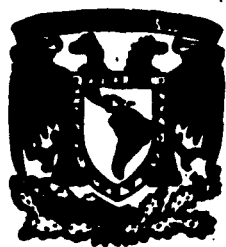


42
201



**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA**

U. N. A. M.

CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

**PRODUCCION DE HIPERPLASIA GINGIVAL
POR DILANTIN SODICO Y SU REDUCCION
MEDIANTE LA ADMINISTRACION
DE ACIDO FOLICO.**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PRESENTA
NORA MARIA AZUA ALATORRE**

SAN JUAN IZTACALA, MEXICO, ENERO 1985.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E.

	PAG.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
OBJETIVOS	9
HIPOTESIS	10
MATERIAL	11
METODO	12
RESULTADOS	14
COMENTARIOS	25
BIBLIOGRAFIA	27

R E S U M E N .

La hiperplasia gingival producida por el dilantín sódico , tiene un porcentaje de producción bastante variable, va desde - un tres al sesenta y dos por ciento.

El mecanismo de su producción es aún desconocido; no obstante, se ha visto que empleando el ácido fólico se puede llegar a reducir esta hiperplasia gingival.

En el presente trabajo, se quiso demostrar la producción de hiperplasia gingival en cobayos inducida por el dilantín sódico, y una vez producida ésta, tratar de reducirla administrando ácido fólico.

El experimento llevado a cabo duró seis meses.

Los animales de experimentación utilizados fueron seis cobayos adultos, de los que se formaron tres grupos : dos de control A y B y un testigo.

A los dos de control se les administró en iguales cantidades dilantín sódico a lo largo de los seis meses, aumentando -- gradualmente la dosis; con la salvedad de que al grupo B se le controlaron los factores irritativos locales.

Transcurridos los seis meses, se notó una pequeña diferencia en cuanto a la apariencia de las encías de dos de los cobayos, (uno del grupo A y otro del grupo B) ; ya que éstos al hacer el análisis fotográfico presentaron unas encías de color rosa pálido y una, si así se pudiera llamar, hiperplasia gingival inferior en contraposición con los restantes cobayos cuyas encías estaban ligeramente enrojecidas únicamente.

Debido al mucho tiempo de experimentación y a los resultados negativos obtenidos de éste, se decidió finalizar el experimento; por lo que ninguno de los objetivos del trabajo pudieron llevarse a cabo.

Se puede suponer que quizá los resultados negativos se obtuvieron por las siguientes razones :

- 1.- El animal de experimentación elegido no fue el apropiado.
- 2.- La dosis no fue la adecuada.
- 3.- Debido a la vía de administración elegida, el medicamento no se absorbió debidamente en el sistema digestivo o su absorción fue incompleta.
- 4.- El tiempo de experimentación fue corto.
- 5.- El haber dejado salir a los animales de su cautividad a partir del segundo mes, provocó quizá la rápida eliminación del medicamento, debida a la actividad física llevada a cabo.

I N T R O D U C C I O N .

La hiperplasia gingival producida por el dilantín sódico , droga que se utiliza más o menos universalmente para el control de los ataques convulsivos, es frecuente en un tres al sesenta y dos por ciento en los pacientes que utilizan esta droga.

Cuando se presenta, lo hace preferentemente en pacientes jóvenes, sin diferenciar raza ni sexo; " su aparición y severidad, no se relacionan necesariamente con la dosis o la duración del tratamiento con la droga " . *

Se produce por la administración de dilantín sódico (DPH, difenilhidantoína sódica) , que provoca una proliferación de células de tipo fibroblástico, epitelial e inflamatorias .

Su administración por vía general acelera la cicatrización de heridas gingivales en personas no epilépticas y aumenta la fuerza tensil de heridas abdominales en cicatrización en ratas.

