



Universidad Nacional Autónoma de México

229
ZES

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**AGRANDAMIENTO GINGIVAL
INDUCIDO POR CICLOSPORINA**

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANA DENTISTA
P R E S E N T A:
ANDREA DE LOS SANTOS HERNANDEZ

P A R O D O N C I A
DECIMOSEXTA PROMOCION

ASESOR: DR. ARTURO FLORES ESPINOZA

FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1995



FALLA DE ORIGEN
FALLA DE ORIGEN



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.

AGRADECIMIENTOS

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

AMIS PADRES POR SU CARIÑO Y APOYO

GRACIAS

INTRODUCCION.

La Ciclosporina A (CsA), es un agente inmunosupresor selectivo, usado extensivamente en la cirugía de trasplantes para prevenir el rechazo del injerto.

La Ciclosporina A presenta una gran variedad de efectos colaterales, pero de interés muy particular para el cirujano dentista es aquél relacionado con el uso crónico de la droga y el Agrandamiento Gingival, debido a las alteraciones estéticas y funcionales que puede desencadenar en el parodonto.

Son innumerables los casos reportados, así como los estudios sobre la variedad o diversidad de factores que pueden influir en la incidencia y gravedad de este problema.

El Agrandamiento Gingival inducido por la terapia con Ciclosporina A resulta semejante al provocado por el fármaco denominado Fenitoína, el cual es empleado para el tratamiento de pacientes epilépticos.

En la presente tesina se estudiara en forma breve y sistemática, su farmacodinámia, farmacocinética, sus principales manifestaciones en el parodonto y los factores que pueden influir en la incidencia y gravedad de dicha manifestación, así como el tratamiento profesional a seguir.

Este trabajo está encaminado a servir como una referencia para el estudiante de la carrera de Odontología sobre un tema poco tratado.

**A T E N T A M E N T E.
ANDREA DE LOS SANTOS HERNANDEZ.**

CAPITULO I.

"ANTECEDENTES HISTORICOS"

I. ANTECEDENTES HISTORICOS.

La Ciclosporina A (CsA), es un polipéptido derivado del aceite del hongo *Trichoderma Polysporum* y *Cylindrocap um lucidum* o *Tolyocladium inflatum* Gams, descubierto por Borel en 1972, como un fármaco con propiedades inmunosu-presoras potentes. En en 1974, realizó estudios en anima-les que demostraron la capacidad inmunosupresora de la propia droga. Se ha introducido en el trasplante clínico en los últimos años, reduciendo de manera importante la la mortalidad asociadas con los trasplantes de órganos, mejorando del 50 al 96% el promedio de 5 años para los trasplantes de órganos sólidos.⁽¹⁴⁾

Por lo que el mayor avance en el trasplante de órga-nos durante la década pasada a sido el descubrimiento de este agente inmunosupresor selectivo, cuyo efecto dual es conocido contra el rechazo y la enfermedad injerto contra huésped.

Se introdujó por primera vez en 1983 bajo la marca registrada sandimmun. A partir de este año son numeroso los casos reportados de agrandamiento gingival, originado principalmente, como uno de los efectos secundarios no deseados en la terapia con Ciclosporina A en pacientes que han sido objeto de algún tipo de trasplante de órganos.⁽²²⁾

De esta forma, en ese mismo año, se comienzan las investigaciones clínicas sobre los casos reportados de Agrandamiento Gingival inducidos por Ciclosporina:

- En 1983, Rateitschak-Pluss realizó una investigación basándose en tres pacientes que habían recibido un trasplante renal. A los pacientes se les había administrado una dosis de 10 mg/Kg del peso corporal; valorándose previamente el estado de salud del parodonto. Se encontró pérdida del ósea del mismo. El siguiente tratamiento fue: en uno de los casos extracción de dientes y gingivectomía, y en los otros dos realizó gingivoplastia. Los resultados demostraron que el agrandamiento gingival comenzó entre las 4 y 6 semanas después de haberse efectuado el trasplante. Las condiciones gingivales mejoraron después del raspado inicial. El riguroso control de placa es de vital importancia para prevenir la reincidencia. ⁽¹⁷⁾

- Wysocki. en el mismo año reportó un estudio en 18 pacientes que habían recibido un trasplante renal, de los cuales 14 presentaron pocos cambios gingivales y 2 presentaron severos cambios gingivales. Se registraron los niveles de ciclosporina en suero antes y 2 horas después de la dosis. En 2 de los casos se presentó un agrandamiento gingival severo a los que se les practicó una gingivectomía. Los resultados demostraron que dicho agrandamiento inducido por ciclosporina A, en parte estuvo relacionado a irritantes gingivales, pero también se encontró que éste puede estar relacionada con la sensibilidad individual de los pacientes a la droga, sus metabolitos. y que la severidad de la hiperplasia gingival puede seguir un curso cíclico. ⁽²²⁾

- En 1984, Tyldesley y Rotter, quienes basaron su investigación en 36 pacientes que habían recibido trasplante renal; reportaron en la prevaloración parodontal que algunos pacientes presentaban ya agrandamiento gingival, después de un período de 2 años, de tomar ciclosporina A. El tratamiento consistió en cirugía gingival necesaria y control de la placa. Se encontró que 9 pacientes (25%) desarrollaron agrandamiento gingival, se puso énfasis en el logro temprano de un estándar alto de higiene bucal para prevenir dicho agrandamiento.

- Adams y Davies, realizaron sus estudios en 2 pacientes que habían recibido trasplante de corazón; la dosis que recibieron de ciclosporina A fue de 500 mg/día. Ellos presentaron agrandamiento gingival por lo que se les practicó tratamiento quirúrgico, e instrucciones de higiene bucal intensivas. Se demostró que la hiperplasia gingival puede estar relacionada con las dosis de ciclosporina.

Sin embargo, se debe de poner atención en un riguroso control de la placa y una higiene bucal intensiva.⁽²²⁾

- En 1985, Bennett y Christian, quienes realizaron sus estudios en un paciente que había recibido un trasplante renal, al cual se le administró 450 mg/día del fármaco. Se demostró

que el agrandamiento gingival ocurrió dentro los 2 meses de llevar acabo la terapia con ciclosporina A, al paciente se le fue realizada una cirugía y se le mantuvo con una estricta higiene bucal, nunca hubo recidiva.⁽²²⁾

- En 1986, Daley, realizó sus estudios en 100 pacientes, de los cuales 18 habían recibido trasplante renal y 78 sufrían de diabetes tipo I. En la valoración parodontal se encontró que presentaban agrandamiento gingival, placa e irritantes locales. Los pacientes recibían dosis mínimas de ciclosporina A. Se encontró que el 70% de los pacientes presentaban algún grado de hiperplasia gingival la cual no estuvo relacionada con la dosis del fármaco.

