Revista
ESTOMATOLÓGICA
Herediana
E-ISSN 2225-7616

ARTÍCULO DE REVISIÓN
REVIEW ARTICLE / ARTIGO DE REVISÃO

DOI: https://doi.org/10.20453/reh.v36i1.6640

Fármacos asociados con agrandamiento gingival: revisión de la literatura científica sobre características clínicas y factores relacionados

Drugs associated with gingival enlargement: a review of the scientific literature on clinical characteristics and related factors

Fármacos associados ao aumento gengival: uma revisão da literatura científica sobre características clínicas e fatores relacionados

Hector Martin Vargas Cornejo[1],
Valeria Fung Mejía[1],
Elisa Isabel Lozada Palacios[1],
Keyla Gianela Rodríguez Celi[1]

[1] Universidad César Vallejo, Facultad de Estomatología. Piura, Perú.

RESUMEN

El agrandamiento gingival inducido por fármacos es una condición multifactorial que compromete la salud periodontal de pacientes bajo tratamientos prolongados. Esta revisión de la literatura científica tuvo como objetivo identificar los medicamentos más frecuentemente asociados a esta condición, describir sus características clínicas y analizar los factores relacionados. El estudio se realizó siguiendo la declaración PRISMA 2020. Se llevó a cabo una búsqueda de artículos entre el 11 de noviembre de 2024 y el 5 de febrero de 2025 en las bases de datos PubMed, Scopus, ProQuest y EBSCOhost. Se incluyeron estudios clínicos y observacionales en humanos (transversales y longitudinales) sobre el agrandamiento gingival asociado a anticonvulsivantes, bloqueadores de los canales de calcio e inmunosupresores. De un total de 2152 registros, se excluyeron 2094 tras el tamizaje de título y resumen, y 34 tras la lectura a texto completo (por ser reportes de caso, estudios de casos y controles, investigaciones en animales/celulares y revisiones), resultando en once estudios incluidos. La evidencia recolectada mostró que la fenitoína presentó prevalencias cercanas al 50 %; el amlodipino, entre el 1,7 % y el 37 %; y la ciclosporina A, entre el 25 % y el 53 %. Los factores más influyentes fueron las dosis, la duración del tratamiento y el nivel de higiene oral, mientras que la edad y el sexo mostraron una relación menos consistente. Se concluye que la evidencia disponible asocia de manera significativa a ciertos fármacos con el agrandamiento gingival, lo que resalta la importancia del control periodontal y la prevención en pacientes medicados.

Palabras clave: sobrecrecimiento gingival; hiperplasia gingival; amlodipino; ciclosporinas; fenitoína.

Recibido: 30-06-2025
Aceptado: 19-12-2025
En línea: 16-03-2026

Artículo de acceso abierto
© Los autores

Citar como:
Vargas HM, Fung V, Lozada EI, Rodríguez KG. Fármacos asociados con agrandamiento gingival: revisión de la literatura científica sobre características clínicas y factores relacionados. Rev Estomatol Herediana. 2026;36(1):e6640. doi:10.20453/reh.v36i1.6640

ABSTRACT

Drug-induced gingival enlargement is a multifactorial condition that compromises the periodontal health of patients undergoing prolonged treatments. This review of the scientific literature aimed to identify the medications most frequently associated with this condition, describe their clinical characteristics, and analyze related factors. The study was conducted following the PRISMA 2020 statement. A search for articles was carried out between November 11, 2024, and February 5, 2025, in the PubMed, Scopus, ProQuest, and EBSCOhost databases. Clinical and observational studies in humans (cross-sectional and longitudinal) on gingival enlargement associated with anticonvulsants, calcium channel blockers, and immunosuppressants were included. Of the 2,152 records identified, 2,094 were excluded after title and abstract screening, and 34 after full-text review because they were case reports, case-control studies, animal or cellular studies, or reviews. As a result, 11 studies were included. The collected evidence showed that phenytoin presented prevalences close to 50%; amlodipine, between 1.7% and 37%; and cyclosporine A, between 25% and 53%. The most influential factors were dosage, duration of treatment, and level of oral hygiene, whereas age and sex showed a less consistent relationship. It is concluded that the available evidence significantly associates certain drugs with gingival enlargement, highlighting the importance of periodontal monitoring and prevention in medicated patients.

Keywords: gingival overgrowth; gingival hyperplasia; amlodipine; cyclosporines; phenytoin.

RESUMO

O aumento gengival induzido por fármacos é uma condição multifatorial que compromete a saúde periodontal de pacientes submetidos a tratamentos prolongados. Esta revisão da literatura científica teve como objetivo identificar os medicamentos mais frequentemente associados a essa condição, descrever suas características clínicas e analisar os fatores relacionados. O estudo foi conduzido seguindo a declaração PRISMA 2020. Foi realizada uma busca de artigos entre 11 de novembro de 2024 e 5 de fevereiro de 2025 nas bases de dados PubMed, Scopus, ProQuest e EBSCOhost. Foram incluídos estudos clínicos e observacionais em humanos (transversais e longitudinais) sobre aumento gengival associado a anticonvulsivantes, bloqueadores dos canais de cálcio e imunossupressores. De um total de 2.152 registros, 2.094 foram excluídos após a triagem de título e resumo, e 34 após a leitura do texto completo (por serem relatos de caso, estudos de caso-controle, pesquisas em animais/celulares e revisões), resultando em onze estudos incluídos. As evidências coletadas mostraram que a fenitoína apresentou prevalências próximas de 50%; o amlodipino, entre 1,7% e 37%; e a ciclosporina A, entre 25% e 53%. Os fatores mais influentes foram as doses, a duração do tratamento e o nível de higiene oral, enquanto a idade e o sexo mostraram uma relação menos consistente. Conclui-se que as evidências disponíveis associam significativamente certos fármacos ao aumento gengival, destacando a importância do controle periodontal e da prevenção em pacientes medicados.

