

Agrandamiento gingival como efecto adverso de la amlodipina: un enfoque a través de un caso clínico

Gingival overgrowth as an adverse effect of amlodipine: An approach through a clinical case

Jonathan Harris-Ricardo¹, Lenin Torres-Osorio², Jaime Plazas-Román³, Yennifer Bulla Sáenz⁴, Diana Barrios Carval⁵, Antonio Díaz Caballero⁶

RESUMEN

Antecedentes: El agrandamiento gingival (AG) medicamentoso, se define como el aumento de volumen del tejido gingival inducido por medicamentos, que provoca alteración morfológica de las encías y limita las funciones masticatorias, así como una inadecuada higiene bucal, resultando en un incremento a la susceptibilidad de infecciones orales y enfermedades periodontales. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la Amlodipina / Irbersartan en paciente con antecedente de hipertensión arterial quien acudió a la unidad de

Estomatología y Cirugía oral de la Universidad de Cartagena en el año 2021 por presentar sangrado de encías, halitosis e inconformidad funcional y estética, evidenciando al examen intraoral agrandamiento gingival generalizado. Descripción del caso: Paciente masculino de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial que acudió a consulta por presentar desde hace 5 años un crecimiento progresivo y generalizado de las encías acompañado de sangrado y halitosis con molestias al hablar y al masticar. Se realiza un diagnóstico de hiperplasia gingival asociado con la ingesta de fármacos antihipertensivos, se realiza

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2025.133.1.20>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4662-0729>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6793-1454>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5040-6899>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-5418>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8405-1213>⁵

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9693-2969>⁶

¹Odontólogo, Msc. Microbiología Molecular, Especialista en Estomatología y Cirugía Oral. Docente Universidad de Cartagena, Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia.

²Odontólogo Universidad de Cartagena. Magister en Bioinformática Universidad Tecnológica de Bolívar. Especialista en Estomatología y cirugía oral Universidad de Cartagena. Docente Escuela de Odontología, Universidad del Sinú

– Elías Bechara Zainúm, Cartagena, Colombia. Docente Universidad de Cartagena.

³Odontólogo Universidad de Cartagena. MSc en Bioinformática Universidad Tecnológica de Bolívar. Especialista en Odontopediatría y Ortopedia maxilar Universidad de Cartagena. Docente Universidad de Cartagena. Docente Universidad del Sinú, seccional Cartagena.

⁴Odontóloga Universidad de Cartagena, Especialista en Estomatología y cirugía oral Universidad de Cartagena. Docente de cátedra Universidad de Cartagena.

⁵Odontóloga Universidad de Cartagena, Especialista en Estomatología y cirugía oral Universidad de Cartagena.

⁶Odontólogo Universidad de Cartagena. Ph.D. en Ciencias Biomédicas. Especialista en Periodoncia, Pontificia Universidad Javeriana. Magister en Educación, Universidad Del Norte. Profesor Universidad de Cartagena. Líder del grupo de investigación GITOUIC.

Recibido: 5 de octubre 2024

Aceptado: 6 de enero 2025

Autor de correspondencia: Jaime Plazas Román, E-mail: jplazasr@unicartagena.edu.co

intervención quirúrgica mediante cirugía receptiva subdivide en cuadrantes con remoción de tártaro dental con instrumental ultrasónico entre intervenciones y toma de muestra para estudio histopatológico.
Conclusión: *La hiperplasia gingival es un grave efecto secundario de la amlodipina. Conocer su patogénesis es crucial. Este trastorno multifactorial puede estar relacionado con la genética. Se requiere higiene oral meticulosa y examen histopatológico. En pacientes hipertensos con enfermedad periodontal, es esencial la colaboración multidisciplinaria para un manejo terapéutico coordinado que aborde la salud bucal y sistémica.*

Palabras clave: *Hiperplasia gingival, enfermedades de las encías, hipertensión arterial, amlodipina, farmacología.*