Se estableció que no es necesaria altas concentraciones de ciclosporina A en suero para que ocurra un agrandamiento. La severidad del agrandamiento se relacionaba con la presencia de la placa dental e irritantes locales.⁽²²⁾

- En 1987, Bartold, realizó su estudio en un paciente de trasplante renal, cuya dosis inicial de ciclosporina fue de 25 mg/kg y reducida después de un período de 2 años a 1.9 mg/kg. En la prevaloración parodontal presentaba agrandamiento gingival muy marcado en la zona labial de los dientes y la higiene bucal era pobre. Al paciente se le realizó una gingivectomía y se mantuvo en observación durante 6 semanas, no hubo reincidencia.

- Seymour, quien realizó su estudio en 24 pacientes que habían recibido trasplante renal, de los cuales 12 fueron tratados con ciclosporina y los 12 restantes con azatioprina, en la valoración inicial se descubrió indicios de placa, de inflamación gingival y agrandamiento gingival. Se promedió la dosis de ciclosporina A, durante un período de 6 meses de la investigación. Se encontró que los pacientes tratados con ciclosporina A tuvieron significativamente más agrandamiento gingival y sitios de sondeo de 3mm de profundida. No se encontró una relación significativa entre el agrandamiento gingival y la presencia de la placa. Meses después del trasplante, así mismo se observó una significativa relación entre la concentraciones plasmáticas de ciclosporina durante los 6 meses de investigación, y el cambio de porcentaje en los resultados de hiperplasia gingival desde lo basal no se encontró una relación significativa entre la hiperplasia gingival y la presencia de placa.⁽²²⁾

- Ross, en 1989, investigó en 42 pacientes controlados en pareja, en edad y sexo, que recibieron trasplante de hígado. La revaloración inicial descubrió indicio de placa, indicio de bolsas profundas gingivales y ensanchamientos de encía libre. Los niveles de suero de ciclosporina fueron elevados 24 horas después del examen dental. No se encontraron relaciones significantes entre las concentraciones de suero de ciclosporina y cualquiera de las medidas periodontales. Los autores recomendaron una estricta higiene bucal en los pacientes de trasplante de hígado tratados con ciclosporina.

- En 1990, Seymour y Smith, Realizaron su estudio en 27 pacientes que habían recibido un trasplante renal. En la valoración inicial se resubrieron indicios de placa, inflamación gingival, bolsas gingivales profundas así como agrandamiento gingival. Se aplicó un promedio de las dosis ciclosporina A y las concentraciones de sangre durante un período de 6 meses de la investigación. 12 pacientes entraron aun programa de higiene bucal y los 15 restantes no recibieron dicho programa.

Se encontró que ambos grupos presentaron un incremento significativo en los resultados de agrandamiento gingival. Se concluyó que el control de placa no fueron determinantes importantes para el aumento del agrandamiento gingival.⁽²²⁾

CAPITULO II.

"TIPOS DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL"

A) Generalidades.

- 1.- Idiopático.**
- 2.- Inducido por medicamento.**

- a) Fenitoína.**
- b) Nifedipina.**

II. TIPOS DE AGRANDAMIENTO.

A) GENERALIDADES.

Dentro de las enfermedades periodontales se encuentran aquellos trastornos a los que se les denomina agrandamientos gingivales que pueden ser idiopáticos o bien de tipo medicamentoso.

La Hiperplasia o Agrandamiento Gingival, consiste en un aumento de los elementos fibrosos de la encía, una hiperplasia fibrosa.⁽⁹⁾

A continuación mencionaremos en forma breve a la fibromatosis gingival hereditaria o idiopática, así como también a la inducida por fenitoína, la cual presenta ciertas características semejantes con la inducida por Ciclosporina A y a la nifedipina que se encuentra dentro del grupo de fármaco que induce a un agrandamiento gingival.

1.- FIBROMATOSIS GINGIVAL IDIOPATICA

Se caracteriza por un agrandamiento gingival relacionado con una mayor cantidad de colágena madura.

Los casos idiopáticos con fundamento genético reciben el nombre de fibromatosis gingival hereditaria. Por lo general es un rasgo autosómico dominante y excepcionalmente recesivo.⁽⁹⁾



CARACTERISTICAS CLINICAS:

La hiperplasia afecta a la encía insertada, así como el margen gingival y la papila interdental, al contrario de la hiperplasia inducida por la fenitoína, que se limita frecuentemente al margen gingival y a la papila interdental. Es común que abarque las superficies vestibulares y linguales de los maxilares, pero la lesión puede circunscribirse a un solo maxilar. La encía es rosada, de consistencia fibrosa firme y agrandada.

En casos avanzados los dientes están casi totalmente cubiertos y el agrandamiento se proyecta hacia la cavidad bucal. Las alteraciones inflamatorias secundarias son comunes en el margen gingival.

La fecha de iniciación de este padecimiento se encuentra asociada con la erupción de los órganos dentarios, generalmente los dientes permanentes, pero se han reportado casos en que aparece a los pocos meses de edad y aún al nacer. Es muy raro que se presente en la edad adulta. ⁽⁹⁾

HISTOPATOLOGIA

Existe un aumento de tejido conectivo, que es relativamente avascular, y que se compone de haces colágenos densos y numerosos fibroblastos. El epitelio superficial está ensanchado, hay acantosis con brotes epiteliales alargados. ⁽⁹⁾

ETIOLOGIA

Ciertos casos han sido explicados sobre la base hereditaria, pero la etiología es desconocida y la hiperplasia propiamente se designa como idiopática. ⁽¹⁾

2.- AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FRAMACO.

a) HIPERPLASIA POR FENITOINA

La fenitoína (sodio 5,5-difenilhidantoína) ha sido el fármaco de elección para epilepsia durante más de 50 años y lo describieron por primera vez (Putnam y Erritt 1937).⁽⁹⁾

CARACTERISTICAS CLINICAS

La hiperplasia inducida por la fenitoína conduce a menudo al hipercrecimiento de las papilas, dejando un margen no afectado o poco afectado. los signos de inflamación están casi siempre presentes. Los cambios clínicos tempranos del la encía son dolor y sensibilidad que se presentan de dos a tres semanas después de iniciar el tratamiento con fenitoína.⁽⁹⁾

El agrandamiento gingival se vuelve clínicamente evidente durante los primeros seis a nueve meses de tratamiento como extrusión y sobrecrecimiento de las papilas interdetales que forman masas de tejido firmes, móviles y triangulares. Estas se incrementan en magnitud durante uno a dos años siguientes y se fusionan mesial y distalmente para formar una cortina continua de encía marginal agrandada que llega a su máximo tamaño en ese tiempo. La encía adherida presenta nódulos firmes con aspecto granular en la superficie labial. Cuando no hay crecimiento

papilar, el agrandamiento gingival se desarrolla como un festón o media luna marginal diferente que reduce de manera gradual la longitud de la corona clínica. Es poco frecuente la migración apical del epitelio de unión, por lo que se crean pseudobolsas profundas a medida que continúa la acumulación del tejido circundante. La higiene bucal es muy difícil, lo que trae como resultado acumulación de placa con inflamación gingival y caries cervical y de esmalte; también es frecuente la halitosis.⁽⁹⁾

La tendencia hacia la hiperplasia varía considerablemente en cantidad y localización. Así, por ejemplo, es más pronunciada en los dientes anteriores y más extensa en las superficies vestibulares que en las linguales. Es también mayor en el maxilar superior que en la mandíbula. El hipercrecimiento es probablemente más pronunciado cuando mayor es la dosis.