Palavras-chave: sobrecrecimiento gingival; hiperplasia gingival; amlodipino; ciclosporinas; fenitoína.

INTRODUCCIÓN

El término clínico que refiere al aumento del volumen de la encía es agrandamiento gingival (AG), mientras que «hipertrofia» e «hiperplasia» son términos anatomopatológicos reservados al análisis histológico (1-3). El AG se manifiesta en la encía adherida y la papila interdental con variaciones en su extensión y severidad, lo que puede llegar a cubrir parte de la corona dentaria (4, 5). Esta es una condición multifactorial que no depende solo de la higiene oral, sino que también aparece en pacientes con patologías crónicas tratados con determinados medicamentos (6).

El agrandamiento gingival inducido por medicamentos (DIGO) es frecuente en pacientes bajo terapias prolongadas y representa un problema clínico y de salud pública. Se relaciona con anticonvulsivantes como la fenitoína, utilizada en la epilepsia; bloqueadores de los canales de calcio (BCC) como el nifedipino y el amlodipino, empleados en la hipertensión; e inmunosupresores como la ciclosporina A (CsA), usada para prevenir el rechazo de órganos, aunque se han implicado más de veinte fármacos. Su prevalencia global se estima entre el 3 % y el 20 %, alcanzando hasta un 50 % con fenitoína, un 25 % y 30 % con CsA, alrededor del 10 % con nifedipino y entre el 1,7 % y el 3,3 % con amlodipino (7-10).

Clínicamente, suele afectar a los sectores anteriores y puede presentar lobulaciones y cambios cromáticos en casos severos. Además, las manifestaciones pueden aparecer a los pocos meses de iniciado el tratamiento, lo que resalta la necesidad de estrategias de detección y manejo temprano (11-13).

El AG afecta la estética, la función oral, la fonación y la nutrición; asociado a una higiene deficiente, incrementa el riesgo de periodontitis y caries. Su forma inducida por medicamentos (DIGO) es relevante en pacientes con enfermedades crónicas bajo terapias prolongadas, ya que, además de comprometer la salud periodontal, deteriora la calidad de vida. Desde la perspectiva de la salud pública, representa un desafío que requiere coordinación entre odontólogos y médicos. El manejo incluye el control de placa cada tres meses, instrucción en higiene oral y, en casos severos, intervención quirúrgica (gingivoplastia o gingivectomía). Reconocer estos efectos adversos en los tejidos periodontales es clave para orientar al paciente y diferenciarlo de otras alteraciones gingivales.

En este contexto, resulta necesaria una revisión de la literatura científica que actualice el conocimiento sobre esta entidad. El presente trabajo sintetiza la evidencia disponible a partir de una búsqueda realizada entre noviembre de 2024 y febrero de 2025, en la cual se evaluaron de manera comparativa anticonvulsivantes, bloqueadores de canales de calcio e inmunosupresores. Asimismo, se describen las características clínicas, se analizan los factores asociados y se discuten las implicancias para la odontología y la salud pública, con el fin de ofrecer herramientas para la detección, manejo y prevención de este cuadro.

El objetivo de esta revisión fue identificar los medicamentos frecuentemente asociados con el AG, describir sus características clínicas y analizar los factores relacionados con su aparición.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se utilizó la metodología PECO, definiendo los criterios de la siguiente manera: la población (P) correspondió a pacientes sometidos a tratamiento farmacológico; la exposición (E) se centró en el uso de anticonvulsivantes, bloqueadores de los canales de calcio o inmunosupresores; la comparación (C) se estableció con pacientes que no reciben dicha terapia farmacológica; y el resultado (O) evaluó la presencia y características del AG, junto con sus factores asociados. A partir de esta estructura, se formuló la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son los medicamentos asociados con mayor frecuencia al agrandamiento gingival, sus características clínicas y los factores relacionados con su aparición?

La estrategia de búsqueda se realizó entre el 11 de noviembre de 2024 y el 5 de febrero de 2025, siguiendo los principios de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus, ProQuest y EBSCOhost, empleando los siguientes términos controlados y libres: «gingival enlargement», «gingival overgrowth», «gingival hyperplasia», «drugs», «medicines» y «drug-induced gingival overgrowth», combinados mediante los operadores booleanos «AND» y «OR». No se aplicaron restricciones por año de publicación y se incluyeron estudios en inglés o español. Las estrategias de búsqueda específicas se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda.

Base de datos	Fecha de búsqueda	Estrategia de búsqueda
PubMed	11/11/2024-05/02/2025	(«gingival enlargement» [Title/Abstract] OR «gingival overgrowth» [Title/Abstract] OR «gingival hyperplasia» [Title/Abstract]) AND («drugs» [Title/Abstract] OR «medicines» [Title/Abstract] OR «drug-induced gingival overgrowth» [Title/Abstract]) AND («humans» [MeSH Terms])
Scopus	11/11/2024-05/02/2025	TITLE-ABS-KEY («gingival enlargement» OR «gingival overgrowth» OR «gingival hyperplasia») AND TITLE-ABS-KEY («drugs» OR «medicines» OR «drug-induced gingival overgrowth»)
ProQuest	11/11/2024-05/02/2025	ab («gingival enlargement» OR «gingival overgrowth» OR «gingival hyperplasia») AND ab («drugs» OR «medicines» OR «drug-induced gingival overgrowth»)
EBSCOhost (Medline, Dentistry & Oral Sciences Source)	11/11/2024-05/02/2025	(«gingival enlargement» OR «gingival overgrowth» OR «gingival hyperplasia») AND («drugs» OR «medicines» OR «drug-induced gingival overgrowth»)

Se incluyeron estudios clínicos y observacionales (transversales y longitudinales) en humanos que analizaron el AG asociado al uso de anticonvulsivantes, bloqueadores de los canales de calcio o inmunosupresores. Se excluyeron revisiones, metaanálisis, reportes de caso, estudios de casos y controles, investigaciones *in vitro*

o en animales, y aquellas investigaciones con enfoque molecular o histopatológico.

