

# Alteración en la integridad de la membrana basal en agrandamiento gingival inducido por tratamiento ortodóncico

## *Alteration of the Basal Membrane Integrity in Orthodontic Treatment- Induced Gingival Enlargement*

Víctor Simancas-Escorcía<sup>1</sup>  , Alejandra Herrera-Herrera<sup>2</sup> , Antonio Díaz-Caballero<sup>3</sup> 

### RESUMEN

**Introducción:** El agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia es un aumento progresivo, localizado o generalizado del tejido gingival.

**Objetivo:** Determinar aspectos morfológicos en la membrana basal del tejido gingival de pacientes con agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia.

**Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal, donde se analizaron tejidos gingivales de pacientes con agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia (grupo test: n=5) e individuos sanos (grupo control: n=5) mediante análisis histológicos e inmunohistoquímico con anticuerpo policlonal anti-citoqueratina 14. Las interrupciones de la membrana basal grado 1 y grado 2 fueron identificadas. Fue utilizado el programa estadístico R versión 4.0.2 para Windows. Se declaró significancia si  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se constató la presencia de rupturas de la membrana basal en todos los pacientes del grupo test. Estos individuos presentaron una mayor cantidad de cambios morfológicos en el tejido gingival. Exponiendo así, valores estadísticamente significativos de rupturas de la membrana basal (Grado I) y rupturas rodeadas de células epiteliales y/o fibroblastos gingivales (Grado II) en comparación con el grupo control ( $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** El tejido epitelial de pacientes con agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia presenta una evidente pérdida en la integridad de la membrana basal. Estas discontinuidades sugieren un aumento considerable de la plasticidad del epitelio en pacientes con agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia.

**Palabras clave:** sobrecrecimiento gingival; membrana basal; ortodoncia; encía; transición epitelial-mesénquima.

### ABSTRACT

**Introduction:** Orthodontic treatment-induced gingival enlargement is a progressive, localized or generalized increase in gingival tissue.

**Objective:** To determine morphologic aspects in the basal membrane of the gingival tissue in patients with orthodontic treatment-induced gingival enlargement.

**Methods:** A descriptive and cross-sectional study was carried out, in which gingival tissues of patients with orthodontic treatment-induced gingival enlargement (test group: n=5) and healthy individuals (control group: n=5) were analyzed by histological and immunohistochemical analysis with the polyclonal antibody anticytokeratin 14. Grade 1 and grade 2 disrupted basal membrane were identified. The statistical program R (version 4.0.2) for Windows was used. Significance was declared if  $p$  was greater than 0.05.

**Results:** The presence of disrupted basal membranes was observed in all the patients from the test group. These individuals presented a greater number of morphological changes in the gingival tissue. Compared to the control group ( $p < 0.001$ ), statistically significant values were observed for cases of disrupted basal membrane (grade I) and disruptions surrounded by epithelial cells or gingival fibroblasts (grade II).

**Conclusion:** The epithelial tissue of patients with orthodontic treatment-induced gingival enlargement shows an evident loss of the basal membrane integrity. These discontinuities are suggestive of a considerable increase in epithelial plasticity in patients with orthodontic treatment-induced gingival enlargement.

**Keywords:** gingival overgrowth; basal membrane; orthodontics; gum; epithelial-mesenchymal transition.

## INTRODUCCIÓN

El agrandamiento gingival (AG) o hipertrofia gingival es un aumento localizado o generalizado, no neoplásico del tejido gingival, que dependiendo de su extensión, puede inducir alteraciones funcionales y estéticas en el sistema estomatognático.<sup>(1)</sup> El AG ha sido reportado en pacientes consumidores de medicamentos anticonvulsivantes, inmunosupresores y bloqueadores de calcio.<sup>(2,3,4)</sup> Además, se asocia con sujetos portadores de tratamiento ortodóncico, una entidad patológica conocida como agrandamiento gingival inducido por tratamiento de or-

todoncia (AGTO).<sup>(5,6)</sup> Las alteraciones de las encías, como aquellas presentes en el AGTO, suelen impactar negativamente la calidad de vida en referencia

Recibido: 10/06/2022  
Aceptado: 13/11/2022

<sup>1</sup>Universidad del Sinú - Cartagena. Facultad de Ciencias de la Salud. Grupo GENOMA. Cartagena, Colombia.