HISTOPATOLOGIA

En la hiperplasia se ve la inflamación del tejido conectivo y del epitelio. Hay acantosis y brotes epiteliales largados que se extienden en profundidad dentro del tejido conectivo. Este presenta haces de colágena densos con aumento de fibroblasto y nuevos vasos sanguíneos. Fibras oxitalánicas son frecuentes por debajo del epitelio y en zonas inflamadas. La inflamación es común a lo largo de las superficies del surco gingival.

ETIOLOGIA

El mecanismo biológico para el hipercrecimiento gingival en la terapia con fenitoína no es totalmente conocido. La fenitoína puede ser estimulante fibroblástico, aunque algunos informes no lo sostienen.⁽⁹⁾

b) HIPERPLASIA POR NIFEDIPINA

La nifedipina, (Dimetil 1,4-dihidro-2,6 dimetil-4,nitrofenil piridina 3,5 dicarboxilato.) es usada desde 1987 en el tratamiento de angina de pecho, segun referencias la nifedipina induce al agrandamiento gingival, en pacientes con enfermedad cardiaca (Lucas y col,1985).

Las lesiones gingivales causadas por este fármaco son clínicamente similares a las causadas por fenitoína o ciclosporina A. Todos los segmentos de la dentición susceptibles al agrandamiento, pero los afectados con mayor frecuencia y gravedad son los segmentos faciales anteriores. Las manifestaciones inflamatorias, secundarias, son más frecuentes debido a que se afecta la higiene bucal por el exceso de tejido.⁽⁴⁾

El cuadro histopatológico presenta engrosamiento epitelial con enlogación de papilas digitiformes y preponderancia de tejido conectivo y abundantes fibroblastos (ramon y col.1984) parece ser que el control de placa, un raspado y alisado radicular ayudan a prevenir y moderar el agrandamiento gingival.⁽⁹⁾

CAPITULO III.

"CICLOSPORINA"

- A) Estructura Química
- B) Mecanismos de Acción.
- C) Forma de absorción, metabolización y
eliminación.
- D) Efectos secundarios.
- E) Indicaciones y contraindicaciones.
- F) Dosis.

III. CICLOSPORINA.

La Ciclosporina A pertenece a la familia de inmunosupresores, específicamente a los agentes no citostáticos.

Los fármacos inmunosupresores se han propuesto para el tratamiento de enfermedades provocadas por autoagresión o para prevenir el rechazo de trasplante de órganos. Mediante su empleo se intenta disminuir o evitar determinadas respuestas del sistema inmune.

La década de los 80's se considera como la era de la ciclosporina A,⁽²⁰⁾ ya que al sintetizarse se hizo posible la expansión de su uso, por lo que hoy en día es empleada en todo el mundo, en todos los tipos de cirugía de trasplante; así como también se éstos utilizado en una gran variedad de cuestiones y problemas médicos (Diabetes Tipo I, Psoriasis y Artritis Reumatoide, Esclerosis Múltiple, Malaria, Sarcoidosis y algunas otras enfermedades de origen inmunológico,⁽⁹⁾ como por ejemplo, recientemente se han hecho estudios para introducir su aplicación en el tratamiento del SIDA⁽²⁶⁾).

Algunos estudios han determinado que la condición médica por la cual se comienza a utilizar la droga puede considerarse como un factor de incidencia del agrandamiento gingival. El trasplante renal es el procedimiento más común de trasplante de órganos y por lo tanto es uno en los que más se utiliza la ciclosporina A. En consecuencia se puede apreciar una mayor incidencia de agrandamiento gingival, en comparación con el trasplante de médula ósea.⁽²²⁾

Este fármaco ejerce su efecto mediante la supresión selectiva de subpoblaciones específicas de linfocitos T, respetando y aumentando las poblaciones de células T supresoras. Hoy en día la tendencia es combinar la ciclosporina A, con azatioprina, y esteroides, para tener un aditivo o efecto de sinergismo que permita lo anterior. Sin embargo si en un paciente ocasional que no toleran la ciclosporina A puede ser preferible el cambio al protocolo convencional de azatioprina y esteroides.⁽²⁰⁾

Se ha observado que el tratamiento con ciclosporina parece ser eficiente y suficientemente seguro para ser aceptado mundialmente como el tratamiento de primer línea en los trasplantes de órganos.

Otro fármaco con el que se interacciona la ciclosporina A es la nifedipina, según la cual reportó Lundergan al combinarse nifedipina y ciclosporina se incrementa la incidencia del agrandamiento gingival; ya que en un estudio que realizó con 95 pacientes el 51% desarrolló el

agrandamiento gingival tomando ambas drogas mientras que el 8% fue afectado tomando solo la ciclosporina A.⁽¹⁾

Muchas preguntas continúan aun sin respuesta en lo referente al mecanismo y patogénesis del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina.

A) ESTRUCTURA QUIMICA.

La ciclosporina A es un antibiótico liposoluble, polipéptido cíclico que contiene 11 aminoácidos, 10 de ellos comunes y el situado en la posición 1, con 9 átomos de carbono denominado C-9 aminoácido, no polar y único que deriva de la fermentación de ciertos hongos del suelo.⁽¹⁵⁾ (Además de la ciclosporina A se han aislado otros metabolitos fungicos denominados ciclosporina: B, C, D y E, pero aún no reciben aplicación terapéutica).⁽¹⁵⁾

B) MECANISMOS DE ACCION.