Para reportar el proceso de selección de las fuentes, detallando tanto los estudios incluidos según los criterios de elegibilidad como los registros excluidos, se utilizó el diagrama de flujo PRISMA 2020 (figura 1). En total, se identificaron 2152 registros en las bases de datos consultadas. Tras eliminar 13 duplicados mediante revisión manual, se tamizaron 2139 registros por título y resumen; de estos, 2094 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (principalmente por no abordar el AG inducido por fármacos o corresponder a poblaciones/diseños no pertinentes). Se revisaron 45 artículos a texto completo, de los cuales se excluyeron 34 por las siguientes razones: reporte de caso (n = 7), estudios de casos y controles (n = 5), investigaciones *in vitro* o en animales (n = 7), estudios con enfoque molecular o celular (n = 9) y revisiones sistemáticas, narrativas o metaanálisis (n = 6). Se seleccionaron 11 estudios que cumplían con los criterios de inclusión para integrar la presente revisión.

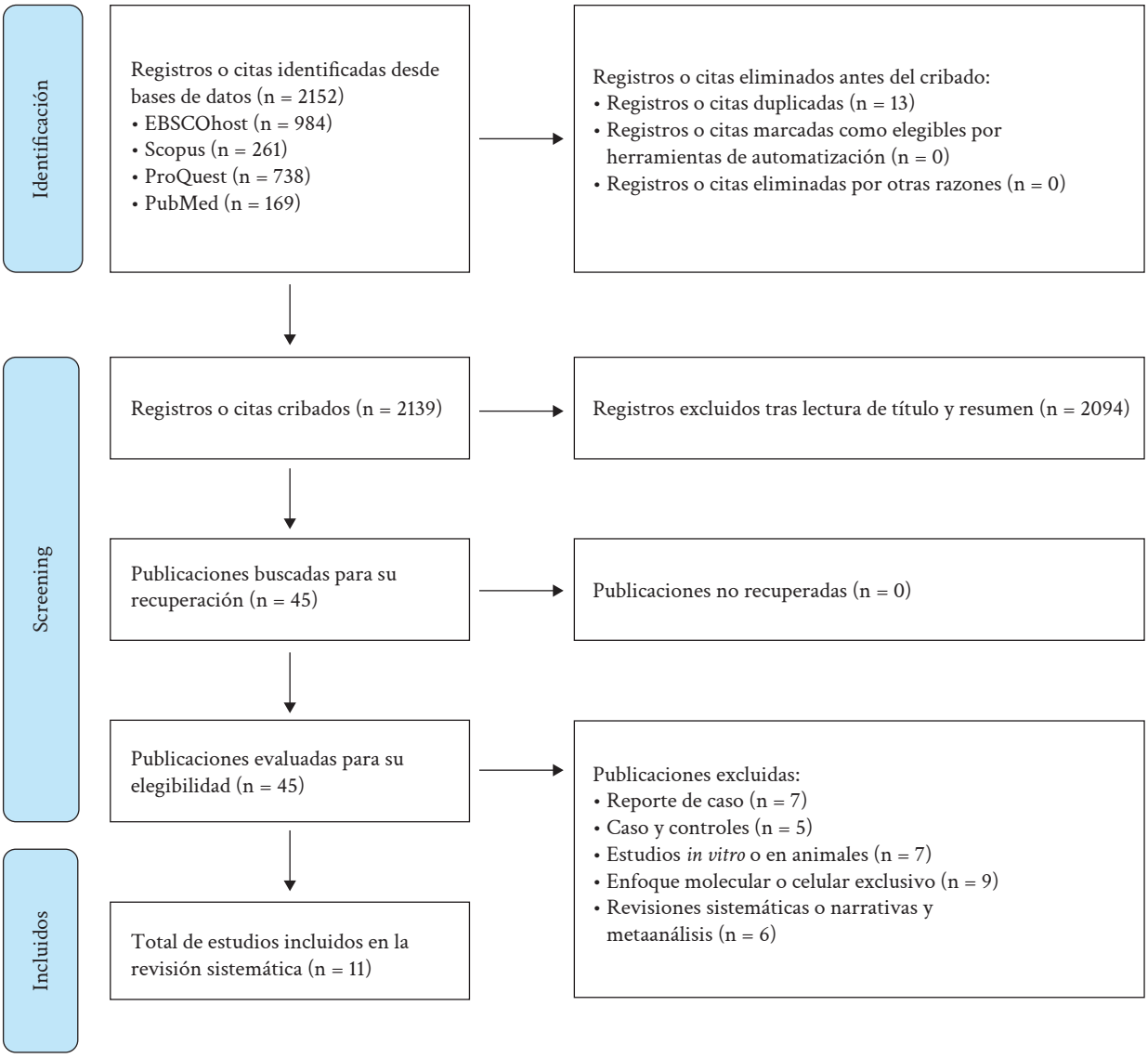


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios según PRISMA 2020.

La selección y extracción de datos fueron realizadas de forma independiente por dos revisores. Las discrepancias se resolvieron mediante el consenso con un tercer investigador. Los datos se registraron en una hoja de cálculo a través de Microsoft Excel y comprendieron las siguientes variables: edad, sexo, tamaño muestral, tipo de fármaco administrado, dosis, duración del tratamiento, características clínicas del AG (localización, extensión y severidad), prevalencia y factores asociados (higiene oral, comorbilidades, uso concomitante de medicamentos y predisposición genética).

La síntesis de la evidencia se presenta de forma narrativa, detallando las frecuencias y prevalencias reportadas. Los estudios se agruparon según el grupo farmacológico implicado: anticonvulsivantes, bloqueadores de canales de calcio e inmunosupresores.