SUMMARY

Background: *Drug-induced gingival enlargement (GA) is defined as a drug-induced increase in gingival tissue volume, which causes morphological alterations of the gums and limits masticatory functions, as well as inadequate oral hygiene, resulting in an increased susceptibility to oral infections and periodontal diseases.* **Objective:** *To evaluate the effect of Amlodipine / Irbersartan in a patient with a history of high blood pressure who attended the Stomatology and Oral Surgery Unit of the University of Cartagena in 2021 due to bleeding gums, halitosis, and functional and aesthetic dissatisfaction, showing generalized gingival enlargement on intraoral examinations.* **Case description:** *A 66-year-old male patient with a history of high blood pressure came to the clinic due to progressive and generalized growth of the gums for 5 years, accompanied by bleeding and halitosis with discomfort when speaking and chewing. A diagnosis of gingival hyperplasia associated with the intake of antihypertensive drugs was made, and a surgical intervention was performed using receptive surgery, subdivided into quadrants with removal of dental tartar with ultrasonic instruments between interventions and taking a sample for histopathological study.* **Conclusion:** *Gingival hyperplasia is a serious side effect of amlodipine. Understanding its pathogenesis is crucial. This multifactorial disorder may be related to genetics. Meticulous oral hygiene and histopathological examination are required. In hypertensive patients with periodontal disease, multidisciplinary collaboration is essential for coordinated therapeutic management that addresses oral and systemic health.*

Keywords: *Gingival hyperplasia, gum diseases, arterial hypertension, amlodipine, pharmacology.*

INTRODUCCIÓN

El agrandamiento gingival inducido por fármacos es una condición en la que las encías crecen excesivamente debido al uso de medicamentos como anticonvulsivantes, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio (1). La patogénesis del agrandamiento gingival inducido por medicamentos no es clara. Se considera que el mecanismo de acción común se relaciona con el metabolismo del calcio celular en la modulación de la producción celular de la colagenasa, lo cual conlleva a que los fibroblastos sintetizen una forma inactiva de esta enzima aumentando la matriz extracelular. Este aumento en el tejido gingival benigno puede deberse a la disminución de metaloproteinasas y el aumento de citoquinas proinflamatorias (2,3). Además, factores como higiene oral deficiente, enfermedades mucocutáneas, cambios hormonales y predisposición genética también contribuyen (4).

Clínicamente, se observa un crecimiento desde la papila interdental hacia la corona dental, dando una apariencia lobulada (5). Es crucial reconocerlo tempranamente para evitar complicaciones periodontales. El manejo adecuado puede incluir ajustes en la medicación, mejoras en higiene oral o cirugía (6). Presenta problemas como acumulación de placa, dificultades masticatorias, estéticos, favorecimiento de caries, sangrado e inflamación gingival (1). Histopatológicamente, el aumento en el volumen del tejido gingival se debe principalmente a una mayor respuesta del tejido conectivo que a una proliferación de células epiteliales. Se presenta una acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular como colágeno, sustancia fundamental amorfa y proteínas no colágenas como glicosaminoglicanos, alta vascularización y epitelio paraqueratinizado de espesor variable, incremento en fibroblastos y acantosis en la capa epitelial de la encía (7).

La amlodipina, un derivado de 1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dialquilo, es un fármaco antihipertensivo bloqueador de canales de calcio dihidropiridínicos aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1987 (8). Es una dihidropiridina, monoclorobenceno, éster etílico, metílico y amino

primario (8), usado para el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho (9). El primer caso de agrandamiento gingival asociado con el uso de amlodipina fue publicado por Seymour (1996) quien reportó el agrandamiento gingival como efecto secundario (10).

Las mecanismos moleculares implicados en el agrandamiento gingival por la amlodipina son complejos y no se comprenden completamente (11,12). Uno de ellos involucra al factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1), el cual aparece en altas concentraciones en el tejido cardíaco fibrótico y es un potente inductor de la deposición de tejido colágeno y de la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos. Se sabe que el TGF- β 1 es un potente estimulador de la secreción de colágeno por fibroblastos gingivales. Se cree que la amlodipina afecta la expresión y actividad del TGF- β en células gingivales, contribuyendo al crecimiento excesivo (13). Otra vía potencial es la de las cinasas reguladas por señal extracelular, o proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés) que regula la proliferación celular y respuesta inflamatoria. Se sugiere que la amlodipina podría activar esta vía en células gingivales, promoviendo su proliferación excesiva (14). Además, la amlodipina podría afectar la expresión de genes relacionados con la matriz extracelular como colágeno y elastina, induciendo cambios estructurales en las encías (15).

Es importante tener en cuenta que la respuesta gingival a la amlodipina probablemente implica múltiples vías moleculares interconectadas, cuya interacción aún no se comprende completamente. Se requieren más estudios para esclarecer cómo la amlodipina afecta a las células gingivales y qué factores contribuyen al desarrollo del agrandamiento gingival en pacientes tratados con este fármaco (12).