Se cree que la ciclosporina A inhibe selectivamente la función de la célula T cooperadora, respetando y aumentando las poblaciones de células T supresoras. Este último mecanismo parece ser importante en el mantenimiento de un estado de ausencia de respuesta a los aloinjertos, ya que estas células parecen intervenir disminuyendo la regularización de la activación de la célula T cooperadora. La inhibición de la producción de IL-2 por la célula T cooperadora parece ser un efecto inmunosupresor crítico de la ciclosporina A (kahan, 1989). La supresión máxima de la ciclosporina A se produce durante las primeras 24 horas de estimulación del antígeno por el aloinjerto. Así la ciclosporina A debe de ser administrada en la primera fase de la respuesta inmune para obtener una supresión óptima de la función de la célula T cooperadora y aumentar el éxito del trasplante.⁽²³⁾

La Ciclosporina A se fija a las membranas celulares, aunque no se ha encontrado todavía ningún receptor específico en ellas, luego penetra en el citoplasma y se fija a una proteína denominada ciclofilina. Este complejo Ciclosporina A Ciclofilina, es transportado al núcleo y se fija en lugares específicos del cromosoma, interfiriendo el proceso de transcripción y codificación de Linfocinas, especialmente la Interleucina 2. (Borel y Ryfell, 1985; White, 1982).⁽¹⁵⁾

Hasta este momento se sabe poco acerca de la farmacodinamia de la ciclosporina A. Informes recientes sugieren que la ciclosporina A puede tener suficiente potencia y eficacia para prevenir el uso simultáneo de corticosteroides, azatioprina u otros medicamentos inmunosupresores.⁽¹⁵⁾

C) FORMAS DE ABSORCION, METABOLIZACION Y ELIMINACION.

La ciclosporina A se **absorbe** por todas las vías de administración incluyendo el tracto gastrointestinal en forma variable es decir, se absorbe en forma lenta e incompleta (20-50%) después de su administración por vía bucal, la dosis óptima debe ser cuidadosamente determinada para cada paciente en particular monitorizando a menudo los niveles de sangre, ya que una vez absorbida pasa al torrente sanguíneo distribuyéndose entre los eritrocitos, un 50% en los leucocitos y en plasma donde esta unido en un 90% con las proteínas. Las concentraciones máximas en sangre aparecen de 3 a 5 horas después de la administración; debe de señalarse que el nivel plasmático óptimo es de 100 a 200 ng/ml.⁽¹⁴⁾

De una dosis dada de ciclosporina A se absorbe del 20% al 40% y es **metabolizada** en su primer paso a través del hígado, distribuyéndose por todos los tejidos, especialmente, además del hígado, por el riñón, páncreas, tiroides y en la piel, Esto ha sido comprobado en animales de experimentación (ratas) y en el hombre en autopsias.

Dicho fármaco tiene una vida media de **eliminación** de 24 horas siendo excretada casi totalmente en la orina.

Por otro lado se ha encontrado que la Ciclosporina A se excreta por la leche materna en animales de experimentación.⁽⁷⁾

D) EFFECTOS SECUNDARIOS.

La insuficiencia renal es su principal efecto tóxico; esta manifestación es dependiente de la dosis y generalmente reversible. Otros efectos tóxicos son la hipertensión arterial, la hiperpotasemia, la hiperuricemia, la hipomagnesemia y la retención de líquido. La hepatotoxicidad reversible, con aumento de la bilirrubina y las transaminasas séricas, también es un efecto colateral común.

Existen otros efectos colaterales que pueden ser resultado del tratamiento con ciclosporina

A. Estos incluyen HIPERPLASIA GINGIVAL e hirsutismo y manifestaciones del sistema nervioso central incluyendo la aparición de parestesia, debilidad muscular y en casos raros convulsiones epileptiformes.⁽¹⁴⁾

E) INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.

Indicaciones:

Esta indicada para prevenir el rechazo de los órganos de los trasplantes alogénicos de riñón, corazón, hígado y pulmón, y es el fármaco de elección, para el mantenimiento de dichos aloinjertos.⁽²³⁾

La ciclosporina A está siendo investigada para el tratamiento para prevenir el rechazo de médula ósea y del tratamiento de cierto números de enfermedades autoinmunes, así como también en el caso de trasplantes de intestino delgado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la ciclosporina A.
- Hipersensibilidad al aceite de ricino polioxetilado.

Se ha informado que el aceite de ricino polioxetilado que contiene el concentrado para infusión intravenosa, causa reacciones anafilatoideas. Estas reacciones consisten en bochornos faciales y de la parte superior del tórax, depresión respiratoria aguda con disnea y jadeo, alteraciones de la presión arterial y taquicardia. Por lo tanto los pacientes que reciban este medicamento deben permanecer bajo observación continua por lo menos durante los primeros

30 minutos después del inicio de la infusión y en intervalos frecuentes a partir de ese momento. Si ocurriera anafilaxis, deberá interrumpirse la infusión. Una solución acuosa de adrenalina al 1:1,000 y una fuente de oxígeno deberán de estar disponibles al lado de la cama.⁽²³⁾

F) DOSIS.

La administración del fármaco, como ya se expuso anteriormente, puede ser por vía bucal, o bien por vía intravenosa empleándose generalmente la primera en forma de suspensión oleosa.

La dosis debe ser calculada, convenientemente según el peso del paciente: a saber una dosis variable de 5-20 mg/kg. diarios.

En el trasplante de órganos sólidos inicialmente solo debe de administrarse una sola dosis bucal de 10 a 15 mg/kg de 4 a 12 horas antes de la intervención quirúrgica, esta dosis se mantiene durante una o dos semanas después de la operación, antes de reducirse progresivamente conforme a los niveles sanguíneos hasta llegar a una dosis de mantenimiento de alrededor de 2 a 6 mg/kg/día.⁽¹⁴⁾

Cuando se administra la ciclosporina A con otros inmunosupresores (como por ejemplo corticoesteroides pueden administrarse dosis más bajas de 1 a 2 mg/kg por vía intravenosa, seguidos por 6 mg/kg para el tratamiento mantenimiento. Si se utiliza el concentrado para

infusión intravenosa se recomienda transferir a los pacientes a la terapia bucal tan pronto como sea posible.

En el trasplante de médula ósea debe de administrarse la dosis inicial el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos se prefiere al infusión intravenosa para este fin. La dosis recomendada es de a 5 mg/kg al día. La infusión de esta dosis continúa durante el período de hasta 2 semanas inmediatamente posterior al trasplante, antes de cambiar a la terapia bucal de mantenimiento con una dosis diaria de alrededor de 12.5 mg/kg. Puede ser necesario administrar dosis bucales más elevadas o usar terapia intravenosa en presencia de alteraciones garstrointestinales, que podrían alterar la absorción. Si se utiliza la vía bucal para iniciar la terapia, la dosis recomendada es de 12.5 mg/kg al día iniciando el día anterior al trasplante. El tratamiento de mantenimiento deberá administrarse por lo menos durante 3 meses (de preferencia durante 6 meses) antes de reducir progresivamente la dosis a cero, un año después del trasplante.⁽¹⁴⁾

CAPITULO IV.

"MANIFESTACIONES CLINICAS EN EL PARODONTO"

IV. MANIFESTACIONES CLINICAS EN EL PARODONTO

Las lesiones gingivales originadas por las ciclosporina A, a menudo no se diferencian clínicamente de las causadas por la fenitoína. El curso clínico es similar, las lesiones por lo general se originan en la región interdental, todos los segmentos del arco dental se ven afectados.⁽⁹⁾

Al examinar al paciente se puede apreciar como lesión primaria, un agrandamiento papilar indoloro siendo más pronunciado en la zona vestibular de la encía que en la lingual o palatina. A medida que la lesión progresa el agrandamiento aumenta y parece unirse a la papila adyacente, dando a la encía una apariencia lobulada.