El dilantín sódico interfiere en la acción del ácido fólico, por lo que es frecuente la deficiencia de ácido fólico en los epilépticos^{9,12,13}. Se han sugerido muchas hipótesis respecto a cual sea la causa por la cual los anticonvulsivos provocan deficiencia de ácido fólico, pero hasta la fecha se desconoce. Se ha pensado que la enzima conjugasa folato¹² es inhibida por el dilantín sódico, pero no se ha probado ni con estudios en vivo ni in vitro.

El mecanismo por el cual se produce la hiperplasia gingival no se conoce exactamente; se han propuesto varias teorías tales como :

- a) Mecanismo alérgico, esto basándose en el éxito de un tratamiento con antihistaminicos, pero no ha sido confirmada.
- b) Deficiencia de ácido ascórbico, que tampoco ha sido confirmada.

* Glickman I. Periodontología clínica. 1974. 4a. edición. Ed. Interamericana. México. Pág. 90.

- c) Respuesta exagerada del tejido conectivo debida a --- una alteración de la función corticoadrenal, la que -- tampoco ha sido probada.
- d) En la saliva se han encontrado cantidades proporcionales de DPH a la intensidad de la hiperplasia y la edad del paciente; por lo que se cree que la droga puede causar una toxicidad directa sobre los tejidos --- gingivales. Esta teoría no ha sido probada.

Por lo tanto, el mecanismo exacto de acción de la droga, es desconocido.

Algunos autores^{19,15,14,6,2} opinan que para que se produzca esta hiperplasia gingival, deben haber las siguientes condiciones :

- 1.- Presencia de dientes, ya que en zonas desdentadas no aparece o es rara su aparición; y en aquel sitio en donde se ha hecho una extracción, la hiperplasia desaparece.
- 2.- Presencia de irritantes locales (placa bacteriana , materia alba, impactación de alimentos) .
- 3.- Mala higiene oral.
- 4.- Presencia de inflamación.

Otros autores^{15,6} opinan que solo la presencia de los dientes es necesaria; ya que en personas que tienen una escrupulosa higiene oral y sin datos anteriores de inflamación, se ha presentado esta hiperplasia.

Por lo tanto, la hiperplasia gingival puede ser atribuida al uso de la droga, o en unión de ésta con los irritantes locales; pero también puede no presentarse en algunos pacientes cuyas bocas muestran abundantes irritantes locales y mala higiene oral, así como presentarse en pacientes cuyas bocas están libres de irritantes locales.

En personas propensas a desarrollarla, la aparición se ----

produce entre las dos semanas y los tres meses o más después de estar en tratamiento con la droga.

En animales de experimentación⁶, el dilantin sódico produce agrandamiento gingival, independientemente de la inflamación local.

CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS DE LA LESION :

- 1.- El agrandamiento comienza en las papilas interdentarias, lugar en el que es más pronunciado.
- 2.- El tejido agrandado es firme, fibroso, rosa pálido y resiliente, con poca tendencia a sangrar y su superficie tiene una apariencia lobulada.
- 3.- Hay un aumento generalizado de la encía marginal e interdentaria.
- 4.- El agrandamiento puede llegar a cubrir los dientes e interferir en la oclusión.
- 5.- Existe un aumento en la profundidad del surco, lo que provoca que ~~la lesión~~ pueda inflamarse posteriormente, ya que con esta nueva profundidad del surco, se forma una bolsa gingival, la cual es un fácil receptáculo de restos alimenticios favoreciendo la formación de placa, impactación de alimentos y retención de materia alba.
- 6.- Se presenta con más frecuencia en la zona anterior.
- 7.- El agrandamiento es crónico.

Si existe también inflamación, las características clínicas varían :

- 1.- Aumenta el tamaño del tejido
- 2.- El color del tejido es rojo o rojo-azulado.
- 3.- Aumenta la tendencia a la hemorragia.
- 4.- La apariencia lobulada desaparece.

CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS DE LA LESION :

- 1.- Histológicamente, el agrandamiento gingival es una -
reacción hiperplásica del tejido conectivo y epite-
lial.
- 2.- El tejido conectivo presenta haces colágenos densos
con aumento de fibroblastos y vasos sanguíneos.
- 3.- Existe ulceración e hiperplasia del epitelio de la
bolsa.
- 4.- Aglomeración subepitelial de un infiltrado predomi-
nantemente crónico.
- 5.- Existe una zona restringida de degradación del cola-
geno y de la sustancia intercelular.
- 6.- Cálculo, placa y restos próximos al defecto epite-
lial.
- 7.- Acantosis del epitelio y brotes epiteliales alarga-
dos que se extienden en profundidad dentro del te-
jido conectivo.
- 8.- Las fibras oxitalámicas son numerosas por debajo --
del epitelio y en zonas inflamadas.
- 9.- En los surcos gingivales hay inflamación, la cual es
común.
- 10.- En el epitelio hay ensanchamiento de los espacios -
intercelulares de la capa basal, edema citoplasmático
y rarefacción de desmosomas.
- 11.- El índice mitótico se encuentra descendido.

Para eliminar la hiperplasia gingival existen varios tratamientos :

- 1.- Cese de la administración de la droga, con lo que se logrará la desaparición de la hiperplasia en un lapso de uno o dos meses^{15,6} a tres o cuatro meses⁴, - según varios autores, sin posibilidad de recurrencia.
- 2.- Si el tratamiento de la enfermedad general impide la cesación de la droga, se hará gingivectomía, con la posibilidad casi segura de que a plazos variables, reincidente.
- 3.- Prescripción de otra droga anticonvulsiva.
- 4.- Si existe además de la hiperplasia gingival, inflamación, se deben eliminar factores irritativos locales y llevar un rígido control de placa bacteriana. La recurrencia de la enfermedad puede ser controlada por un raspado y curetaje periódicos y el control de la placa bacteriana, pero esto solo prevendrá el agrandamiento debido al proceso inflamatorio y no al causado por el dilantín sódico.
- 5.- Otra alternativa : Administración de ácido fólico. El ácido fólico ha sido empleado para reducir la hiperplasia producida por el dilantín sódico. Ingiriendo tres miligramos de ácido fólico al día, se han resuelto casos en los que solo estaban involucrados dos cuadrantes. Cuando el agrandamiento fue generalizado en la boca, el suplemento de ácido fólico dió resultado en el veinticinco por ciento de los casos. Sin embargo, no se han hecho pruebas hematológicas, por lo que el resultado de lo anterior -- descrito, no ha sido aceptado del todo.¹²

El ácido fólico es una vitamina esencial para la síntesis de ácidos nucleicos por lo que se requiere especialmente cuando hay síntesis de proteínas. La cantidad diaria que debe haber en el organismo para evitar la avitaminosis es de 4 miligramos.

Se encuentra en verduras de hoja verde como son las espinacas, lechuga, espárragos, apios, acelgas, achicorias, etc.; también se encuentra en vísceras de puerco y vaca y lo sintetiza así mismo la flora intestinal.

Se absorbe en la parte superior del intestino, se almacena en el hígado y se excreta por la orina y por las heces.

Interviene en el crecimiento, formación de sangre, síntesis de colina y en el metabolismo de aminoácidos.

Su deficiencia provoca una anemia en la cual se genera en cantidades insuficientes eritrocitos. La síntesis de hemoglobina está menos afectada, por lo que hay demasiada hemoglobina para el número de células que se están formando, por lo que hay células que tienden a ser de mayor tamaño que las normales. A esto se le conoce como Anemia Megaloblástica.

Provoca así mismo anorexia, diarrea, incapacidad para absorber grasas por el tubo epitelial, trastornos de absorción del ácido fólico por el tubo digestivo, síndromes de malabsorción, daño epitelial en el intestino, anemias en la lactancia y en el embarazo, lesiones en la mucosa de revestimiento.

A nivel bucal, provoca ulceraciones de la mucosa bucal, enrojecimiento y ardor de la lengua, glositis, queilosis angular, aftas.