<sup>2</sup>Universidad Metropolitana - Barranquilla, Colombia.

<sup>3</sup>Universidad de Cartagena. Facultad de Odontología. Grupo interdisciplinario de investigaciones y tratamientos odontológicos Universidad de Cartagena (GITOU). Cartagena, Colombia.



con la salud oral.<sup>(7)</sup> Etiológicamente, el AGTO está relacionado con la biopelícula dental, reacciones alérgicas e irritaciones químicas.<sup>(5,8)</sup> Sin embargo, se ha señalado que la tensión mecánica generada en las fuerzas compresivas para el cierre de los espacios dentales, sería responsable del aumento del tejido gingival en estos pacientes.<sup>(6)</sup> Por su parte, la prevalencia del AG en pacientes sometidos a tratamiento ortodóncico es de 55 %.<sup>(9)</sup>

Estudios histológicos en encías de pacientes con AGTO, ponen en evidencia alteraciones morfológicas del tejido epitelial y conectivo. En ellos, se expone la pérdida de equilibrio entre la síntesis y degradación del colágeno, así como el engrosamiento del epitelio. Las crestas epiteliales alargadas pueden incluso extenderse hacia lo más profundo del tejido conectivo.<sup>(1,10)</sup> Empero, los factores involucrados en el aumento de tamaño del tejido epitelial de pacientes con AGTO y sus aspectos morfológicos, no han sido establecidos. No obstante, en pacientes con AG por medicamentos, estos cambios del tejido gingival son coherentes con la disminución de moléculas de adhesión como la E-Cadherina y, niveles elevados de proteína específica de fibroblastos 1(FSP-1) a nivel celular.<sup>(11)</sup>

El aumento gingival en pacientes tratados por ortodoncia, sería consecuencia de un incremento en la plasticidad del epitelio gingival, afectada potencialmente por las tensiones mecánicas ejercidas durante el tratamiento. Ello ocasionaría eventuales alteraciones en la membrana basal, pérdida de polaridad celular y la migración de células epiteliales hacia el tejido conectivo. Este evento estaría acompañado de una transformación en el fenotipo de las células epiteliales por intermediación de elementos propios de la transición epitelio-mesénquima (EMT), favoreciendo de manera tardía el depósito incontrolado de fibras de colágeno.<sup>(11,12)</sup> En efecto, la EMT es un proceso donde las células epiteliales adquieren un fenotipo mesenquimatoso. En la EMT se reporta la pérdida de adherencia de las células epiteliales y migración hacia la matriz extracelular (MEC) del tejido conectivo.<sup>(13)</sup> Por lo anterior, con el propósito de dilucidar los cambios celulares del tejido epitelial de pacientes con AGTO, el objetivo de este trabajo fue determinar los aspectos morfológicos de la membrana basal del tejido gingival de pacientes con AGTO.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con una muestra obtenida a conveniencia de 10 pacientes sometidos a cirugía periodontal en la Facultad de Odontología de la Universidad de Cartagena. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Los datos y procedimientos realizados fueron aprobados por el comité de ética en investigaciones, respetando los principios éticos establecidos en la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y demás aspectos contemplados en la última revisión de la declaración de Helsinki.<sup>(14)</sup> La muestra se dividió en dos grupos, el primero, denominado grupo test (n= 5), estuvo conformado por pacientes con aparatología ortodóncica  $\geq 1$  año con diagnóstico de AGTO y, el segundo grupo, grupo control (n= 5) integrado por individuos sin hipertrofia gingival no portadores de tratamiento ortodóncico. Únicamente fueron admitidos pacientes en buen estado de salud, mayores de 18 años de edad con un índice de placa O'Leary  $\leq 15$  %, sin medicación con anticonvulsivantes, inmunosupresores, bloqueadores de calcio, antiinflamatorio o antibióticos. Se excluyeron pacientes embarazadas, pacientes con periodontitis o signos radiográficos de pérdida ósea y pacientes fumadores.