RESULTADOS

Se incluyeron 11 estudios publicados entre 2015 y 2024, los cuales evaluaron a un total aproximado de 1253 pacientes. Los diseños correspondieron a estudios transversales, complementados por investigaciones longitudinales clínicas. Los trabajos se realizaron en India, Rumania, Nepal, Turquía, Japón, Etiopía, Brasil, Macedonia y Cuba.

El tamaño muestral osciló entre 46 y 240 participantes. Los grupos farmacológicos estudiados fueron los anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina y valproato), los bloqueadores de canales de calcio (amlodipino, nifedipino y verapamilo) e inmunosupresores (ciclosporina A). Las características detalladas de estos trabajos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Artículos incluidos en la revisión sistemática de fármacos asociados con agrandamiento gingival (AG).

Autor	Año	País	Tamaño muestral	Edad media/ rango	Tipo de estudio	Grupo farmacológico	Método diagnostico AG	Factores asociados reportados	Resultados principales
Nayyar et al. (9)	2014	India	100	30,08 años	Estudio longitudinal observacional	Anticonvulsivantes (fenitoína)	Índice gingival overgrowth	Disminución de folato sérico, mayor tiempo en tratamiento y aparición temprana del agrandamiento.	Tras un año, todos los pacientes evaluados presentaron AG. El folato sérico disminuyó significativamente y el grado de agrandamiento aumentó (ambos $p < 0,001$).
Suneja et al. (10)	2016	India	90 (30 por grupo: fenitoína, valproato y carbamazepina)	13,16 ± 2,44 años	Estudio longitudinal observacional	Antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina y valproato)	Índice de Harris-Ewalt modificado; índices de placa y sangrado, sondaje periodontal	Profundidad de sondaje y tipo de fármaco.	Fenitoína mostró mayor agrandamiento; profundidad de sondaje correlacionó con severidad ($p < 0,05$).
Grigore et al. (11)	2015	Rumania	78 niños con epilepsias	No reporta	Estudio longitudinal observacional	Antiepilépticos	Examen clínico periódico cada 6 meses; medición de profundidad de sondaje periodontal	Uso de fármacos antiepilépticos clásicos y politerapia.	Los niños epilépticos en tratamiento prolongado mostraron AG, relacionándose directamente con la duración y tipo de antiepiléptico.
Kothari et al. (12)	2020	India	108 pacientes hipertensos	61,1 ± 10,1 años	Estudio transversal	BCC (Amlodipino)	Índice de Bokenkamp y Bornhorst; índice gingival y de placa de Löe y Silness; sondaje periodontal	Dosis ≥5 mg/día, pobre higiene oral, mayor frecuencia en hombres (4:1).	Se encontró una asociación de AG inducido por amlodipino, especialmente en pacientes con mala higiene oral.
Sharma et al. (13)	2018	Nepal	240 pacientes bajo terapia con amlodipino	49,69 ± 8,1 años	Estudio transversal	BCC (Amlodipino)	Diagnóstico clínico de crecimiento gingival (papila interdental firme/ fibrótica, extensión marginal)	Dosis y duración de amlodipino, comorbilidades (diabetes mellitus como más frecuente).	El estudio reporta casos de sobrecrecimiento gingival asociado al uso prolongado de amlodipino, más frecuente en mayores de 50 años con pobre control de placa.

BCC: bloqueadores de canales de calcio; CsA: ciclosporina A; PD: profundidad al sondaje; CAL: nivel de inserción clínica; PPD: profundidad de bolsa; BOP: sangrado al sondaje; DIGO: agrandamiento gingival inducido por medicamentos.

Tabla 2. (*Continuación*).

Autor	Año	País	Tamaño muestral	Edad media/ rango	Tipo de estudio	Grupo farmacológico	Método diagnostico AG	Factores asociados reportados	Resultados principales
Ustaoğlu et al. (14)	2021	Turquía	131 pacientes hipertensos	35-65 años	Estudio transversal	BCC (incluidos amlodipinos, nifedipino, verapamilo)	Índice de Ingles et al. (1999), parámetros periodontales.	Mayor PD y CAL aumentan riesgo de AG por fármacos; dosis de amlodipino asociada a AG; higiene oral.	Se observó una mayor asociación de agrandamiento gingival en usuarios de bloqueadores de canales de calcio, especialmente nifedipino.
Matsuda et al. (15)	2019	Japón	128 pacientes (13 respondedores, 32 no respondedores, 83 no consumidores)	≥50 años (media: 65,8 ± 9,6 en respondedores)	Estudio transversal	BCC (amlodipino, nifedipino)	Evaluación clínica, PPD, BOP.	Inflamación periodontal, higiene oral; edad.	Asociación significativa entre inflamación periodontal y la presencia de agrandamiento gingival en pacientes que usan calcios antagonistas.
Bhumika et al. (16)	2019	Etiopia	50 hipertensos (25 CCB, 25 no CCB)	Media 58,3 ± 14,7 años	Estudio transversal	BCC (amlodipino, nifedipino, verapamilo)	Índice clínico DIGO (0-4), índices de placa y sangrado papilar.	Tipo de fármaco; género; profundidad de sondaje; dosis.	Se confirma que los bloqueadores de canales de calcio inducen agrandamiento gingival, especialmente en pacientes con deficiente higiene oral.
Vidal et al. (17)	2018	Brasil	162 pacientes hipertensos	54,1 ± 8,5 años 39-78 años	Estudio transversal	BCC (amlodipino, nifedipino, verapamilo)	Índice de Angelopoulos y Goaz modificado por Miller y Damm	Placa bacteriana; profundidad de sondaje (PPD 4-5 mm y ≥6 mm).	El nifedipino estaba más fuertemente asociado con el agrandamiento gingival en comparación con los otros dos fármacos.
Mitic et al. (18)	2017	Macedonia	120 trasplantados renales	No reporta	Estudio longitudinal observacional	Ciclosporina A	Plaque Index de Silness y Löe; Gingival Index de Löe y Silness; Gingival Overgrowth Index	Placa ($\beta = 0,507$) más influyente que dosis ($\beta = 0,197$).	Placa tiene mayor efecto en AG, aunque dosis también incide ($p < 0,01$).
Montes de Oca González et al. (19)	2021	Cuba	46 personas que padecían hipertensión, cardiopatía y epilepsia	20-59 años	Estudio trasversal	Antihipertensivos (nifedipino, amlodipino), anticonvulsivantes (fenitoína), inmunosupresores (ciclosporina)	Examen clínico periodontal, índice de sobrecrecimiento gingival	Medicamento utilizado, tiempo de uso, higiene oral.	30 %. Mayor frecuencia con nifedipino y fenitoína, asociación con tiempo de uso >6 meses y deficiente higiene oral.