O B J E T I V O S .

TERMINALES :

- 1.- Que se produzca primero una hiperplasia gingival por la administración de dilantín sódico.
- 2.- Establecer si el ácido fólico tiene alguna influencia en la disminución de la hiperplasia gingival producida por el dilantín sódico.

SECUNDARIOS :

- 1.- Establecer el tiempo y la dosis necesaria de dilantín sódico para producir la hiperplasia gingival.
- 2.- Establecer si además de la administración de dilantín sódico, intervienen factores irritativos locales para la producción de la hiperplasia gingival.

H I P O T E S I S .

AL ADMINISTRAR DILANTIN SODICO A COBAYOS, SE PRODUCE UNA HIPERPLASIA GINGIVAL; SI POSTERIORMENTE ADMINISTRAMOS ACIDO FOLICO, ESTA HIPERPLASIA SE REDUCE.

M A T E R I A L .

FISICO :

- 10 Jeringas para insulina, Becton Dickinson.
- 1 Báscula para bebés.
- 60 Cajas de cartón.
- 2 Películas fotográficas Fujichrome ASA 100.
- 1 Película fotográfica Kodachrome ASA 100 F.135.
- Gasa.
- Algodón.
- 1 Cámara fotográfica Minolta.

QUIMICO :

- Agua oxigenada.
- Alcohol.
- Ampicilina.
- Bio-delta, UPJOHN.
- Cloroformo.
- Emicina, UPJOHN.
- Epamin solución inyectable, Parke Davis.
- Epamin suspensión, Parke Davis.
- Eritromicina.
- Picak, UPJOHN.
- Vitamina B 12.

BIOLOGICO :

- 9 Cobayos adultos; 8 machos y 1 hembra.

M E T O D O .

El experimento se inició el 18 de Junio de 1984 y finalizó el 14 de Diciembre de 1984.

Los cobayos se dividieron en dos grupos control A y B y un testigo.

En un inicio los dos grupos control estuvieron formados --- por cuatro cobayos cada uno, pero posteriormente debido a la --- muerte de tres de ellos en la segunda semana de experimentación presumiblemente por pulmonía; el grupo A se formó por consiguiente por tres cobayos, el grupo B por dos y el testigo por uno.

A raíz de la muerte de los tres cobayos, los restantes cobayos con excepción del testigo, empezaron a tener problemas respiratorios, por lo que se les llevó a consulta veterinaria y el veterinario les administró ampicilina .02 ml intramuscular; así --- mismo les recetó tres gotitas de Emicina oralmente; este tratamiento se llevó a cabo durante una semana.

Los animales se mantuvieron desde el inicio hasta los dos meses de experimentación aislados en cajas de cartón, las cuales se limpiaban y cambiaban diariamente.

Alrededor del primer mes de experimentación, dos de los cobayos del grupo A presentaron autocanibalismo y se comieron respectivamente sus patas traseras, por lo tanto su peso bajó considerablemente y nuevamente se tuvieron que llevar a consulta veterinaria. En esta ocasión se les recetó para que recuperaran el peso perdido vitamina B 12; además de cuidados especiales a sus patas por medio de lavados con agua tibia y agua oxigenada y untarles una pomada anticcanibalismo Picak; así mismo se les administró Eritromicina .50 ml diarios durante cinco días, y se les mandó Bio--delta intramuscular .50 ml diarios. Este tratamiento duró tres semanas.

Se pensó entonces que el motivo del canibalismo se debía a que se les mantenía aislados y en encierro, por lo que a partir de los dos meses de experimentación, se les dejó juntos y en libertad la mayor parte del día. Solución mediante la cual se evitó efectivamente, el que los cobayos afectados continuasen mordiéndose los muñones de sus patas.

La alimentación de los cobayos fue a base de alfalfa, conejina y agua.

Al grupo B se le controlaron los factores irritativos locales mediante la limpieza del hocico con una gasa cada vez -- que comían.