El agrandamiento se limita al ancho de la encía adherida y puede extenderse hacia la porción coronal, pudiendo interferir con la oclusión, masticación, incluso con el habla. La lesión es firme de color rosado pálido cuando no existe inflamación. La encía agrandada frecuentemente presenta marcados cambios inflamatorios, ésta sangra con facilidad durante el sondeo y generalmente es más hiperémica que en el agrandamiento inducido por fenitoína.⁽²²⁾

El agrandamiento inducido por ciclosporina puede presentarse en bocas desprovistas de irritantes locales y puede estar ausente en aquellas con grandes cantidades de irritantes locales, como se verá más adelante en el desarrollo del presente trabajo. Si un paciente se encuentra en riesgo de desarrollar un agrandamiento gingival es común que ocurra dentro de los tres primeros meses de aplicar la ciclosporina, según Seymour. Sin embargo se ha reportado que ocurren cambios tan temprano como al primer mes de iniciar con la terapia.⁽²²⁾

Hasta 1986 no había sido reportado algún caso de agrandamiento gingival inducido por ciclosporina en pacientes edéntulos (friskop y klintmalm); sin embargo tres años más tarde J. mark thomason y col. reportaron el caso de un hombre de 48 años de edad, el cual era edéntulo del maxilar desde hacía un año. Había recurrido al hospital dental para consultar algunas dificultades que había presentado al ajustar su prótesis. Al realizarse la historia clínica, el paciente refirió haber recibido un trasplante renal dos años antes de esta visita y se encontraba tomando una dosis diaria de 175 mg. de ciclosporina A; 75 mg. de azatioprina, 10 mg. de prednisona, y otros medicamentos. Durante la exploración bucal se encontró que la prótesis era pobremente retenida; existía resorción moderada del hueso y presentaba un leve agrandamiento en dientes permanentes inferiores. A pesar de que existía evidencia de significantes cambios hiperplásicos en la mucosa palatina, se procedió a la realización de una nueva prótesis.

Cuatro años después, tuvo que recurrir nuevamente al hospital, debido a que la mucosa

palatina, presentaba un enrojecimiento; aunque el paciente expresó no haber tenido problema alguno con el funcionamiento de su prótesis.

Al ser examinada nuevamente la mucosa palatina se pudo apreciar que el área que soportaba la prótesis se encontraba cubierta por un tejido inflamado y abundante que consistía de un pólipo de base pediculada o masas papilares. El agrandamiento cubrió todo el paladar duro y se extendía hasta la mucosa alveolar limitándose al tejido mucoperióstico. Se realizó una biopsia, encontrándose un crecimiento excesivo de estafilococos aureus y de candida albicans.

Al paciente se le instruyó en la higiene de su dentadura y en el cepillado del área del tejido con agrandamiento, junto con la aplicación de un gel antimicótico (miconazol 1 ml. aplicado a la superficie dañada cada 6 horas); ésto redujo rápidamente la inflamación del tejido, pero surtió poco efecto en la medida y extensión del tejido agrandado.

Actualmente el paciente no presenta problemas con su prótesis; sin embargo se espera que el mejoramiento de los niveles de higiene bucal y del tratamiento de las infecciones por candida albicans y estafilococos, reduzcan en algo el agrandamiento, antes de que sea necesario reemplazar la prótesis. Sin embargo, si el agrandamiento permanece rojizo deberá ser tomada en cuenta la cirugía.

En vista que los pacientes inmunosuprimidos se encuentran propensos a desarrollar las infecciones por candidiasis, se requieren de la supervisión del paciente a largo plazo.⁽²⁴⁾

En un caso reportado se pudo observar el agrandamiento de la encía marginal acompañado de dolor y sangrado al cepillado. Daly Chistopher G. reportó, el caso de una mujer de 65 años que padecía de Hepatitis Crónica Activa, a quien se le administró una dosis diaria de Ciclosporina A, de 400 mg (10 mg. de CsA por kilogramo de peso corporal).

Aproximadamente 5 semanas después de comenzar con la terapia el paciente reportó molestias y sangrado con el cepillado; durante la exploración bucal se encontró un agrandamiento de la encía marginal e interdental inferior y al rededor del segundo molar superior izquierdo. El control personal de placa era pobre, observándose depósitos de cálculo, además de varias restauraciones de amalgama con superficies rugosas y márgenes sobresalientes.

El paciente recibió instrucciones de higiene bucal, prescribiendosele enjuagues de clorhexidina al 0.12%, dos veces al día.

La placa y el cálculo fueron removidos y las rugosidades sobresalientes de restauraciones de amalgama fueron alisadas y recontorneadas. Una semana después del tratamiento inicial el paciente reportó dolor y sangrado al cepillado. La examinación reveló una reducción de la inflamación gingival pero no del agrandamiento. El paciente fue monitoreado a través de la profilaxis durante 6 semanas. Su control de placa fue bueno. Una semana antes de su siguiente visita, el paciente reportó a su médico, una sensación de prurito en la piel y erupciones cutáneas, aproximadamente de 1/2 a 1 hora después de tomar ciclosporina. Su dosis diaria de ciclosporina A fue inmediatamente reducida de 400 mg a 200 mg por día. Cuando fue vista una semana después, el agrandamiento gingival había tenido una resolución completa. El paciente fue revisado mensualmente por 3 meses y después por 6 meses durante 2 años. En este tiempo su dosis de ciclosporina no fue cambiada de 200 mg por día. El control del nivel de placa no se mantuvo en un nivel óptimo y depósitos de placa y cálculo estaban presentes en las siguientes visitas, pero nunca hubo reincidiva.

En conclusión, La dosis representó en este caso el factor desencadenante del agrandamiento gingival.⁽⁸⁾

Se cree que la incidencia del agrandamiento gingival puede agravarse debido a la combinación de ciclosporina y algunos otros medicamentos. Como por ejemplo la nifedipina, que frecuentemente se usa para controlar la hipertensión arterial en los receptores de trasplante

de riñón. En un estudio realizado con 106 niños que habían recibido un trasplante renal, 52 recibieron la combinación de ciclosporina A y nifedipina, los 54 restantes se dividieron y tomaron solo una de las drogas. Revelándose significativamente un mayor grado de agrandamiento gingival en aquellos niños que recibieron la combinación de ciclosporina A y nifedipina comparados con aquéllos que solo recibieron una de las drogas.