Todos los pacientes fueron sometidos a una fase higiénica periodontal que consistió en brindar elementos educativos y motivacionales de la importancia de una óptima higiene oral. Fue realizado un control de biofilm bacteriano, raspado, alisado radicular y re-evaluación tisular en una semana a todos los participantes. Después, previa aplicación de anestesia infiltrativa con Lidocaína 2 % y epinefrina 1:80000 en el área quirúrgica, se realizó una incisión a bisel externo e intrasulcular con bisturí Bard Parker número 15. Las muestras de tejido gingival se obtuvieron mediante procedimientos quirúrgico de alargamiento coronal en los individuos sin hipertrofia gingival (grupo control) por razones estéticas y gingivectomía, en los pacientes diagnosticados con AGTO (grupo test). Ambas intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por un periodoncista previamente calibrado para tal fin. A los 7 días, una evaluación post-quirúrgica permitió constatar una adecuada cicatrización tisular y sin complicaciones en todos los individuos participantes.

### Preparación de muestras

Después de la cirugía, las biopsias de tejido gingival fueron lavadas en solución salina tamponada con fosfato (PBS 1X, Gibco™) y fijadas en paraformaldehído al 4 % durante 48 horas. Luego, las muestras fueron deshidratadas mediante baños en concentraciones crecientes de etanol (30 %, 60 %, 80 %, 95 %, 100 %), seguidas de baños de xileno (Leica Biosystems) durante 5 minutos cada uno y finalmente, incluidas en parafina. Una vez obtenidos los bloques, se realizaron cortes seriados de 5  $\mu\text{m}$  en un micrótopo Leica RM2125 RST. Los cortes resultantes fueron dispuestos en portaobjetos (Thermo Scientific™). Cuatro láminas consecutivas de un mismo bloque por cada paciente fueron seleccionadas con el propósito de realizar la coloración hematoxilina-eosina (HE) y la detención inmunohistoquímica de anti-citoqueratina 14.



## Coloración hematoxilina-eosina

Las secciones de tejido gingival presente en las láminas seleccionadas fueron desparafinadas en xileno (Leica Biosystems) y concentraciones decrecientes de etanol (100 %, 95 %, 80 %, 60 %, 30 %). Luego, fueron coloreadas durante 5 minutos en hematoxilina de Mayer y lavadas en agua destilada antes de proceder a una diferenciación en ácido-alcohol durante 30 segundos. Después, los tejidos fueron sumergidos en eosina durante 3 minutos, lavados en agua destilada y deshidratados en etanol. Finalmente, los tejidos se sumergieron en Xileno (2x5 minutos) y fueron montados con DPX (Sigma-Aldrich).

## Tinción inmunohistoquímica

Las secciones seriadas de los tejidos fueron desparafinadas en xileno e hidratadas en baños de etanol. Inicialmente, los tejidos se incubaron en citrato pH6 durante 20 minutos a 97°C. Luego, la actividad de la peroxidasa endógena fue bloqueada por inmersión de los tejidos en peróxido de hidrógeno al 3 % por 15 minutos. Después, los tejidos fueron lavados en solución salina tamponada con Tris (TBS 1X, Gibco™) y 0,05 % monolaurato de polioxietileno (Tween®20) (3x5 minutos). A continuación, se procedió al bloqueo de los sitios específicos con suero normal de caballo (Vector Laboratories) por 20 minutos. Seguidamente, las secciones de tejidos fueron incubadas con el anticuerpo primario anti-citoqueratina 14 (Rabbit polyclonal Anti-KRT14, HPA023040, dilución 1:1000, Sigma-Aldrich) durante la noche a 4°C. Al día siguiente, previo lavado en TBS 1X/Tween®20, todas las secciones fueron incubadas con el anticuerpo secundario biotinilizado caballo anti-conejo (Vector Laboratories) a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego con R.T.U VECTASTAIN® ABC (Vector Laboratories) (30 minutos). Las células citoqueratina 14 positivas se visualizaron después de la incubación de los tejidos en una solución de sustrato de peroxidasa durante 3 minutos. Por último, los tejidos fueron contracolorados 30 segundos con Hematoxilina de Mayer y deshidratados en baños de etanol y xileno. Después del montaje con DPX, los tejidos fueron visualizados en un microscopio óptico Leica DM 500 conectado a una cámara fotográfica.