Diariamente se les revisaron clínicamente las encías.

Se tomaron fotografías de las encías al inicio del experimento, a los cuatro meses y al término de éste.

La dosis administrada del medicamento empleado, fue aumentando gradualmente a lo largo del experimento.

Se comenzó administrando a ambos grupos control, previa toma de peso de los animales, el cual fue en promedio de 456 gramos, Epamin suspensión inyectable 5 mg por kg de peso intramuscular. Esta vía de administración se utilizó solamente durante el primer mes, por lo que aproximadamente durante este primer mes se les administró a cada uno 45 mg de dilantin sódico diarios.

Pero esta vía de administración tuvo que suspenderse porque las zonas en donde se les aplicaban las inyecciones, presentaron unas grandes úlceras y se decidió entonces cambiar la -- vía de administración.

De esta manera, la vía de administración elegida fue la oral, y se les dió a partir del segundo mes de experimentación -- Epamin en suspensión; se les comenzó dando 74 mg diarios del -- dilantin sódico, dosis que fue aumentando hasta llegar a los 150 mg diarios, lo cual ocurrió en el cuarto mes y de éste al -- sexto mes continuáronse dando los 150 mg diarios.

R E S U L T A D O S .

En el primer mes de experimentación, en el grupo A se vió - enrojecimiento de las encías en dos de los cobayos. En el tercero se vió un ligero agrandamiento en ambas encías superior e inferior, sin enrojecimiento.

En el grupo B, los dos cobayos presentaron enrojecimiento de encías y un pequeño agrandamiento de las mismas.

Al segundo mes, el cobayo # 1 del grupo A continuó presentando enrojecimiento de las encías; el # 2 presentó un pequeño agrandamiento en la encía superior, y en la inferior también el pequeño agrandamiento pero además enrojecimiento. El # 3 continuó presentando el agrandamiento en ambas encías.

En el grupo B, los dos cobayos siguieron presentando el pequeño agrandamiento.

Al tercer mes, el enrojecimiento disminuyó en ambos grupos control, lo mismo que los pequeños agrandamientos. Únicamente en el cobayo # 3 A el pequeño agrandamiento siguió notándose.

Para el cuarto mes, el enrojecimiento de las encías siguió igual que en el tercer mes para ambos grupos.

El cobayo # 3 A presentó un poco más el agrandamiento en la encía inferior anterior. (Fig. 6).

El cobayo # 2 B presentó también un pequeñísimo agrandamiento. (Fig. 12).

En el quinto mes el agrandamiento presentado por el cobayo # 3 A empezó a disminuir y sus encías a tornarse rojizas.

Los cobayos # 1 A y # 2 B empezaron a presentar un pequeño agrandamiento y disminución del enrojecimiento.

Para el resto de los cobayos de los dos grupos, se notó solo enrojecimiento de las encías.

Al término del experimento, el cobayo # 3 A presentó sus encías de una coloración rosada (Fig. 7) , sin rastro alguno de haber presentado alguna vez un pequeño agrandamiento.

Los cobayos # 1 A (Fig. 3) y # 2 B (Fig 13) , siguieron presentando un pequeñísimo agrandamiento en la encía anterior inferior, el color de sus encías fue rosa pálido.

Con tan poco significativos resultados; tomando en cuenta el ya mucho tiempo de experimentación, ya que los pronósticos para la producción de la hiperplasia son de las dos semanas a los tres meses o más después de estar en tratamiento; se decidió finalizar el experimento. Por lo que la hipótesis postulada para este trabajo, no pudo ser comprobada; ni sus objetivos llevados a cabo.

A continuación se presentan las fotografías de los seis animales de experimentación tomadas al inicio, a los cuatro y a los seis meses de éste.



FIGURA 1. FOTOGRAFIA INICIAL.