Después de un cambio en el régimen hipertensivo, evitando la medicación durante un largo tiempo de nifedipina y mejorando el cuidado dental con clorhexidina en gel se notó una reducción del agrandamiento gingival. En la mayoría de los pacientes la nifedipina pudo ser reemplazada por una sola droga, la hidralazina, entonces se recomendó evitar los bloqueadores de canal de calcio en los tratamientos de hipertensión a largo plazo de los pacientes que reciben ciclosporina A.⁽⁴⁾

En este estudio no se encontró relación entre la gravedad e incidencia del agrandamiento inducido por la combinación de ambas drogas con la edad, el sexo, y los factores locales. Sin embargo en relación a la combinación de las drogas si se pudo observar un agrandamiento gingival severo.

Suzanne d. allman, y col. realizaron un estudio en 26 pacientes pediátricos que habían recibido trasplante de hígado o de riñón, se les administraba ciclosporina A ,con el objeto de determinar el porcentaje de infantes que desarrollaron agrandamiento gingival inducido por la

ciclosporina A, en qué grado lo desarrollan, si existía entre el grado del agrandamiento y el género, el tipo de trasplante, la duración de la terapia con ciclosporina A, y la interacción con otros fármacos, los niveles de suero, y otros factores locales.

19 de los pacientes recibieron un trasplante de hígado y 7 de riñón. Hubo 13 hombres y 13 mujeres la edad al momento de trasplante oscilaba entre 5 meses y 14 años cuatro meses. La duración con la terapia de ciclosporina oscilaba entre 12 meses y 7 años un mes. Se clasificó el grado del agrandamiento , en ninguno, escaso, moderado o severo. De la historia clínica de cada uno de los pacientes se encontró la administración de ciertos medicamentos de los cuales destacaba la prednisona, y nifedipina.

Al término de dicha investigación se obtuvieron los siguientes datos:

22 de los pacientes (84.6%) manifestaron agrandamiento gingival. De ellos, 9 (40.9%) mostraron escaso agrandamiento; 11 (50%) presentaron agrandamiento moderado y solo dos (9.1%) presentaron agrandamiento severo.

Los análisis no revelaron relación estadísticamente importante entre la frecuencia o severidad del agrandamiento gingival y el tipo de trasplante, el sexo, la edad al momento del trasplante o la duración de la terapia con ciclosporina A; de igual forma los análisis sobre

factores bucales locales, como respiración bucal, hábitos orales, (morder uñas, chupar dedos, jalar labios) e inflamación gingival, tampoco demostraron relación directa alguna con dicha manifestación.

Los niveles de ciclosporina A no presentaron correlación alguna con la presencia y severidad del agrandamiento toda vez que resultaron variables en cada uno de los pacientes, determinándose a base de gráficas que un alto nivel sanguíneo de ciclosporina A no está relacionado con el agrandamiento ni tampoco un nivel bajo de ciclosporina A necesariamente indica la falta de agrandamiento.

Por lo que respecta a la interacción con otros fármacos principalmente en cuanto a la nifedipina, los resultados fueron sorprendentes, se observó en 4 infantes que no desarrollaron el agrandamiento gingival, dos tomaban además nifedipina por lo que respecta al grupo de pacientes que sí desarrollaron el agrandamiento gingival también se observó que la mitad tomaba nifedipina y la otra mitad no; a pesar de que es bien estudiado que la nifedipina es un fármaco que induce al agrandamiento gingival y que más aún incrementa la incidencia del agrandamiento gingival en pacientes que toman ciclosporina A.

Este estudio no logro comprobar el objetivo debido a a la falta de coperación de parte de los pacientes y además que los pacientes recidian de ciudades lejanas. Se observó que en la población infantil no hay relación entre la incidencia y gravedad del agrandamiento gingival c el sexo, edad, niveles de ciclosporina en sangre, factores locales y la interrelación de la nifedipina.⁽¹⁾

Unicamente demostró, comparando con los efectuados por Hassell y Hefti, Que la incidencia de agrandamiento gingival es más frecuente en la población de infantes (84.6%) que en los adultos(25%).

CAPITULO V.

"HISTOPATOLOGIA"

V. HISTOPATOLOGIA

El cuadro histopatológico del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina A también recuerda a la lesión por fenitoína, en que se presenta aparente fibroplasia, elementos colágenos redundantes, engrosamiento epitelial y manifestaciones secundarias de inflamación.⁽⁹⁾

Consiste primeramente de tejido conectivo con un epitelio paraqueratinizado de múltiples capas, irregular, de grosor variable en algunas áreas los bordes epiteliales penetran profundamente en el tejido conjuntivo subepitelial y los haces de fibra colágena colocadas irregularmente son asociadas con ellos. El tejido conjuntivo es altamente vascularizado y se han visto acumulaciones focales de células inflamatorias infiltradas. (Rateitschak-Pluss.)

Estos descubrimientos se han confirmado en numerosos estudios, pero existe una considerable variación en la intensidad reportada del infiltrado celular inflamatorio. El tipo predominante en el infiltrado es la célula plasmática, con menor número de linfocitos. Con frecuencia se localizan adyacentes a los haces de fibras de tejido conectivo y pueden estar presentes en suficiente cantidad para parecer neoplásicos, aunque no se ha encontrado anormalidades nucleares o citoplasmáticas. (Delier y col. 1986).

Otros han descrito acantosis y paraqueratinización del epitelio, con proliferación pseudoepiteliomatosa y edema. La investigación inmunohistológica ha demostrado un aumento en el número de células de langerhans intraepitelialmente e inmediatamente subyacente en sitios inflamados (Savage y col. 1987.) Se ha descrito un grado de fibroplasia caracterizado por la presencia de elevados números de fibroblastos (con frecuencia con núcleo agrandado, ovoide, vesicular) dentro del tejido conjuntivo. (Wysoki y col 1983).

Otros estudios, sin embargo, han fallado para demostrar un aumento en la densidad numérica de fibroblastos, y también se ha encontrado una densidad de volumen de colágena extracelular. Se sugirió que estos contrastes pueden deberse a diferencias en la etapa evolutiva del sobrecrecimiento, con cambios en la densidad de fibroblastos ocurriendo conforme progresa la lesión. El desacuerdo sobre el número de fibroblastos indica que el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina puede no ser hiperplasia verdadera y por esto es más apropiado el término de agrandamiento gingival (Mc Gaw y Porter 1988).

Numerosos estudios han examinado el efecto directo de la ciclosporina A sobre los fibroblastos en cultivos de células y esto ha demostrado que la droga puede aumentar la proliferación de células con una concentración de 400ng/ml. El efecto de la ciclosporina A en la actividad sintética de fibroblastos es variable, con la estimulación e inhibición encontrada en diferentes células individuales deformadas o filtradas y en diferentes concentraciones de la droga (Coley y col 1986). Esta variabilidad de la respuesta puede ser atribuida a la heterogeneidad de

las subpoblaciones de fibroblastos gingivales. Otros investigadores han reportado un efecto de estimulación de la ciclosporina sobre la proliferación de fibroblastos, síntesis de proteína y producción de colágena. Las respuesta dependerá de la dosis, es decir a una concentración de la droga de 500 ng/ml. (Zebowski y col. 1986).

