2	18	39,1
Profunda	9	19,6	0	0	0	0	9	19,6
Total	44	95,7	1	2,2	1	2,2	46	100

$$X^2=3,253; p=0,516$$

DISCUSIÓN

En la población estudiada predominó el grupo de adultos y de adultos mayores, hallazgo esperado por las cifras actuales de envejecimiento poblacional.⁽¹¹⁾ La hipertensión fue la enfermedad más frecuente y demostró su relación con la edad, en coincidencia con el estudio de Herrera Giró y colaboradores en el año 2017 en Cuba.⁽¹²⁾ Pocas personas que padecen hipertensión consumen bloqueadores de canales de calcio porque se ubican en la tercera línea de tratamiento según el Octavo reporte de hipertensión.⁽¹³⁾ Especialmente la nifedipina, que se asocia al AG, se utiliza cada vez menos a nivel mundial y en el medio; se considera que este es uno de los elementos que explica la ausencia del efecto indeseado en pacientes que padecen hipertensión y cardiopatías, a lo que se añade la exclusión por criterios que redujo la muestra.

La prevalencia de AG fue baja, aunque se ajusta a las cifras descritas en la bibliografía consultada y coincide con lo que plantea Pecho Rodríguez.⁽¹⁴⁾ La prevalencia aumenta al combinar fármacos (acción sinérgica),⁽¹⁵⁾ hecho que no se presentó en este estudio. El AG medicamentoso puede estar modulado por la interacción de varios factores como la edad, el sexo, el tiempo de utilización y la dosis del medicamento, el estado periodontal subyacente, la higiene oral, la medicación concomitante y la predisposición genética, datos que coinciden con los de la mayoría de los investigadores en un origen multifactorial.^(3,6-8,15)

Livada R. y Shiloah⁽¹⁶⁾ plantean predominio de AG en hombres tratados con fenitoína, se basan en la transformación de la testosterona en cinco alfa dihidrotestosterona (más activa) que podría estimular a los fibroblastos gingivales, lo que difiere de los resultados obtenidos en el presente estudio, que si coinciden con los de Pecho Rodríguez⁽¹⁴⁾ y Mayorca Rangel,⁽¹⁷⁾ que afirman que hay una influencia mínima de la hormona. Además, los estrógenos también estimulan la proliferación de fibroblastos gingivales junto a la síntesis y a la maduración del tejido conectivo gingival, así se sugiere que el AG puede estar presente de igual manera en hombres y mujeres, sobre todo jóvenes.⁽³⁾

No todos los pacientes tratados con fármacos con mecanismo de acción que implica al calcio desarrollan AG, lo que indica susceptibilidad individual; en este aspecto se coincide con Uribe Querol y Rosales Ledezma.⁽¹⁸⁾ Aún no se ha determinado si estos hallazgos se relacionan con las variables periodontales existentes, con los factores farmacológicos o con un cofactor hormonal.^(3,15)

La fenitoína es el fármaco que más fuertemente se asocia al AG, su uso se ha limitado por la aparición de nuevos anticonvulsivantes con menos efectos secundarios,^(18,19) lo que se constata en la presente investigación porque, a pesar de ser utilizada por pocos pacientes, produjo AG. Por otra parte, la carbamazepina, que se emplea con mayor frecuencia, causa tal efecto ocasionalmente.⁽³⁾ Se atribuye esta respuesta a la mayor capacidad de acción de la fenitoína sobre el tejido gingival.

Varios autores describen una relación dosis dependiente para la expresión del AG, otros no lo confirman, pero concuerdan en la necesidad de superar cierta concentración plasmática (umbral) que es individual. Los resultados obtenidos coinciden con los de Ramírez-Rámiz y colaboradores⁽⁸⁾ que apoyan la influencia de la dosis, teniendo como elemento condicional la susceptibilidad periodontal.^(3,8)

Se considera que la relación dosis-AG sería fidedigna si se estudiaran las concentraciones del fármaco en plasma y líquido crevicular gingival y se analizara, entonces, en función del tiempo, lo que daría una medida más certera sobre el gramaje mínimo necesario para inducir cambios gingivales.