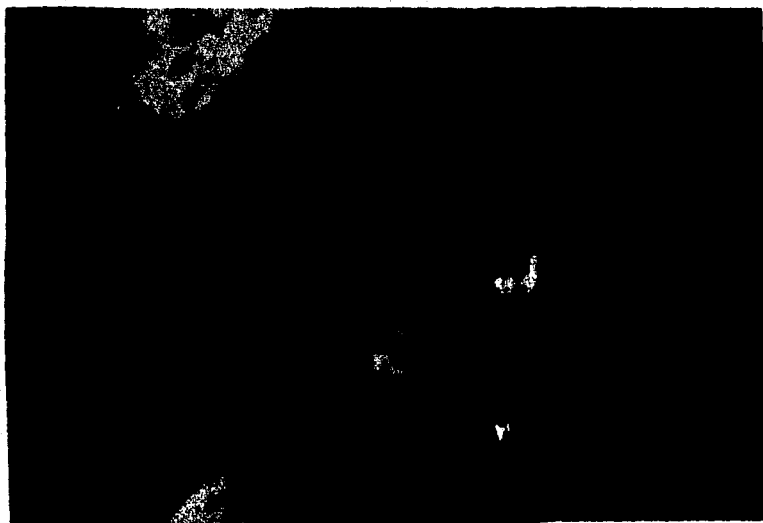


FIGURA 2. FOTOGRAFIA A LOS 4 MESES.



FIGURA 3. FOTOGRAFIA A LOS 6 MESES.



FIGURA 4. FOTOGRAFIA A LOS 4 MESES.



FIGURA 5. FOTOGRAFIA A LOS 6 MESES.



FIGURA 6. FOTOGRAFIA A LOS 4 MESES.



FIGURA 7. FOTOGRAFIA A LOS 6 MESES.



FIGURA 8. FOTOGRAFIA INICIAL.



FIGURA 9. FOTOGRAFIA A LOS 4 MESES.



FIGURA 10. FOTOGRAFIA A LOS 6 MESES.



FIGURA 11. FOTOGRAFIA INICIAL.



FIGURA 12. FOTOGRAFIA A LOS 4 MESES.



FIGURA 13. FOTOGRAFIA A LOS SEIS MESES

ANIMAL TESTIGO



FIGURA 14.

COMENTARIOS.

A ciencia cierta no se sabe cual es el mecanismo exacto de acción del dilantín sódico y se produzca la hiperplasia gingival. Por lo mismo tampoco podemos saber por qué no se produce en otros casos.

Bear(1975) comenta que debe existir una propensión a desarrollarla, y de serlo así, se produce entre las dos semanas y los tres meses o más.

En este caso, se estuvo experimentando a lo largo de seis meses sin lograr resultados positivos; quizá no se tomó al animal de experimentación adecuado, pero Bear y Reynolds(1980), sugieren que el dilantín sódico crea una deficiencia de ácido ascórbico y precisamente Haukness(1980) afirma que los cobayos tienen carencia de vitamina C, por lo que son un modelo muy adecuado para el estudio de la síntesis del colágeno.

Thoma(1973) dice del dilantín sódico que es un medicamento que estimula directamente la secreción fibroblástica del colágeno y sustancias precursoras del colágeno.

Por otra parte, se piensa que la dosis y el tiempo de experimentación no fueron adecuados, pero se ha comprobado que la dosis y la duración del tratamiento tienen importancia dudosa en la aparición de la hiperplasia, Bear(1975), Glickman(1974).

También se cree que debido a la vía de administración utilizada, no se obtuvo la hiperplasia, pero Staple y colaboradores (1978) demostraron la aparición de hiperplasia gingival en macaca arctoides a las nueve semanas de estar administrando el dilantín sódico en suspensión.

Así mismo, se cree que el haber dejado salir a los animales de su cautividad, provocó un aumento de adrenalina al llevar a cabo una actividad física intensa, impidiendo como lo demuestran en un reciente estudio Vázquez y col.(1984), que el

dilantín sódico disminuyera la cantidad de adrenalina, impidiendo que posiblemente el dilantín sódico no actuase.