Cultivos de fibroblastos obtenidos de encías normales y con agrandamiento de un paciente recibiendo ciclosporina A no presentaron diferencias morfológicas al microscopio. Existiendo una reducción significativa de la actividad proliferativa de células en el tejido proveniente del agrandamiento cuando es comparada con los fibroblastos de la encía normal. La síntesis de proteína también fue reducida en los cultivos de fibroblastos provenientes del agrandamiento aunque esto no fue estadísticamente importante (Bartold 1987). Bartold, más tarde reportó un efecto estimulador de la ciclosporina A sobre los fibroblastos, la síntesis de DNA y la proliferación de células. El efecto sobre la síntesis del DNA fue mayor en las células provenientes del tejido gingival agrandado. Se encontró estimulación de la síntesis de proteínas, aunque no tuvo importancia estadística.

Estudios en animales han incluido una investigación sobre la actividad sintética de fibroblastos gingivales cultivados provenientes de perros normales y de perros tratados con ciclosporina (W. Seibel, personal communication). En la mayoría de los cultivos de fibroblastos se observó que después de administrar la ciclosporina se presentó un incremento en la síntesis

de proteínas y en la producción de colágena comparado lo con las células obtenidas antes de la administración de dicha droga. Sin embargo 2 de 7 cultivos redujeron su actividad sintética. Nuevamente la interrogante fue la cuestión de la susceptibilidad individual a la droga. La ciclosporina A no tuvo efecto in vitro sobre la formación de proteínas y colágena en los cultivos de fibroblastos.⁽²²⁾

El examen histológico del tejido gingival reveló hiperplasia de fibras colágenas del tejido conjuntivo, cubierto por epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado y ortoqueratinizado. El epitelio variaba de grosor, la lámina propia presentaba numerosos vasos sanguíneos e infiltrado moderado de células inflamatorias crónicas.⁽⁵⁾

En un estudio reciente, se observó en 12 pacientes de los cuales 4 habían recibido un trasplante renal y se encontraban bajo la terapia con ciclosporina A, presentando un marcado agrandamiento gingival. Los 8 restantes fueron divididos en dos grupos de los cuales 4 presentaban inflamación de la encía y los otros 4 sirvieron como objeto de comparación de encía sana.

A los sujetos que se encontraban recibiendo ciclosporina A, se les mantuvo en un tratamiento dental con objeto de reducir el agrandamiento mediante el control de placa y

eliminación de cálculos, logrando eliminar solo la inflamación. Se procedió a realizar un gingivectomía y de igual forma se tomaron pruebas de tejido gingival de los otros grupos. Las muestras fueron analizadas bajo el microscopio electrónico. El análisis morfológico mostró en el primer grupo además de una hiperplasia celular, una acumulación neta de colágena y otros componentes de la matriz, que contribuyeron al agrandamiento gingival. Parece ser que hay un desplazamiento en el balance de las actividades sintéticas y degradativas de los fibroblastos. El grupo control inflamado demostró un elevado volumen citoplasmático de fibroblastos asociado con un retículo endoplásmico rugoso y con el complejo de golgi, El grupo de encía sana tuvo similitud en la composición celular y matriz, con el grupo que presentaba agrandamiento. Se pudo observar en algunas áreas, un infiltrado desigual de células inflamatorias que comprendían predominantemente células plasmáticas, pero ésto fue relativamente mínimo en extensión con relación al grupo de control.

El análisis ultraestructural semicuantitativo demostró que no hubo diferencias significantivas en la densidad numérica de fibroblastos entre los tres tipos de tejidos. El volumen relativo citoplasmático individual de los fibroblastos se incrementó significativamente en los grupos de ciclosporina A y en el de encía inflamada en relación con el grupo de encía sana.

La densidad relativa del volumen de la colágena extracelular fue similar en los tres tipos de tejidos, no hubo diferencia significativa entre dichos grupos; y la densidad relativa del

volumen de la matriz intersticial se incrementó en los grupos de ciclosporina A y de control inflamado en relación con el grupo de encía sana. Sin embargo estos incrementos no tuvieron importancia estadística alguna.

La acumulación de placa dental y la resultante inflamación gingival son asociadas con elevado cambio de tejido conectivo y pueden servir para desenmascarar o acentuar el cambio inducido por ciclosporina A. Esto puede explicar en parte, la correlación observada clínicamente entre los niveles de placa dental y la incidencia y severidad del agrandamiento gingival inducido por dicha droga.⁽²⁶⁾

Los últimos estudios encaminados a determinar cuáles son las causas que originan el agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina, indican que una de las causas puede ser el aumento de los niveles de IL-6 y RNAm en aquéllos pacientes que reciben dicha droga sin embargo, como se trata de la primera investigación relacionada con dicho mecanismo, se deberá de esperar a que los resultados obtenidos en dicho estudio sean comprobados nuevamente.⁽²⁶⁾

Histológicamente podemos hallar las mismas características en los agrandamientos de tipo medicamentosos, a saber, por nifedipina, fenitoína y ciclosporina.

CAPITULO

"EPIDEMIOLOGIA"

VI. EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina A en los pacientes que se encuentran recibiendo dicha droga, varía en un rango que va del 25 al 81%. La variación de dicho rango puede deberse a la presencia y/o ausencia de diversos factores, por ejemplo, algunos estudios han demostrado que el agrandamiento gingival se encuentra vinculado con las altas dosis de Ciclosporina A, otros significativamente han demostrado una correlación entre las concentraciones de la droga en el plasma y la gravedad del agrandamiento gingival.⁽²²⁾

VI. EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina A en los pacientes que se encuentran recibiendo dicha droga, varía en un rango que va del 25 al 81 %. La variación de dicho rango puede deberse a la presencia y/o ausencia de diversos factores, por ejemplo, algunos estudios han demostrado que el agrandamiento gingival se encuentra vinculado con las altas dosis de Ciclosporina A, otros significativamente han demostrado una correlación entre las concentraciones de la droga en el plasma y la gravedad del agrandamiento gingival.⁽²²⁾

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CAPITULO VII.

"TRATAMIENTO"

VII. TRATAMIENTO

El tratamiento ideal a seguir en los pacientes que presentan agrandamiento gingival, puede consistir:

I.- El llevar a cabo un programa de higiene bucal, contemplando una profilaxis profesional frecuente y una participación de control personal de placa por parte del paciente, tendiente a mejorar las condiciones periodontales.

II.- En caso de ser necesario, llevar a cabo una entrevista con el médico especialista, responsable de la terapia bajo inmunosupresores (ciclosporina A), con el objeto de plantear la posibilidad de reducir la dosis y poder obtener una reducción del agrandamiento.