El agrandamiento gingival inducido por fármacos, aunque frecuente, puede pasar desapercibido, afectando la calidad de vida y retrasando su diagnóstico. Sin embargo, su pronóstico es favorable con un manejo adecuado, resaltando la necesidad de un diagnóstico temprano, enfoque terapéutico multidisciplinario y comprensión de factores de riesgo asociados para una recuperación total. Describimos el

caso de un masculino de 66 años que consultó por agrandamiento gingival progresivo, cuyo abordaje diagnóstico llevó a documentar un agrandamiento gingival inducido por la amlodipina.

CASO CLÍNICO

Se describe el caso de un paciente masculino de 66 años que consultó debido a un crecimiento progresivo de las encías desde hace 5 años, acompañado de sangrado y halitosis, con molestias al hablar y al masticar. No reporta dolor asociado. El paciente tiene antecedentes de hipertensión arterial desde hace 40 años y ha estado bajo tratamiento farmacológico durante los últimos 5 años con Irbesartán/Amlodipina 300/10 mg una tableta al día, y Carvedilol 12,5 mg una tableta cada 2 días.

También refirió antecedentes de neuropatía periférica, para la cual está en tratamiento con Lyrica 150 mg, una cápsula al día. Hace 30 años, presentó cisticercosis y recibió tratamiento farmacológico durante 4 años con Epamin 100 mg, una cápsula al día. Además, mencionó un diagnóstico de hiperuricemia tratada de manera esporádica con Alopurinol 300 mg, una tableta cada 24 horas, así como un diagnóstico de enfermedad renal crónica desde hace 7 años.

Al examen físico general, se observa que el paciente tiene un buen estado de salud aparente, está orientado en sus tres esferas y coopera con el examinador. En el examen clínico extraoral, se observa un tercio medio facial disminuido y un perfil convexo.

En el examen clínico intraoral, se observan mucosas con aspecto sano y buena secreción salival. A nivel periodontal, se evidencia un aumento de volumen de forma lobulada y distribución generalizada, de tamaños variables, que involucran la encía papilar, la encía libre y la encía adherida. Se observan márgenes gingivales irregulares que recubren las superficies vestibulares y palatinas/linguales de todos los dientes superiores e inferiores (Figura 1). La superficie gingival se presenta eritematosa, con consistencia firme, y se observa presencia de biofilm y cálculos dentales.

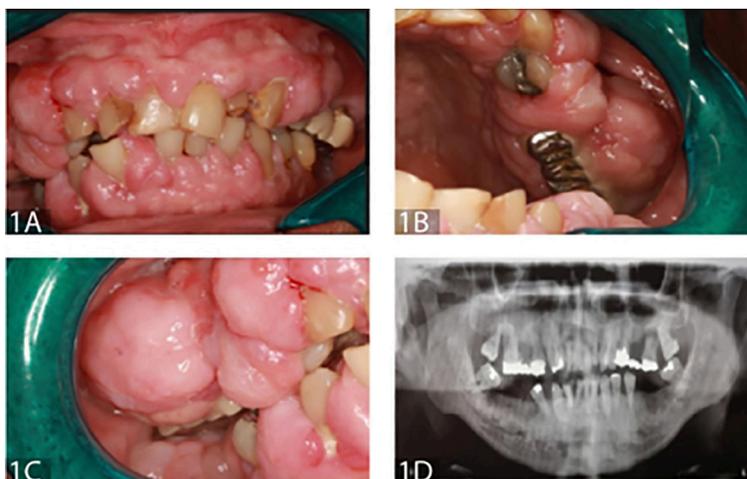


Figura 1. 1A. Agrandamiento gingival generalizado, 1B. Extensión a superficies vestibulares y palatinas. 1C. Aspecto lobulado y eritematoso 1D. Radiografía panorámica.

Durante el sondaje periodontal, se obtienen medidas entre 7 y 10 mm, acompañadas de sangrado al sondaje. Se observa malposición dentaria con zonas de apiñamiento en el sector anterior, así como prótesis fijas desadaptadas en el sector posterior superior derecho e izquierdo. Además, se evidencia movilidad dentaria grado 2 en el órgano dentario 27.