## Evaluación

Fueron realizadas secciones fotográficas con un aumento de 100x de las prolongaciones epiteliales donde la distinción entre el tejido epitelial y conectivo eran evidentes. Inicialmente, se constató la orientación plana de las células epiteliales, reduciendo así, las apariencias artificiales en las prolongaciones del epitelio. Aquellas secciones donde las células epiteliales no tenían un aspecto plano, no fueron tenidas en cuenta. Se evaluaron 3 cortes de tejido gingival por cada paciente, en 5 ubicaciones diferentes por corte. La lectura de los hallazgos fue realizada por patólogos orales, previa capacitación sobre las estructuras histológicas de los tejidos gingivales. Ellos desconocían la identidad de las muestras y su diagnóstico clínico. Cada imagen fue evaluada en 2 momentos y los resultados fueron transferidos a una hoja de cálculo de Excel. Los resultados se compararon y donde hubo inconsistencias, estas fueron resueltas mediante una nueva medición por un tercer investigador. La cuantificación fue realizada mediante el software procesador de imágenes digitales ImagenJ, versión 1.50i. Las interrupciones de la membrana basal fueron contabilizadas según Uzel(15) y otros, en grados: “grado 1”, si se producía una ruptura en la continuidad de la membrana basal y como “grado 2”, si la ruptura estaba acompañada de células epiteliales o fibroblastos adyacentes.

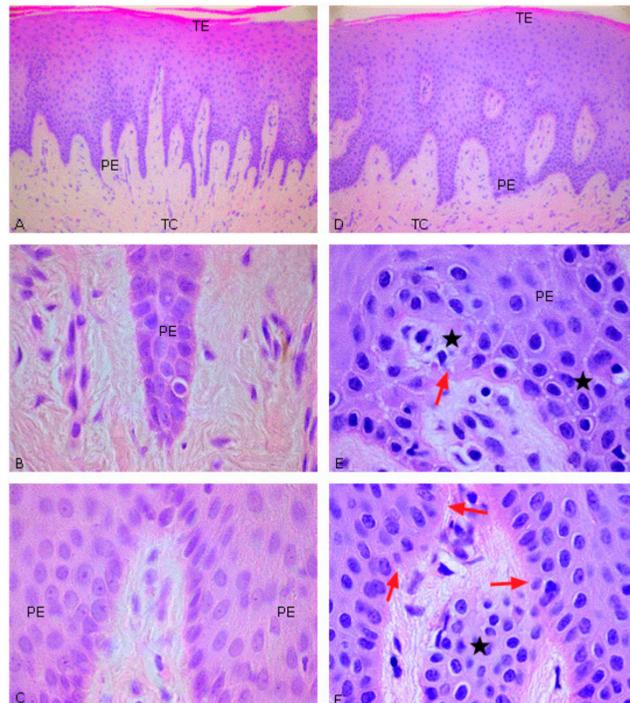
## Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico R versión 4.0.2 para Windows. Inicialmente, las variables numéricas (número de rupturas grado 1 y grado 2) fueron determinadas con la prueba Shapiro-Wilk. Dada la ausencia de una distribución normal, fue realizada la estadística descriptiva no paramétrica, calculando medianas y rangos intercuartílicos. Para identificar las diferencias entre el número de rupturas Grado 1 y 2 en cada grupo, se utilizó la prueba U. Mann-Whitney. Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los 10 pacientes el 60 %<sup>(6)</sup> corresponden al sexo femenino. El promedio de edad fue de 20,8 años en los pacientes con AGTO y de 22,8 años en el grupo control. El examen histológico de las muestras gingivales de todos los individuos perteneciente al grupo control mostró un epitelio estratificado, buena organización de las capas celulares, núcleos redondos u ovalados y prolongaciones epiteliales sin signos evidentes de alteraciones estructurales (Figura 1A-C). En el 100 % de los pacientes del grupo test, se evidenciaron prolongaciones epiteliales densas, hiperplásicas y alargadas que se extendían hasta el tejido conectivo (Figura 1D). Las prolongaciones epiteliales agrandadas estaban acompañadas de células cúbicas y poliédricas con núcleos redondos en la capa basal. En todos los pacientes del grupo test fueron observadas irregularidades en la membrana basal. Estas alteraciones fueron examinadas de cerca, estudiando la interfaz epitelio-tejido conectivo con un aumento de 100x. En ellas se identificaron interrupciones y discontinuidades en la membrana basal (Figura 1E,F).