BCC: bloqueadores de canales de calcio; CsA: ciclosporina A; PD: profundidad al sondaje; CAL: nivel de inserción clínica; PPD: profundidad de bolsa; BOP: sangrado al sondaje; DIGO: agrandamiento gingival inducido por medicamentos.

Los estudios informaron frecuencias y prevalencias del AG, así como sus factores asociados. No obstante, la mayoría no reportó medidas de precisión (intervalos de confianza, riesgos relativos u *odds ratio*), lo que limitó la posibilidad de realizar un metaanálisis. Solo algunos autores (14, 15, 17) presentaron análisis estadísticos detallados, tales como regresión logística multivariada para identificar factores asociados, cálculo de *odds ratio* con intervalos de confianza del 95 %, pruebas χ^2 y análisis comparativos de profundidad de sondaje, nivel de inserción clínica y sangrado al sondaje. Por esto, los resultados estadísticos se exponen de forma narrativa y se resumen de manera estructurada en la tabla 3, agrupados según el grupo farmacológico evaluado.

Tabla 3. Resultados estadísticos de los estudios incluidos sobre agrandamiento gingival (AG) inducido por fármacos, según grupo farmacológico.

Autor	Fármaco(s) evaluado(s)	Prevalencia/frecuencia (%)	Medidas adicionales reportadas
Nayyar et al. (9)	Fenitoína ± ácido fólico	41 % con AG en fenitoína; menor frecuencia en combinación con ácido fólico	Asociación significativa entre fenitoína y AG ($p < 0,05$)
Suneja et al. (10)	Fenitoína, carbamazepina, valproato	Fenitoína: 50 %; carbamazepina: 15 %; valproato: 10 %	Análisis de severidad (leve, moderada, severa); diferencia significativa entre fármacos (χ^2, $p < 0,05$)
Grigore et al. (11)	Carbamazepina, valproato	Carbamazepina: 8,3 %; valproato: 5,5 %	Mayor prevalencia en tratamientos combinados; diferencias no significativas ($p > 0,05$)
Kothari et al. (12)	Amlodipino	Prevalencia 3,3 %	Riesgo mayor en hombres y en tratamientos >6 meses ($p < 0,05$)
Sharma et al. (13)	Amlodipino	2,5 % (6 de 240 pacientes con ≥6 meses de tratamiento)	Dosis >5 mg → OR 7,3 ($p = 0,011$); duración >5 años → OR 6,35 ($p = 0,017$); sexo no significativo
Ustaoğlu et al. (14)	Amlodipino, Lercanidipino, Benidipino, IECAs, ARA-II	Amlodipino: 31,8 %; lercanidipino: 13,3 %; benidipino: 7,1 %; IECAs: 7,5 %; ARA-II: 12,5 % Total BCC: 19,6 %	Dosis de amlodipino correlacionada con DIGO ($p = 0,007$); no hubo asociación con duración del tratamiento ($p > 0,05$); riesgo de DIGO incrementa con PD (OR = 4,65) y CAL (OR = 3,71)
Matsuda et al. (15)	Amlodipino/nifedipino (bloqueadores de canales de calcio, CCB)	DIGO en 15 % de pacientes con amlodipino/nifedipino	Respondedores con PPD 4,2 mm vs. 2,9 mm ($p < 0,01$); BOP 67 % vs. 25-35 % ($p < 0,01$)
Bhumika et al. (16)	Nifedipino, amlodipino	DIGO en CCB: 92 %; DIGO en no-CCB: 48 %; nifedipino: 60 %; amlodipino: 40 %	Usuarios de nifedipino 20 mg presentó 86,7 % DIGO; usuarios de amlodipino 10 mg presentó 54,5 % DIGO; predominio de DIGO grado 2 (60 %), grado 1 (20 %)
Vidal et al. (17)	Nifedipino, amlodipino, felodipino	Nifedipino: 38,6 %; amlodipino: 45,4 %; felodipino: 12,5 %	Nifedipino OR = 2.46 (IC 95 %: 1,04-5,82); amlodipino OR = 3,90 (IC 95 %: 1,47-10,35). Sitios con PPD 4-5 mm (OR = 1,02); sitios con PPD ≥6 mm (OR = 1,05)
Mitic et al. (18)	Anticonvulsivos, BCC, inmunosupresores	Prevalencia global 35 %; BCC: 28 %, anticonvulsivos: 32 %; inmunosupresores: 40 %	Se identificó placa dental como factor de riesgo significativo (OR 2,5; IC 95 %: 1,3-4,7)
Montes de Oca González et al. (19)	Amlodipino, nifedipino, fenitoína	Amlodipino: 12 %; nifedipino: 20 %; fenitoína: 25 %	Diferencias significativas según grupo farmacológico ($p < 0,05$)

AG: agrandamiento gingival; BCC: bloqueadores de canales de calcio; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; CAL: nivel de inserción clínica; PD: profundidad de sondaje; BOP: sangrado al sondaje; DIGO: crecimiento gingival inducido por fármacos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas de receptores de angiotensina II.