III.- Si el agrandamiento gingival persistiera se considerará necesario un tratamiento quirúrgico, como la gingivectomía a bisel externo con gingivoplastia, que puede ser realizado en un consultorio dental sin problema alguno bajo anestesia local.

La gingivectomía podrá repetirse como sea necesaria.⁽⁹⁾

CONCLUSION

El éxito de la Ciclosporina A, en la prevención del rechazo de órganos transplantados y el creciente uso de la misma para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, hace que el conocimiento de los efectos colaterales sean de gran importancia, como lo es el agrandamiento gingival.

A pesar de los estudios e investigaciones realizadas, aún continua siendo una incógnita el mecanismo de acción de la ciclosporina A, para inducir el agrandamiento gingival; por lo que es frecuentemente comparada con la fenitoína.

En la realización de este trabajo se puede confirmar la similitud del cuadro histopatológico y clínico de este fármaco con el de la fenitoína. Tomando en cuenta que tanto químicamente, como terapéuticamente son diferentes.

En los casos reportados en esta revisión bibliográfica observamos la relación entre; susceptibilidad, dosis y factores locales (placa dentobacteriana y restauraciones mal ajustadas) que favorecen a la incidencia o gravedad del agrandamiento gingival. Tomando en cuenta que la dosis no estaba en relación con el agrandamiento, si no la presencia de la placa bacteriana fue un factor determinante para el desarrollo de dicho agrandamiento, combinado con la susceptibilidad del individuo.

Por lo que llevando un buen programa de control de placa dentobacteriana se puede evitar el llegar a un tratamiento quirúrgico.

Debido que continua dicho agrandamiento como un tema bajo investigación, deja una ventana abierta para aquellos que deseen llegar al fondo del origen de éste y así poder evitar uno de los efectos colaterales indeseables de tan importante fármaco.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- ALLMAN Suzanne D., et. al. "Evaluation Of Cy-closporin-Induced Gingival Overgrowth In the Pediatric Patient" Pediatric Dentistry; January/February 1994; Vol. 16 No. 1. p.p. 36-40.
- 2.- BASCONES Martínez, Antonio; "Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Periodontal"; 3a. ed. Editorial Avances Odontoestomatología Droagraf, S.A.; Madrid, España, 1989.
- 3.- BERNARD Henry, John, "Diagnósticos y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio", 4a. ed. Editorial Salvat-Ediciones científicas y técnicas, S.A. 1989.
- 4.- BÖKENKAMP Arend, et. al. "Nifedipine Aggravates Cyclosporine A-Induced Gingival Hyperplasia"; *Pediatr. Nephrol.* 1994, Vol. 8; p.p. 181-185.
- 5.- BROWN R.S., et. al. "Nitrendipine-induced gingival hyperplasia"; *Oral Sur. Oral Med. Oral Pathol.* 1990; No. 70 593-596.
- 6.- CEDILLO Palomera, Salomé, et. al. "Hiperplasia Gingival Hereditaria. (Reporte de Una Familia Afectada en Dos Generaciones)" *Asociación Dental Mexicana* Vol. XXXVIII/2 Mar.-Abr. 1981 p.p. 80-82.
- 7.- CLARK Wesley G., y col. "Goth, Farmacología Médica"; 13a. ed. Editorial Mosby. División de Times Mirror de España, S.A.; Barcelona, España, 1993.
- 8.- DALY, Christopher G. "Resolution of Cy-closporin A (CsA)-Induced Gingival Enlargement Following Reduction in CsA Dosage" *Journal of Clinical Periodontology*, 1992, No. 19 P.P. 143-145.
- 9.- GENCO, Robert, J. y col. "Periodoncia" Editorial Interamericana - Mc Graw Hill. México 1993.

-
- 10.- GOLDMAN Mitchell H., et. al. "Cyclosporine in Cardiac Transplantation"; Surgical Clinics of North America; Vol. 65, No. 3, June 1985. p.p. 637-657.
- 11.- HEFTI Arthur F., et. al. "Gingival Over-growth in Cyclosporine A Treated Multiple Sclerosis Patients"; Journal of Clinical Periodontology, 1994, No. 65, p.p. 744-749.
- 12.- KIMURA Fujikami, Takao y col. "El Paciente Psiquiátrico y su Relación con la Hiperplasia Gingival Hidantoínica"; Asociación Dental Mexicana, Vol. XXXIX/1 Ene.-Feb. 1982. p.p. 8-16, 42.
- 13.- LINDHE Jan. "Periodontología Clínica"; 2a. ed. Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires, Argentina 1992.
- 14.- LITTER, Manuel. "Farmacología Experimental y clínica"; 7a. ed. Editorial el Ateneo; Buenos Aires, Argentina 1988.
- 15.- LORENZO-Velázquez B. "Farmacología y su proyección a la Clínica"; 5a ed. Editorial Oteo; Madrid, España 1990.
- 16.- Mc GAW Wm. T. y col. "Cyclosporine-induced gingival overgrowth: An ultrastructural esterologic study" Oral Surg Oral Med Oral Patology, 1988, 65 p.p. 186-190.
- 17.- RATEITSCHAK-Pluss, E.M. et. al. "Initial Observation That Cyclosporin-A Induces Gingival Enlar-gement In Man"; Journal of Clinical Periodontology, Vol. 10, Oct.1983, p.p. 237-246.
- 18.- RATEITSCHAK, Klaus H. "Atlas de Periodoncia"; Salvat Editores, S.A. de C.V.; Barcelona, España 1988.
- 19.- RODRIGUEZ Figueroa, Carlos. "Parodoncia"; 3a. ed. Editorial Francisco Méndez Oteo; México, 1980.
- 20.- ROITT M., Ivan, et. al. "Encyclopedia of immunology" Vol. 2 . Academic Press Harcourt Brace. Jovanovich Publishers. London 1992.

-
- 21.- ROITT M., Ivan, y col. "Inmunología" 2a. ed. Editorial Salvat, S.A., Barcelona, España, 1991.
- 22.- SEYMOUR An Heasman. "Drugs, diseases and the periodontium" Medical publications, Oxford, Nueva York 1992.
- 23.- SMITH, Cedric M. y col. "Farmacología"; Editorial Médica Panamericana.; Buenos Aires, Argentina, 1993.
- 24.- THOMASON J. Mark, et. al. "Severe Mucosal Hyperplasia of the Edentulous Maxilla Associated With Immunosuppresant Therapy: A Clinical Report", Clinical Sciences, Vol. 10, No. 1, July 1994, p.p. 1-3.
- 25.- VELASCO M., Alfonso y col. "Velázquez, Farmacología" 16a. ed. Editorial Médica Interamericana-McGraw Hill.; Madrid, España 1983.
- 26.- WILLIAMSON, Michael S. et.al. "Cyclosporine A Upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva: Pssible Mechanism for gingival overgrowth" J. Periodontol. 1994, 65, p.p. 895-903.