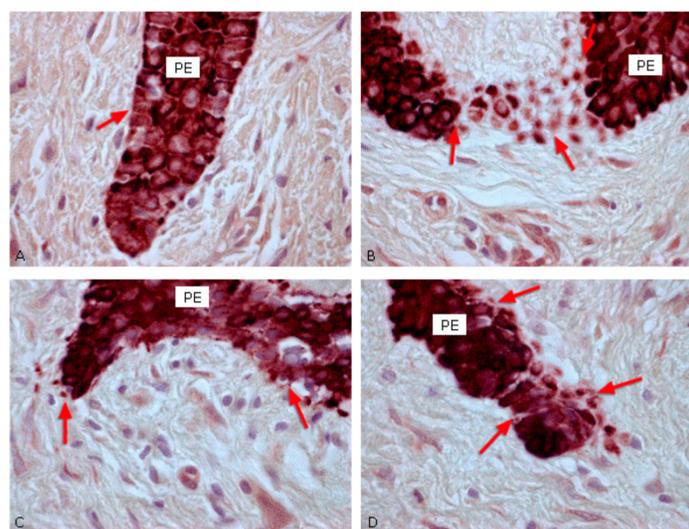




**Fig 1.** Microfotografía de tejido gingival de individuo sano (A,B,C) y con agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia (D,E,F). Nótese el grosor de las prolongaciones epiteliales (PE) del tejido epitelial (TE) en pacientes del grupo test, las alteraciones de la membrana basal (flecha roja) y escasa organización de las capas celulares (estrella negra) que se extienden hacia el tejido conectivo (TC) (E,F). Coloración hematoxilina-eosina. TC: tejido conectivo. 20x (A, D) y 100  $\mu$ m (B, C, E, F). Elaboración propia.

La tinción inmunohistoquímica de la citoqueratina 14, marcador de tejido epitelial, fue positiva en el 100 % de los tejidos pertenecientes al grupo control y al grupo test (Figura 2). La expresión de citoqueratina 14 permitió constatar una membrana basal continua en los tejidos epiteliales del grupo control (Figura 2A). Contrariamente, en el 100 % de muestras tisulares del grupo test, se identificó la presencia de discontinuidades en la membrana basal (Figura 2B,C,D).

Así, los individuos con AGTO exhibieron una mayor cantidad de cambios morfológicos en el tejido gingival al compararlos con individuos del grupo control, presentando un mayor número de rupturas en la continuidad de la membrana basal Grado I y también en las rupturas con presencia de células epiteliales y/o fibroblastos adyacentes o Grado II ( $p < 0.001$ ) (Figura 3).

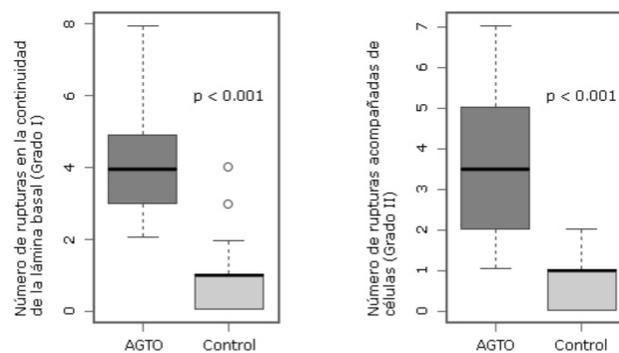


**Fig 2.** Expresión de citoqueratina-14 en el epitelio gingival de individuo periodontalmente sano (A) y con agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia (B,C,D). Obsérvese la discontinuidad en membrana basal de las prolongaciones epiteliales (PE) en pacientes con agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia (B,C,D). En marrón: citoqueratina-14; núcleos en violeta. 10  $\mu$ m (A, B, C, D). Elaboración propia.