Acerca de los bloqueadores de los canales de calcio, el amlodipino resultó el fármaco más investigado, con prevalencias de AG reportadas entre 1,7 % y el 37,5 % (13, 16). En varios estudios se identificó la influencia de la dosis y la duración del tratamiento, aunque los resultados fueron heterogéneos (12-17). Respecto a los anticonvulsivantes, la fenitoína mostró una asociación consistente con el AG, alcanzando prevalencias cercanas al 50 % (9-11, 19). La carbamazepina y el valproato de sodio registraron frecuencias menores: Suneja et al. (10) reportaron un 15 % y un 10 % respectivamente, mientras que Grigore et al. (11) hallaron un 8,3 % para la carbamazepina y un 5,5 % para el valproato. En ambos fármacos, el agrandamiento fue leve y localizado, y en algunos casos se observó en combinación con otros medicamentos (19). Sobre los inmunosupresores, la ciclosporina A presentó prevalencias entre el 25 % y el 50 %, las cuales alcanzaron hasta un 88,2 % cuando se administró de forma concomitante con nifedipino, lo que evidenció un efecto aditivo (17).

En síntesis, los estudios muestran que la fenitoína, el amlodipino y la ciclosporina A son los fármacos asociados con mayor frecuencia al AG. Sin embargo, existe una marcada heterogeneidad entre los resultados, atribuible a diferencias en el diseño de las investigaciones, los criterios diagnósticos empleados, en la duración y dosis de la terapia farmacológica, así como a la consideración de variables como la higiene oral, la edad y el sexo de los participantes.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión confirman que los tres grupos farmacológicos evaluados —bloqueadores de los canales de calcio, anticonvulsivantes e inmunosupresores— tienen asociación con el AG. Las variaciones en la magnitud y las características clínicas observadas se atribuyen tanto a la farmacocinética específica de cada sustancia (siendo el amlodipino, la fenitoína y la ciclosporina A los agentes más frecuentemente vinculados) como a variables coadyuvantes, tales como la dosis administrada, la duración del tratamiento y el estado de la higiene oral del paciente. Estos resultados reflejan un patrón multifactorial en el que convergen elementos farmacológicos, ambientales y del huésped; lo cual explica la heterogeneidad identificada entre los estudios incluidos y las discrepancias respecto a revisiones previas (1, 7, 8, 20). Esta interpretación coincide con lo señalado por Barsoum et al. (1) y Glick et al. (7), quienes destacan que el riesgo está influido por la dosis administrada, el tiempo de exposición y el nivel de higiene oral.

En cuanto a los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), el amlodipino fue el más reportado, con prevalencias que oscilaron entre 1,7 % y el 37,5 % en los estudios analizados (12-17). En tres investigaciones (12, 13, 15), la frecuencia de AG fue menor al 5 %, mientras que en al menos dos estudios (14, 17) superó el 30 %. Esta amplitud concuerda con las revisiones previas, en las cuales el amlodipino mostró variaciones entre el 1,7 % y el 36 % (7, 20). En particular, se observó que el amlodipino administrado en dosis ≥5 mg/día y por un periodo superior a cinco años se asoció significativamente con mayor riesgo de AG (12, 13); estos datos son consistentes con los de Vidal et al. (17), quienes reportaron un *odds ratio* de 3,9 para este fármaco. Respecto a la edad y el sexo, algunos autores no hallaron diferencias (15), mientras que otros observaron una mayor frecuencia en varones (12, 16), probablemente debido a disparidades en la higiene oral y en los niveles de inflamación gingival.

Sobre los anticonvulsivantes, la fenitoína presentó prevalencias cercanas al 50 % en varios estudios analizados (9-11, 19). Los hallazgos de esta síntesis (40-53 %) resultan comparables con lo informado en revisiones internacionales previas, en las que se reportaron rangos del 35 % al 50 % (13-15). En contraste, la carbamazepina y el valproato mostraron frecuencias menores, situadas entre el 5,5 % y el 15 %, con manifestaciones generalmente leves y localizadas (10, 11). Estos datos refuerzan la evidencia de que la fenitoína es el antiepiléptico con mayor capacidad de inducir AG, mientras que la carbamazepina y el valproato tienden a mostrar efectos más reducidos o asociados a politerapia. Dentro de este grupo farmacológico, la fenitoína mostró de manera consistente un inicio del AG en la papila interdental, con progresión hacia la encía marginal y alteraciones en el color y la textura (9-11, 19). Tales características clínicas coinciden con lo descrito en revisiones previas, como las de Ramasamy et al. (2), lo que robustece la validez de los resultados. Además, un aspecto fisiopatológico observado en esta revisión es la disminución de folato sérico en pacientes bajo uso prolongado de fenitoína (9, 19), lo cual podría explicar la acumulación excesiva de matriz extracelular y la fibrosis. Este mecanismo, reportado también en la literatura internacional, sugiere que las deficiencias nutricionales desempeñarían un papel modulador en la severidad del AG.

Respecto a los inmunosupresores, la ciclosporina A presentó prevalencias situadas entre el 25 % y el 50 % en los estudios incluidos (17, 18); estos valores resultan consistentes con lo descrito en revisiones previas, cuyos rangos oscilan entre el 30 % y el 60 % (15, 20). Asimismo, se observó una relación dosis-efecto, dado que las dosis más altas (150-175 mg) se asociaron con una mayor severidad del AG en comparación con las dosis menores (100-125 mg). De forma particular, cuando la ciclosporina A se administró en combinación con bloqueadores de los canales de calcio, la prevalencia alcanzó el 88,2 % (17), lo que evidencia el incremento del riesgo bajo politerapia. No obstante, en diversos trabajos la descripción clínica fue limitada, lo que restringe la caracterización detallada de la localización y la progresión de las lesiones.