A través de este trabajo quedan abiertas varias posibilidades para probar lo que aquí se trató de hacer .

Quizá se podrían obtener resultados satisfactorios al :

- 1.- Utilizar otro animal de experimentación en el que anteriormente se haya probado la aparición de la hiperplasia gingival, como son : ratas⁶, gatos^{16,21}, hurones²¹, macaca arctoides¹⁸.
- 2.- Aumentar la dosis de dilantín sódico.
- 3.- No cambiar la vía de administración, sino utilizar solo una.
- 4.- Alargar el tiempo de experimentación.
- 5.- No dejar a los animales salir de su cautividad.

Y finalmente, una vez lograda la hiperplasia gingival, tratar de reducirla por medio de la administración de ácido fólico para comprobar su uso terapéutico en el tratamiento de la hiperplasia gingival producida por el dilantín sódico.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Alfonso E.Bioquímica, metabolismo y alimentación del hombre.1979.1a. edición.Editorial Orión.México.
- 2.- Bear P. & Benjamín Sh.Enfermedad periodontal en niños y adolescentes.1975.1a. edición.Editorial Mundi.Buenos Aires.
- 3.- Brady R.Curso programado de anatomía y fisiología.Nutrición, metabolismo y equilibrio hidroelectrolítico.1978.1a.edición.Editorial Limusa.México.
- 4.- Carranza F.Compendio de periodoncia.1981.3a.edición.Editorial Mundi.Buenos Aires.
- 5.- Farías G.Elementos de bioquímica y fisiología.1970.Editorial Francisco Méndez O.México.
- 6.- Glickman I.Periodontología clínica.1974.4a.edición.Editorial Interamericana.México.
- 7.- Goodman & Gilman.Las bases farmacológicas de la terapéutica.1981.6a.edición.Editorial Médica Panamericana.México.
- 8.- Haukness J. & Wagner J.Biología y clínica de los conejos y roedores.1980.2a.edición.Editorial Acribia.Zaragoza.

- 9.- Horrobin D.Lo esencial de la bioquímica, endocrinología y nutrición.1976.1a.edición.Editorial El Manual Moderno.México.
- 10.- Icaza S.& Béhar M.Nutrición.1981.2a.edición.Editorial Interamericana.México.
- 11.- Laguna J.Bioquímica.1976.2a.edición.Editorial La Prensa Médica Mexicana.México.
- 12.- Mallek H.Dilantin and folic acid status.May.--1981.J.Periodontol.52 (5) : 255-8.
- 13.- Meyers F.Manual de farmacología clínica.1980.-4a.edición.Editorial El Manual Moderno.México.
- 14.- Orban.Periodoncia.1975.4a.edición.Editorial Interamericana.México.
- 15.- Pawlak E. & Hoag P.Conceptos esenciales de periodoncia.1978.1a.edición.Editorial Mundi.Buenos Aires.
- 16.- Reynolds R.Therapeutic alternatives in phenytoin induced gingival hyperplasia.Sept.1980. - J.Periodontol.51 (9) : 516-20.
- 17.- Shakir S. & Nawal Y. & Suhaila A.Effect of phenytoin on mitotic activity of gingival tissue and a cultured fibroblasts.Dec.1981.J.Periodontol.52 (12) : 747-49.

- 18.- Staple P.Diphenylhidantoin gingival hiperplasia in Macaca arctoides: Prevention by inhibition - of dental plaque deposition.Jun.1978.J.Periodontol.49 (6) : 310-25.
- 19.- Stone S. & Kalis P.Periodontología.1976.Editorial Interamericana.México.
- 20.- Sutlie J.Fundamentos de bioquímica.1979.2a.edición.Editorial Interamericana.México.
- 21.- Thoma.Patología oral.1973.1a.edición.Editorial Salvat Editores.México.
- 22.- Vázquez P.Concentración de adrenalina de pacientes con difenilhidantoinato de sodio.Noviembre 1984.E.N.E.P. Iztacala.