## DISCUSIÓN

La membrana basal es conocida por proporcionar integridad, elasticidad y un microambiente dinámico que modula la interacción bioquímica, mecánicas y posibilita las interacciones celulares. En efecto, la acción desmedida y constante de fuerzas mecánicas parecen alterar su rigidez y plasticidad.<sup>(16)</sup> En el presente estudio piloto, en todos los pacientes con AGTO se identificaron prolongaciones epiteliales de gran tamaño y extendidas

	Grado I			Grado II		
	Mediana	Rango intercuartílico	P valor	Mediana	Rango intercuartílico	P valor
Grupo test (AGTO)	4	2	< 0.001	3	3	< 0.001
Grupo control	1	1		1	1	



**Fig. 3.** Rupturas de la membrana basal (A) Diferencias en el número de rupturas de la membrana basal (Grado I) y las rupturas acompañadas de células (Grado II) entre el grupo con AGTO y el grupo control. (B) Distribución del número de rupturas de la membrana basal (Grado I) y las rupturas acompañadas de células (Grado II) entre el grupo con agrandamiento gingival inducido por tratamiento de ortodoncia y el grupo control. Elaboración propia.

hacia el tejido conectivo subyacente. Estas características son comunes y han sido reportadas anteriormente en pacientes diagnosticados con AG.<sup>(17,18,19)</sup> El conjunto de aspectos histopatológicos observados en este estudio, expone el impacto que tendrían las tensiones mecánicas sobre la encía durante el tratamiento ortodóncico. En estos pacientes, las células de la capa basal parecían perder el contacto entre ellas y estarían migrando hacia el tejido conectivo. Un proceso similar es identificado en tejidos gingivales con AG por medicamentos donde fueron detectado marcadores del proceso EMT.<sup>(12)</sup>

La EMT también participa como regulador de procesos que hacen posible la formación y función de sistemas, órganos y tejidos. Sin embargo, su desregulación puede inducir distintas patologías, incluyendo la fibrosis tisular. Es posible que en los pacientes con AGTO primero se genere una pérdida de la integridad de la membrana basal y posteriormente, ocurra el proceso donde las células epiteliales adquieren rasgos mesenquimales.<sup>(20,21)</sup> Previamente, se ha indicado la implicación y regulación de marcadores de EMT en el sobrecrecimiento de tejido gingival similares morfológicamente a los estudiados en el presente trabajo.<sup>(12,22)</sup>

Considerando que la pérdida de la integridad de la membrana basal suele ser un aspecto importante en la EMT, este trabajo investigó si la presencia de alteraciones estructurales de la membrana basal podría ser notoria en las muestras de encía de pacientes con AGTO. Los resultados observados indican que las rupturas de las membranas basales de los tejidos gingivales grado I y grado II fueron más frecuentes en los pacientes con AGTO, comparados con los tejidos de individuos del grupo control. Si bien los resultados expuestos aquí son presentados en una población de diez pacientes y constituyen hallazgos preliminares, ellos ameritan ser ampliados mediante análisis de expresión génica y la expresión inmunohistoquímica de marcadores de proliferación celular y elementos relacionados con la integridad de la membrana basal como el colágeno tipo IV. De otro lado, sería pertinente establecer en futuros trabajos de investigación si existe una correlación entre la duración del tratamiento ortodóncico y la presencia del AG, tal como ha sido propuesto en otros estudios.<sup>(5,6)</sup>

A propósito de la pérdida de integridad de la membrana basal, estudios realizados en sujetos con AG asociado a medicamentos, han reseñado la disminución en la expresión de E-Cadherina y niveles elevados de FSP-1 en el epitelio gingival.<sup>(11,12,23)</sup> Aunque este trabajo no incluyó la identificación de estos marcadores, es probable que la pérdida de la adherencia de las células del epitelio gingival identificada en los pacientes con AGTO, favorezcan una alteración en sus niveles de expresión. Por tanto, sería pertinente realizar una exploración en biopsias de tejido gingival de pacientes con AGTO y establecer la expresión de la E-Cadherina y FSP-1. Por lo tanto, no descartamos que la destrucción parcial de la membrana basal de los tejidos con AGTO como efecto del posible estrés mecánico generados durante los movimientos ortodóncicos, involucre la activación de cascadas de señalización capaces de generar una sinergia entre el factor 2 de Red de comunicación celular (CCN2) y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1) y favorecer de esta manera, el desplazamiento de células del tejido epitelial hacia el tejido conectivo. Por su parte, la expresión de la citoqueratina 14 detectada en el presente trabajo es coherente con los análisis histológicos y se corresponden con reportes previos donde las células de la capa basal del epitelio fueron positivas para este inmunomarcaje.<sup>(23,24)</sup>