En conjunto, los resultados muestran un patrón multifactorial en el que interactúan variables farmacológicas (tipo de fármaco, dosis y tiempo de tratamiento), locales (higiene oral e inflamación periodontal) y del huésped (edad y sexo). La heterogeneidad observada entre los estudios incluidos puede explicarse, en primer lugar, por los criterios diagnósticos empleados, que variaron desde índices estandarizados —como los de Angelopoulos y Goaz, Harris-Ewalt modificado o PISA/PESA— hasta descripciones clínicas operativas, lo que generó disparidades en la identificación y clasificación de los casos (10, 12-17). En segundo lugar, influyó el sesgo de selección, dado que diversas investigaciones se realizaron en hospitales de referencia o en poblaciones con comorbilidades (pacientes con hipertensión severa o trasplantados), lo que incrementa la prevalencia en comparación con muestras comunitarias (17, 18). En tercer lugar, las características poblacionales resultaron muy variables: desde niños con epilepsia (9-11) hasta adultos hipertensos o inmunosuprimidos (12-18), con diferencias en la distribución por sexo (12, 16) y la presencia de comorbilidades como la diabetes (13).

Estas fuentes de heterogeneidad explican la dispersión en las prevalencias (amlodipino: 1,7-37,5 %; fenitoína: 40-53 %; ciclosporina A: 25-50 %) y justifican la imposibilidad de realizar un metaanálisis. No obstante, un hallazgo consistente en múltiples estudios fue la influencia de la higiene oral y la inflamación periodontal, con prevalencias más altas en pacientes con niveles elevados de placa e inflamación. Por ejemplo, Mitic et al. (18) reportaron un efecto significativo de la placa dental (OR = 2,5; IC 95 %: 1,3-4,7), mientras que Matsuda et al. (15) hallaron una mayor prevalencia de AG en pacientes con sangrado al sondaje (67 % en respondedores frente al 25-35 % en no respondedores; $p < 0,01$). De forma similar, Ustaoğlu et al. (14) identificaron que el riesgo de agrandamiento se incrementa con la profundidad de sondaje (PD ≥ 4 mm: OR = 4,65; CAL ≥ 3 mm: OR = 3,71), y Vidal et al. (17) observaron que el amlodipino se asociaba a una prevalencia del 45,4 % y el nifedipino al 38,6 %, cifras significativamente mayores en presencia de inflamación periodontal.

Aunque la mayoría de los estudios transversales incluidos presentaron un bajo riesgo de sesgo (7-8/8), los de cohorte alcanzaron únicamente una calidad moderada (7/11). Esta diferencia metodológica contribuye a explicar parte de la heterogeneidad observada: mientras que los diseños transversales aportan datos consistentes sobre prevalencias, carecen de temporalidad y, por tanto, limitan la inferencia causal; los de cohorte, en cambio, ofrecieron un seguimiento más prolongado, pero con deficiencias en el control de los confusores y pérdidas de seguimiento de sujetos que condujeron a sobreestimaciones de la prevalencia. Así, la evidencia disponible confirma la asociación entre ciertos fármacos y el AG, aunque su grado de certeza se ve condicionado por la predominancia de diseños observacionales y la calidad metodológica desigual de los estudios analizados.

Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos respaldan las recomendaciones de las guías recientes de la American Academy of Periodontology y de la European Federation of Periodontology. Ambas instituciones sugieren identificar de manera temprana el AG en pacientes bajo medicación de riesgo, implementar protocolos de control de placa y profilaxis profesional cada 3-6 meses, coordinar con el médico tratante la posible sustitución o ajuste de la medicación cuando sea factible, y considerar la cirugía periodontal en casos severos refractarios al manejo conservador (20). Más allá de estas recomendaciones, la presente revisión aporta evidencia de que la severidad y frecuencia del AG siguen un patrón dosis-efecto, dependiente del tipo de fármaco, su concentración y la duración del tratamiento. Esto posee una relevancia práctica significativa, ya que permite estratificar el riesgo clínico de los pacientes desde el inicio de la terapia farmacológica, anticipando medidas preventivas más intensivas en aquellos que reciben politerapia o dosis elevadas.

Desde una perspectiva preventiva, los hallazgos de este trabajo indican que el AG inducido por fármacos se asocia con factores modificables; en particular, el nivel de higiene oral, la presencia de inflamación periodontal y variables farmacológicas como la dosis, la duración del tratamiento y la politerapia. En varios estudios, la acumulación de placa y el sangrado al sondaje se vincularon con mayor riesgo y severidad del AG, mientras que las dosis más elevadas y los tratamientos prolongados mostraron una relación dosis-efecto consistente. Estos resultados sugieren que la identificación temprana de pacientes expuestos a fármacos de riesgo, junto con la consideración de factores locales y sistémicos, constituye un elemento clave para limitar la progresión de esta condición y sus repercusiones clínicas.

Entre las limitaciones de la presente revisión se encuentran la predominancia de estudios transversales, la heterogeneidad en los criterios diagnósticos y la ausencia de datos estandarizados sobre dosis y severidad en varios de los trabajos analizados. Lo anterior dificulta la comparabilidad y restringe la posibilidad de establecer relaciones causales sólidas. Igualmente, no se registró un protocolo previo ni se aplicaron herramientas formales para valorar la certeza global de la evidencia, por lo que los hallazgos deben interpretarse como una síntesis descriptiva de la literatura disponible. Sin embargo, este estudio se desarrolló siguiendo los lineamientos PRISMA 2020 y aplicando la metodología PECO, lo que otorga rigor, transparencia y reproducibilidad al proceso de búsqueda, selección y análisis de la evidencia disponible.

Se recomienda el desarrollo de investigaciones longitudinales multicéntricas que empleen criterios uniformes,

análisis detallados de la relación dosis-efecto y la evaluación de factores genéticos y ambientales que puedan modular la respuesta gingival ante estos fármacos.