El paciente presenta una serie de diagnósticos periodontales y dentales. Se identifica gingivitis asociada a biofilm, caracterizada por la inflamación gingival y el sangrado al sondaje, probablemente exacerbada por una higiene oral deficiente. Además, se observa un agrandamiento gingival asociado al uso de fármacos, evidenciado por el aumento de volumen de forma lobulada de distribución generalizada en la encía, posiblemente relacionado con la terapia farmacológica crónica. Se diagnostica también periodontitis crónica localizada en los dientes 18, 17, 15, 24, 27 y 28, marcada por la presencia de bolsas periodontales y movilidad dental en el diente 27, posiblemente exacerbada por la malposición dentaria y las prótesis fijas desadaptadas en el sector posterior. Finalmente, se identifica trauma oclusal como factor contribuyente, destacando la necesidad de abordar tanto los aspectos periodontales como los dentales en el plan de tratamiento del paciente.

Tratamiento

El plan de tratamiento comienza con la terapia periodontal, que incluye el raspado y alisado radicular, el control del biofilm, la educación y motivación del paciente. En la fase quirúrgica, se opta por la cirugía receptiva, subdividida en cuadrantes, con eliminación de tártaro dental mediante instrumental ultrasónico entre intervenciones y se realiza la toma de muestras para estudio histopatológico (Figura 2). Se programa una fase de mantenimiento cada 3 meses y se establece una interconsulta con medicina interna para evaluar la sustitución de la terapia antihipertensiva. Este enfoque integral busca abordar tanto los aspectos periodontales como sistémicos del paciente para lograr una salud oral y general óptima.

Reporte de patología

Mucosa oral revestida por epitelio estratificado escamoso con áreas de hiperplasia sin atipias que descansan sobre un estroma denso con vasos sanguíneos de pequeño calibre, rodeados de un marcado infiltrado inflamatorio crónico de tipo linfoplasmocitario. Sin evidencia de malignidad. Diagnóstico definitivo: hiperplasia gingival fibrosa (Figura 3).

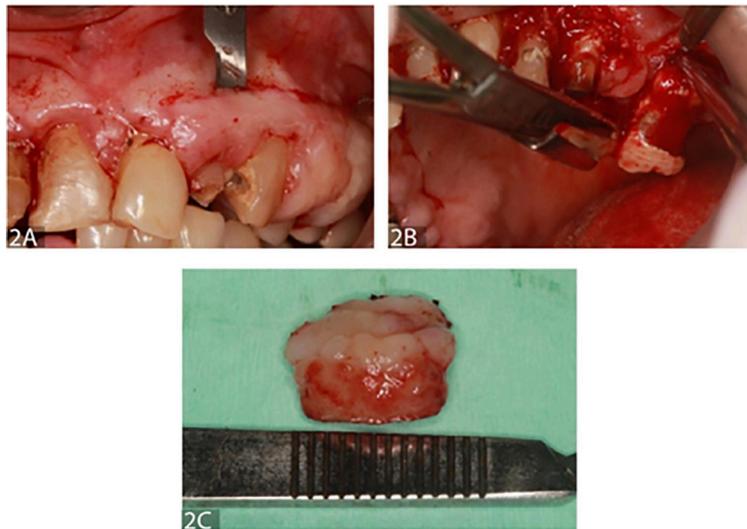


Figura 2. 2A. Gingivectomía por cuadrante. 2B. Exodoncia de órgano dentario 27. 2C. Toma de muestra para estudio histopatológico.

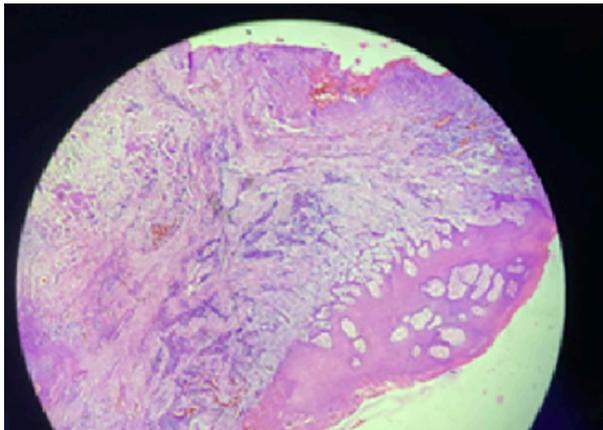


Figura 3. Imagen histológica.