En resumen, el análisis de los resultados descritos en este trabajo, señalan que el tejido gingival de pacientes con AGTO presentan discontinuidades que afectan la integridad de la membrana basal. Estas observaciones estarían en concordancia con un incremento de la plasticidad del epitelio. Producto de la ruptura de la membrana basal es factible que las células del epitelio gingival migren hacia el tejido conectivo y sufran un proceso de transdiferenciación. Con el propósito de obtener mayor información de los eventos fisiopatológicos que involucran al AGTO, es pertinente, además de lo anteriormente expuesto, la utilización de modelos de

cultivo 3D con fibroblastos gingivales y células epiteliales de estos pacientes. Este modelo aportaría elementos teóricos que mejoraran la comprensión y los posibles efectos de las fuerzas mecánicas a nivel celular.

## CONCLUSIÓN

Las observaciones encontradas revelan que el epitelio de pacientes con AGTO experimentan la ruptura de la membrana basal. Estas discontinuidades favorecerían las interacciones y posible migración de las células del tejido epitelial hacia el tejido conectivo. Aspectos que serían de amplio interés esclarecer en futuras investigaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Drăghici EC, Crăițoiu Ș, Mercuț V, Scrieciu M, Popescu SM, Diaconu OA, et al. Local cause of gingival overgrowth. *Clinical and histological study. Rom J Morphol Embryol.* 2016 [acceso 20/05/2022];57(2):427-35. Disponible en: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/570216427435.pdf>
- Sharma R, Das P, Kairo A, Kale SS. Phenytoin-Induced Gingival Overgrowth with Predominant Involvement of Hard Palate and Floor of Oral Cavity: A Case Report and Review of Literature. *J Neurosci Rural Pract.* 2020 [acceso 20/05/2022];11(2):349-352. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709249>
- Manzur-Villalobos I, Díaz-Rengifo IA, Manzur-Villalobos D, Díaz-Caballero AJ. Agrandamiento gingival farmacoinducido: Serie de casos. *Univ. Salud.* 2018 [acceso 20/05/2022];20(1):89-96. Disponible en: <https://doi.org/10.22267/rus.182001.113>
- Fang L, Tan BC. Clinical presentation and management of drug-induced gingival overgrowth: A case series. *World J Clin Cases.* 2021 [acceso 20/05/2022];9(32):9926-9934. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i32.9926>
- Almansob YA, Alhammadi MS, Luo XJ, Alhadj MN, Zhou L, Almansoub HA, Mao J. Comprehensive evaluation of factors that induce gingival enlargement during orthodontic treatment: A cross-sectional comparative study. *Niger J Clin Pract.* 2021 [acceso 20/05/2022]; 24(11):1649-1655. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_69\\_21](https://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp_69_21)
- Pinto AS, Alves LS, Zenkner JE do A, Zanatta FB, Maltz M. Gingival enlargement in orthodontic patients: Effect of treatment duration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017 [acceso 20/05/2022];152(4):477-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2016.10.042>
- Zanatta FB, Ardenghi TM, Antoniazzi RP, Pinto TMP, Rösing CK. Association between gingival bleeding and gingival enlargement and oral health-related quality of life (OHRQoL) of subjects under fixed orthodontic treatment: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2012 [acceso 20/05/2022];12(1):53. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-53>
- Orozco-Páez J, Méndez-Rodríguez MA, Rodríguez-Cavallo E, Díaz-Caballero A, Méndez-Cuadro D. Protein carbonylation associated with nickel liberation in orthodontic gingival overgrowth. *Arch Oral Biol.* 2022 [acceso 20/05/2022];125:105103. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoral-bio.2021.105103>
- Rodríguez Vásquez A, Fernández García L, Valladares Trochez E. Prevalencia de agrandamiento y retracción gingival en pacientes con tratamiento de ortodoncia. *PC.* 2018 [acceso 20/05/2022];13:21-31. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/pc.v13i0.5918>
- Simancas-Escorcía V, Leal-Betancur J, Díaz-Caballero A. Expression of type III collagen in hypertrophic gingival tissue of patients with orthodontic treatment: a pilot study. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2020 [acceso 20/05/2022];32(2): 53-63. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.rfo.v32n2a5>