CONCLUSIONES

Esta investigación evidencia que los fármacos asociados con mayor frecuencia al AG son la fenitoína, el amlodipino y la ciclosporina A, pertenecientes a los grupos de anticonvulsivantes, bloqueadores de los canales de calcio e inmunosupresores, respectivamente. Las manifestaciones clínicas suelen afectar la papila interdental y la encía adherida, con variaciones en su localización y severidad según el fármaco empleado y el perfil del paciente.

Se identificó que factores como la dosis, el tiempo de administración y el nivel de higiene oral influyen de manera significativa en la aparición y gravedad del AG, mientras que la edad y el sexo muestran una relación menos consistente. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de un monitoreo odontológico continuo en pacientes polimedicados, así como la implementación de estrategias preventivas y educativas orientadas a minimizar este efecto adverso y preservar la salud periodontal.

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento:
Autofinanciado.

Contribución de autoría:
HMVC: conceptualización, metodología, investigación, redacción de borrador original.
VFM: análisis formal, *software*.
EILP: validación, visualización.
KGRC: redacción (revisión y edición).

Correspondencia:
Hector Martin Vargas Cornejo
✉ hmvc18@gmail.com

REFERENCIAS

1. Barsoum F, Prete BR, Ouanounou A. Drug-induced gingival enlargement: a review of diagnosis and current treatment strategies. Compend Contin Educ Dent. 2022;43(5):276-85. PMID:35589146
2. Ramasamy J, Vijayashree RJ, Ravi N, et al. Drug-induced gingival enlargement: a case study. Oral Health Res Clin Evid. 2024;1(1):37-40. doi:10.4103/ORCL.ORCL_8_24
3. Ramírez-Rámiz A, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, et al. On the cellular and molecular mechanisms of drug-induced gingival overgrowth. Open Dent J. 2017;11:420-35. doi:10.2174/1874210601711010420
4. Cañas LV, Pardo MI, Arboleda SS. Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico. Univ Odontol. 2017;36(77). doi:10.11144/Javeriana.uo36-77.agim
5. Soriano R, Cáceres A. Resolución del agrandamiento gingival mediante terapia periodontal no quirúrgica: reporte de caso. Rev Odont Mex. 2016;20(4):253-8. doi:10.1016/j.rodmex.2016.11.006
6. Papadopoulou E, Kouri M, Andreou A, et al. Challenges in differential diagnosis of diffuse gingival enlargement: report of two representative cases and literature review. Dent J. 2024;12(12):403. doi:10.3390/dj12120403
7. Glick A, Sista V, Johnson C. Oral manifestations of commonly prescribed drugs. Am Fam Physician [Internet]. 2020;102(10):613-21. Disponible en: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/1115/p613.html
8. Zerón A, Sautto M. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura. Rev Mex Periodontol [Internet]. 2016;7(1):25-35. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66486
9. Nayyar AS, Khan M, Vijayalakshmi KR, et al. Phenytoin, folic acid and gingival enlargement: breaking myths. Contemp Clin Dent. 2014;5(1):59-66. doi:10.4103/0976-237x.128666
10. Suneja B, Chopra S, Thomas AM, et al. A clinical evaluation of gingival overgrowth in children on antiepileptic drug therapy. J Clin Diagn Res. 2016;10(1):ZC32-6. doi:10.7860/jcdr/2016/16443.7069

11. Grigore I, Trandafir LM, Toma V, et al. Effect of anti-epileptic drugs on the oral health of epileptic children. En: 2015 E-Health and Bioengineering Conference. Iasi, Romania. Piscataway (NJ): IEEE; 2015. pp. 1-4. doi:10.1109/EHB.2015.7391523
12. Kothari L, Bajaj P, Jaiswal P, et al. Prevalence of amlodipine induced gingival enlargement - A hospital-based study. J Evolution Med Dent Sci [Internet]. 2020;9(34):2432-35. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-215112
13. Sharma A, Joshi R, Laxmi SR, et al. Amlodipine induced gingival overgrowth in patients at a tertiary level hospital of nepal. J Nepal Soc Perio Oral Implantol. 2018;2(1):2-5. doi:10.3126/jnspoi.v2i1.23571
14. Ustaoğlu G, Erdal E, Karaş Z. Influence of different anti-hypertensive drugs on gingival overgrowth: a cross-sectional study in a Turkish population. Oral Dis. 2021;27(5):1313-9. doi:10.1111/odi.13655
15. Matsuda S, Okanobu A, Hatano S, et al. Relationship between periodontal inflammation and calcium channel blockers induced gingival overgrowth-a cross-sectional study in a Japanese population. Clin Oral Investig. 2019;23:4099-105. doi:10.1007/s00784-019-02846-8
16. Bhumika S, Haftom Z, Rajeshwar S, et al. Effect of calcium channel blockers on gingival tissues in hypertensive patients visiting Ayder Referral Hospital, Mekelle, Ethiopia. IJPCBS [Internet]. 2019;9(4):159-65. Disponible en: https://www.ijpcbs.com/abstract/effect-of-calcium-channel-blockers-on-gingival-tissues-in-hypertensive-patients-visiting-ayder-referral-hospital-mekelle-77418.html
17. Vidal F, De Sousa RC, Ferreira DC, et al. Influence of 3 calcium channel blockers on gingival overgrowth in a population of severe refractory hypertensive patients. J Periodont Res. 2018;53(5):721-6. doi:10.1111/jre.12556
18. Mitic K, Kaftandzieva S, Janev E, et al. The role of dental plaque in development of drug-induced gingival overgrowth [DGO]. JSM Dent Surg. 2017;2(3):1020. doi:10.47739/2573-1548/1020
19. Montes de Oca AM, González M, Veitia F, et al. Agrandamiento gingival medicamentoso en pacientes que padecen hipertensión, cardiopatías y epilepsia. Acta Méd Centro [Internet]. 2021;15(1):72-80. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000100072&lng=es
20. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis - The EFP S3 level clinical practice guideline. J Clin Periodontol. 2020;47(S22):4-60. doi:10.1111/jcpe.13290