DISCUSIÓN

Este caso clínico resalta la importancia de reconocer y abordar adecuadamente el agrandamiento gingival inducido por fármacos, un efecto secundario relativamente común en pacientes tratados con bloqueadores de canales de calcio como la amlodipina. Si bien la

prevalencia reportada es aproximadamente del 3 % en pacientes con cardiopatías (16,17), este caso demuestra que las manifestaciones clínicas pueden aparecer incluso después de varios años de tratamiento, como lo evidencian las lesiones desarrolladas durante un período de 5 años.

Los hallazgos clínicos e histopatológicos descritos en este caso se correlacionan con la evidencia disponible en la literatura sobre el agrandamiento gingival inducido por fármacos. Sin embargo, la distribución más voluminosa de las lesiones en el sector posterior derecho sugiere la posible contribución de factores adicionales, como una higiene oral deficiente o condiciones locales específicas en esa región (18,19).

En relación con los posibles mecanismos moleculares de la amlodipina, se sabe que ella inhibe la captación intracelular de iones de calcio. Este efecto inhibitor puede afectar las propiedades de secreción de fibroblastos gingivales o la producción de colagenasas y matriz de metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-3) que conduce a mayor acumulación de matriz extracelular. Un estudio reciente muestra una posible asociación entre la hiperplasia y fibrosis gingival, con la transición epitelial mesenquimal (EMT). La EMT es un proceso en el que las células epiteliales se diferencian en células similares a

fibroblastos (miofibroblastos) (20). El factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) es un potente inductor de EMT en una variedad de tejidos y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), expresión que está aumentada en las células sometidas a EMT (20). Adicionalmente, la inflamación gingival y el biofilm inducen una respuesta proliferativa en los queratinocitos y proporciona un depósito para la acumulación del fármaco, proporcionando así una fuente local para la deposición del epitelio gingival del fármaco. La evidencia indica que algunas citoquinas y factores de crecimiento se encontraron en niveles más altos en los tejidos de agrandamientos gingivales, incluyendo las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2, TGF- β y CTGF) (20). La inflamación hace que la regulación positiva de TGF- β 1 sea responsable de la producción del andamio fibroso que puede ser esencial para el crecimiento vertical de la encía, particularmente el desarrollo de bolsas gingivales. Aún más, las citoquinas proinflamatorias que se liberan durante las etapas iniciales de la inflamación, influencia la migración de mastocitos. Los mastocitos que contienen la quimasa y triptasa están directamente implicados en la fibrosis gingival. Los mastocitos producen mediadores tales como la histamina, heparina y factor de necrosis tumoral- alfa (TNF α), que puede influir en la proliferación de fibroblastos, y en la síntesis de matriz extracelular y su degradación (20).

Quedan sin resolver algunas interrogantes sobre los mecanismos moleculares subyacentes al agrandamiento gingival inducido por la amlodipina. Aunque los mecanismos biológicos responsables de agrandamiento gingival inducido por medicamentos no están bien establecidos, la etiología se considera multifactorial. Dentro de los factores asociados están edad, género, predisposición genética y condiciones locales como presencia de placa bacteriana e inflamación gingival. Se han sugerido vías inflamatorias y no inflamatorias, como la alteración de la actividad de la colagenasa y la regulación del factor de crecimiento de los queratinocitos (15), sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente estos procesos y poder desarrollar estrategias terapéuticas más específicas.

Las herramientas bioinformáticas y los estudios a nivel genómico y transcriptómico podrían arrojar luz sobre los mecanismos patogénicos involucrados en el agrandamiento gingival inducido por fármacos (21,22). Además, la identificación de biomarcadores y la validación de objetivos farmacológicos podrían contribuir al desarrollo de fármacos más seguros y eficaces, minimizando este efecto adverso.

Una limitación importante en este caso fue la falta de un seguimiento a largo plazo después de la intervención terapéutica. Si bien se realizó una terapia periodontal integral y se evaluó la sustitución de la terapia antihipertensiva, no se proporciona información sobre la evolución del paciente ni la resolución completa de las lesiones gingivales.

CONCLUSIÓN

La hiperplasia gingival es un efecto secundario grave asociado al uso de la amlodipina. Conocer la farmacocinética y los mecanismos patogénicos involucrados en la hiperplasia gingival es crucial para el odontólogo. Este trastorno, multifactorial en su diagnóstico histopatológico, puede estar relacionado con la predisposición genética del paciente. El mantenimiento meticuloso de la higiene oral es fundamental para la regresión de la hiperplasia gingival. El examen histopatológico es necesario para evaluar posibles cambios malignos. En pacientes hipertensos con enfermedad periodontal, es esencial una colaboración multidisciplinaria entre odontólogos y médicos tratantes para un manejo terapéutico coordinado. Esto garantiza una atención integral que aborde tanto la salud bucal como la sistémica del paciente, mejorando su calidad de vida.