- Sume SS, Kantarci A, Lee A, Hasturk H, Trackman PC. Epithelial to Mesenchymal Transition in Gingival Overgrowth. *Am J Pathol.* 2010 [acceso 20/05/2022];177(1):208-18. Disponible en: <https://doi.org/10.2353/ajpa-th.2010.090952>
- Sridharan S, Nunna P, Jaicob TE, Agustine D, Shetty V, Srirangarajan D. Role of Epithelial Mesenchymal Transition in Phenytoin Influenced Gingival Overgrowth in Children and Young Adults. A Preliminary Clinical and Immunohistochemical Study. *J Clin Pediatr Dent.* 2019 [acceso 20/05/2022];43(5):350-5. Disponible en: <https://doi.org/10.17796/1053-4625-43.5.9>
- Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal.* 2014 [acceso 20/05/2022];7(344):re8-re8. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005189>
- Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 [acceso 20/05/2022];57(6):695-713. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02103.x>
- Uzel MI, Kantarci A, Hong HH, Uygur C, Sheff MC, Firatli E, Trackman PC. Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2001 [acceso 20/05/2022];72(7):921-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.7.921>
- Sekiguchi R, Yamada KM. Basement Membranes in Development and Disease. *Curr Top Dev Biol.* 2018 [acceso 20/05/2022];130:143-191. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.02.005>
- Rahul M, Gauba K, Gorwade N, Kumar A. Rare case report of idiopathic gingival fibromatosis in childhood and its management. *BMJ Case Rep.* 2019 [acceso 20/05/2022]; 12(1):e227942. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-227942>
- Kim S, Nikoloudaki G, Darling M, Rieder M. Phenytoin activates Smad3 phosphorylation and periostin expression in drug-induced gingival enlargement. *Histol Histopathol.* 2018 [acceso 20/05/2022];33:18015. Disponible en: <http://doi.org/10.14670/HH-18-015>
- Sharma S, Shahi AK, Prajapati VK, Singh B. Idiopathic gingival fibromatosis with massive gingival overgrowth: A rare case report. *J Indian Soc Periodontol.* 2020 [acceso 20/05/2022];24(4):379-382. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_426\\_19](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_426_19)
- Kletukhina S, Neustroeva O, James V, Rizvanov A, Gomzikova M. Role of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Epithelial-Mesenchymal Transition. *Int J Mol Sci.* 2019 [acceso 20/05/2022];20(19):4813. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20194813>
- Chen T, You Y, Jiang H, Wang ZZ. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol.* 2017 [acceso 20/05/2022];232(12):3261-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcp.25797>
- Arora H. Immunohistochemical Localization of Epithelial Mesenchymal Transition Markers in Cyclosporine A Induced Gingival Overgrowth. *J Clin Diagn Res.* 2016 [acceso 20/05/2022];10(8):ZC48-52. Disponible en: <http://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20808.8271>
- Valach J, Foltán R, Vlk M, Szabo P, Smetana K. Phenotypic characterization of oral mucosa: what is normal? *J Oral Pathol Med.* 2017 [acceso 20/05/2022];46(9):834-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jop.12556>
- Rosin FCP, Gonsalves H, Santos AF, de Paula Novaes C, Huang I, Deboni MCZ, Corrêa L. Keratin expression in gingival tissue and primary cultured gingival keratinocytes: Are there differences? *Arch Oral Biol.* 2020 [acceso 20/05/2022];117:104780. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoral-bio.2020.104780>



## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de interés.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización: Víctor Simancas-Escorcía.

Curación de datos: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero.

Análisis formal: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

Adquisición de fondos: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

Investigación: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

Metodología: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

Administración del proyecto: Víctor Simancas-Escorcía.

Recursos: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

Software: Alejandra Herrera-Herrera.

Supervisión: Víctor Simancas-Escorcía.

Validación: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

Visualización: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

Redacción - borrador original: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

Redacción - revisión y edición: Víctor Simancas-Escorcía; Antonio Díaz-Caballero; Alejandra Herrera-Herrera.