Ciertas características genéticas confieren mayor susceptibilidad a desarrollar este efecto y se han planteado algunas teorías, por ejemplo, la investigación desarrollada en el año 2016 por Román Malo LV.⁽¹⁵⁾

La predisposición genética puede influenciar una variedad de factores que intervienen en el mecanismo de aparición del AG y que incluyen la heterogeneidad funcional de fibroblastos gingivales, la producción de colágeno y su degradación y el metabolismo de la droga en función de las características individuales de cada persona.^(3,18)

Se ha puesto mucho interés en la relación entre las enzimas que metabolizan los fármacos y la manifestación del AG. La fenitoína, la ciclosporina y la nifedipina son metabolizados por las enzimas hepáticas del citocromo P450 responsable de la variación interindividual en las concentraciones séricas y tisulares del fármaco y, por lo tanto, sobre la respuesta gingival.⁽³⁾

Los estudios postulan la existencia de dos tipos de fibroblastos, los reactivos (responder), que incrementan su actividad de síntesis intra y extracelular ante fármacos inductores, y los no reactivos (non responder), sin cambios pese a la inducción. La proporción de cada subpoblación estaría determinada genéticamente, lo que explica la mayor tendencia de algunas personas al AG. En este sentido, los factores de riesgo genéticos pueden estar expresados en un polimorfismo que, asociado a la respuesta inflamatoria y ante la presencia de moléculas de determinados medicamentos, induce la predisposición y la expresión para la respuesta fibrogénica del agrandamiento gingival.⁽³⁾

La relación tiempo de administración-aparición de AG no está clara, Manzur-Villalobos y colaboradores⁽⁴⁾ han informado el inicio de signos entre uno y nueve meses en pacientes tratados con nifedipina. Según Carranza, citado por García Reguera y colaboradores,⁽⁵⁾ comienza entre uno a tres meses después de la ingestión de fenitoína. Algunos autores afirman que alcanza su intensidad máxima entre doce y dieciocho meses de tratamiento.⁽⁴⁾ En este estudio los pacientes con AG llevaban tratamiento por más de 24 meses.

La mayoría de los pacientes presentaron higiene bucal regular o deficiente, hecho que podría estar asociado a las características socioculturales y económicas de la población del área. Varios estudios afirman que la placa dentobacteriana y la inflamación gingival son factores de riesgo fuertemente asociados con el AG.^(3,6,8)

Los cambios inflamatorios inducidos por placa exacerbaban el agrandamiento, independientemente del fármaco inductor, y sugieren una relación de causalidad entre la higiene y el AG.⁽¹⁵⁾ En estudios transversales como el realizado es difícil determinar si la acumulación de placa es causa o efecto. El agrandamiento facilita la acumulación de la placa, la que origina inflamación secundaria del tejido, con la producción de citocinas proinflamatorias que estimulan la proliferación de fibroblastos gingivales y potencializan el metabolismo del colágeno; a su vez la placa actuaría como reservorio del fármaco e incrementaría la severidad del agrandamiento;⁽³⁾ no obstante, pacientes con buena higiene desarrollan AG por causa del medicamento, pero

la susceptibilidad individual y la coexistencia de varios factores juegan un papel clave en la expresión de la enfermedad.

Se observó predominio de pacientes con EPIC, lo que coincide con los datos publicados a nivel mundial que respaldan la alta prevalencia de esta enfermedad.^(1,3,15) El estado periodontal previo a la ingestión de la medicación es relevante desde el punto de vista clínico. En los pacientes con EPIC el tejido se encuentra afectado por el efecto de los microorganismos característicos de estos trastornos y la destrucción tisular que provocan; al añadir la acción de un fármaco inductor se produciría un efecto sinérgico entre los mecanismos propios de la EPIC y los del AG, lo que clínicamente provocaría manifestaciones más floridas del último.⁽³⁾ Por esta razón a todo paciente que requiera fármacos de este tipo debería evaluarse el estado periodontal antes de ser prescrito para evitar complicaciones con la ingestión del medicamento.

Se concede importancia al estado periodontal previo al inicio de la terapia y a la higiene bucal como condicionantes y agravantes de esta enfermedad. Se considera que las variables demográficas y farmacológicas, lejos de verse como factores de riesgo aislados, deben analizarse de conjunto con las características genéticas y, sobre todo, considerar siempre la significación que realmente tiene la susceptibilidad individual como elemento esencial en la expresión de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La prevalencia de agrandamiento gingival fue baja, exclusiva de pacientes que padecen epilepsia, con severidad grado 2 y 3, tratados con carbamazepina y fenitoína, respectivamente. Se encontró una relación dosis dependiente para ambos medicamentos. La higiene bucal deficiente y la enfermedad periodontal inflamatoria crónica estuvieron presentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales A, Bravo J, Baeza M, Werlinger F, Gamonal J. Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: Cambios en los paradigmas. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* [Internet] 2016 Ago [citado 11/8/2016];9(2): 203-207. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0718539116300362>. <https://doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.004>
2. Ministerio de Salud. Orientaciones técnicas para la prevención y tratamiento de las enfermedades gingivales y periodontales [Internet]. Chile: Ministerio de Salud; 2017 [citado 11/8/2018]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/02/2018.01.23_OT-enfermedades-gingivales-y-periodontales.pdf
3. Zerón GVJA, Sautto M. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura. *Rev Mex Periodontol* [Internet] 2016 [citado 21/12/2016];7(1):25-35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp161e.pdf>
4. Manzur-Villalobos I, Díaz-Rengifo IA, Manzur-Villalobos D, Díaz-Caballero AJ. Agrandamiento gingival farmacoinducido: Serie de casos. *Univ Salud* [Internet] 2018 [citado 08/09/2018];20(1):89-96. Disponible en:

- <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v20n1/0124-7107-reus-20-01-00089.pdf>.
<http://dx.doi.org/10.22267/rus.182001.113>
5. García Reguera O, Corrales Álvarez M, Padrón Alonso M, González Díaz ME. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal no inflamatoria. En: Colectivo de autores. Compendio de Periodoncia. 2^{da} ed. La Habana: Ecimed; 2017. p. 274-281.
 6. Bann AAl-Hazmi. Management of Nifedipine-Induced Gingival Overgrowth with Drug Substitution: A case report. EC Dental Science [Internet]. 2018 [citado 20/08/2018];17(5):600-605. Disponible en: <https://www.ecronicon.com/ecde/pdf/ECDE-17-00655.pdf>
 7. Sumra N, Kulshrestha R. Drug induced gingival overgrowth – report of 2 cases. J Dent Forecast [Internet]. 2018 [citado 20/08/2018];1(1):1008. Disponible en: <https://scienceforecastoa.com/Articles/JD-V1-E1-1008.pdf>
 8. Ramírez-Rámiz A, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Miranda-Riu J. On the cellular and molecular mechanisms of drug-induced gingival overgrowth. Open Dent J [Internet]. 2017 Jul [citado 23/08/2018];11:420-435. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564016/>.
<https://dx.doi.org/10.2174/1874210601711010420>
 9. Instituto de Investigaciones Odontológicas. Forma OMS de encuestas de salud oral. Maracaibo: Universidad de Zulia; 1968.
 10. Carranza F, Newman M, Takei H. La epidemiología de la enfermedad gingival y periodontal. En: Periodontología Clínica de Carranza. 11^{na} Ed. New York: McGraw-Hill Interamericana editores; 2014. p. 325-359.
 11. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2017. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2018 [citado 23/08/2018]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%c3%b1ol-2017-ed-2018.pdf>
 12. Herrera Giró ML, Acosta González M, Dueñas Herrera A, Armas Rojas NB Noval García R, Castellanos Almeida J. Prevalencia de la Hipertensión Arterial en trabajadores de una institución de salud. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2017 [citado 07/07/2019];23(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/697/pdf_87
 13. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA [Internet]. 2014 Feb [citado 20/12/2019];311(5):507–520. Disponible en: <https://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.284427>.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
 14. Pecho Rodríguez CR. Tratamiento de agrandamiento gingival en niños epilépticos tratados con DFH [tesis]. México D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 2000 [citado 21/12/2019]. Disponible en: <https://repositorio.unam.mx/contenidos/tratamiento-de-agrandamiento-gigival-en-ninos-epilepticos-tratados-con-dfh-127504>
 15. Román Malo LV. Influencia de los parámetros mitocondriales en el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina y nifedipina: ensayo sobre modelo animal [tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2016 [citado 03/01/2020]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/46240/Tesis%20LRom%c3%a1n.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 16. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. J Hum Hypertens [Internet] 2014 [citado 29/07/2019];28(1):10-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jhh201347.pdf>

17. Mayorga Rangel C. Agrandamiento gingival asociado a fenitoína: reporte de un caso clínico [tesis]. México D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 2013 [citado 10/01/2020]. Disponible en: <https://repositorio.unam.mx/contenidos/agrandamiento-gingival-asociado-a-fenitoina-reporte-de-un-caso-clinico-375409>
18. Uribe Querol E, Rosales Ledezma C. Agrandamiento gingival inducido por medicamentos: bases celulares y moleculares. Mensaje Bioquímico. 2016;40:111-124.
19. Álvarez Mirabal Y, Martínez Carbonell LO. Hiperplasia gingival inducida por amlodipino en paciente con periodontitis crónica. Presentación de un caso. Mediciego [Internet]. 2017 [citado 20/12/2017];23(1):36-42. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/689/1081>
20. Campolo González A, Núñez Castañeda L, Romero Romano P, Rodríguez Schneider A, Fernández Toro MA, Donoso Hofer F. Agrandamiento gingival por ciclosporina: reporte de un caso. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral [Internet]. 2016 Dic [citado 06/08/2016];9(3):226-230. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072016000300003. <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2015.05.002>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

AMMOG: escogió la muestra, examinó a los pacientes, elaboró la base de datos, analizó bibliografía e interpretó resultados.

MGF: redactó el artículo, revisó bibliografía.

FVC: diseñó el estudio.

ELLF: realizó el procesamiento estadístico.

OBDL y ABHG: revisaron bibliografía.

Todos los autores revisaron la redacción del manuscrito y aprobaron la versión finalmente remitida.