Declaración de conflicto de intereses: ningún conflicto a declarar por los autores

Sitio de realización del trabajo: Facultad de Odontología – Universidad de Cartagena - Bolívar

Aporte de cada uno de los autores:

JH-R: Realización de cirugía, Corrección de documento, aprobación de versión final.

LT-O: Redacción, Corrección de documentos, aprobación versión final.

JPR: Redacción, Corrección de documentos, aprobación versión final.

YB-S: Redacción, Corrección de documentos, aprobación versión final.

DB-C: Redacción, Corrección de documentos, aprobación versión final.

AD-C: Redacción, Corrección de documentos, aprobación versión final.

REFERENCIAS

1. Tungare S, Paranjpe AG. Drug Induced Gingival Overgrowth. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Teruya H, Yano H, Kinjo M. Gingival Hyperplasia. Intern Med Tokyo Jpn. 2024.
3. Mawardi H, Greenberg MS, Ko-no S, Attar N, Aljohani S, Meisha D. Management of medication-induced gingival hyperplasia: A systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021;131:62-72.
4. Desai JP, Nair RU. Oral Health Factors Related to Rapid Oral Health Deterioration among Older Adults: A Narrative Review. J Clin Med. 2023;12:1-15.
5. De Falco D, Pisano T, Laino L, Caputo P, Inchingolo AD, Barile G, et al. Non-Plaque Induced Diffuse Gingival Overgrowth: An Overview. Appl Sci. 2022;12:3731.
6. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. Int Dent J. 2021;71:462-476.
7. Manzur-Villalobos I, Díaz-Rengifo IA, Manzur-Villalobos D, Díaz-Caballero AJ. Agrandamiento gingival farmacoinducido: Serie de casos. Univ Salud. 2018;20:89-96.
8. PubChem. Amlodipine. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2024.
9. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. JAMA. 2022;328:1849-1861.
10. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol. 1996;23:165-175.
11. Drożdżik A, Drożdżik M. Drug-Induced Gingival Overgrowth—Molecular Aspects of Drug Actions. Int J Mol Sci. 2023;24:5448.
12. Tonsekar P, Tonsekar V. Calcium-Channel-Blocker-Influenced Gingival Enlargement: A Conundrum Demystified. Oral. 2021;1:236-249.
13. Baba AB, Dawood AF, Hassan MQ, Ghattas MG, Hussein HA, Mahmoud AH, et al. Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) Signaling in Cancer-A Betrayal within. Front Pharmacol. 2022;13:791272.
14. Munshi A, Ramesh R. Mitogen-Activated Protein Kinases and Their Role in Radiation Response. Genes Cancer. 2013;4:401-408.
15. Lauritano D, Palmieri A, Candotto V, Carinci F. Molecular aspects of drug-induced gingival overgrowth: An *in vitro* study on amlodipine and gingival fibroblasts. Int J Mol Sci. 2019;20:2047.
16. Jurado MMM, García MV, Ruiz AL, Linares MB. Acercamiento multidisciplinar a la salud: Volumen II. Almería: Asociación Universitaria de Educación y Psicología; 2017.
17. Lauritano D, Moreo G, Limongelli L, Palmieri A, Carinci F. Drug-induced gingival hyperplasia: An *in vitro* study using amlodipine and human gingival fibroblasts. Int J Immunopathol Pharmacol. 2019;33:2058738419827746.
18. Díaz LVC, Silva MIP, Salaimán SSA. Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico. Univ Odontol. 2017;36:19-25.
19. Bajkovec L, Mrzljak A, Likic R, Alajbeg I. Drug-induced gingival overgrowth in cardiovascular patients. World J Cardiol. 2021;13:68-75.
20. Zerón GVJA, Sautto TM. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura. Rev Mex Periodontol. 2016;VII(1):25-35.
21. Baig AM, Rana Z, Waliani N, Karim S, Rajabali M. Evidence of human-like Ca²⁺ channels and effects of Ca²⁺ channel blockers in *Acanthamoeba castellanii*. Chem Biol Drug Des. 2019;93:351-363.
22. Whittaker PA. What is the relevance of bioinformatics to pharmacology? Trends Pharmacol Sci. 2003;24:434-439.