

152
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

De 1996
[Firma]

**FARMACOS QUE CAUSAN
HIPERPLASIA GINGIVAL.**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N :

**ANA BIBIANA FRANCO VARGAS
GABRIELA PEÑA YOMOGUITA
BEATRIZ ELIZABETH VILLARRUEL BLANCO**

ASESOR: C.D. FERNANDO GUERRERO HUERTA

DECIMO OCTAVO SEMINARIO DE TITULACION
AREA: FARMACOLOGIA MEDICA-ODONTOLOGICA



MEXICO, D. F.

1996



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.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

A LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA Y

A NUESTROS PROFESORES:

Por habernos permitido forjar como profesionistas.

Gracias.

AL C. D. FERNANDO GUERRERO HUERTA

Gracias por su infinito apoyo y
colaboración en la realización de
esta tesis, y por ser nuestro
amigo en todo momento.

Con mucho cariño,

Gaby, Liz y Bibiana.

A MONICA LABRA RUIZ:

Gracias por tu constante
apoyo en la elaboración
de ésta Tesina y por con-
tar con una amiga como tú.

Con cariño,

Gady, Liz y Bibiana.

PARA MIS GRANDES AMIGAS:

Dra. Gabriela Peña Romoauita

Dra. Bibiana Franco Vargas.

Gracias a Dios por haberlas conocido y por contar incondicionalmente con su apoyo,

carifio y comprensión. Por

sabermme escuchar, dar conse-

jos y por compartir juntas

inovidables momentos.

Con este constante esfuerzo

hemos logrado un objetivo más

en nuestras vidas.

LAS QUIERO MUCHO.

A MIS AMIGOS

Especialmente a:

Dña. B. Elizabeth Villanuel B.

Dña. A. Bibiana Franco Vargas y

al Dr. Alejandro E. García Jurado

por su gran amistad y cariño.

A LAS FAMILIAS

Villanuel Blanco y

Franco Vargas por permiti-

irme ser su amigo.

Gracias.

PARA MIS AMIGAS:

Liz y Gaby.

Porque tener un amigo

es tener un tesoro.

Gracias por todo.

LAS QUIERO MUCHO.

PARA NUESTROS AMIGOS:

Gracias por su hermosa
amistad y por los bellos
e inolvidables momentos
que hemos vivido juntos.

I N D I C E

FARMACOS QUE CAUSAN LA HIPERPLASIA GINGIVAL.

	Págs.
INTRODUCCION.	1
CAPITULO I GENERALIDADES DE LA ENCIA NORMAL.	3
Ia. Definición	4
Ib. Clasificación	4
Ic. Características clínicas normales	5
Id. Características histológicas de la encía	6
CAPITULO II INFLAMACION GINGIVAL.	11
IIa. Definición	12
IIb. Tipos de enfermedades gingivales	12
IIc. Características clínicas de la inflamación gingival	13
CAPITULO III HIPERPLASIA GINGIVAL.	15
IIIa. Definición	16
IIIb. Clasificación	16
IIIc. Localización y distribución	17
IIId. Agrandamiento gingival inflamatorio	17
IIId.1 Inflamatorio crónico	18
IIId.1.1 Histopatología	18
IIId.1.2 Etiología	18

	Págs	
IIIId.2	Inflamatorio agudo	19
IIIId.2.1	Histopatología	19
IIIId.2.2	Etiología	19
IIIe.	Hiperplasia gingival no inflamatoria	20
CAPITULO IV	FARMACOS QUE CAUSAN LA HIPERPLASIA GINGIVAL.	21
IVa.	Fenitoína	22
IVa.1	Mecanismo de acción	22
IVa.2	Farmacocinética	23
IVa.3	Toxicidad	24
IVa.4	Preparados y vías de administración	25
IVa.5	Concentraciones plasmáticas	26
IVa.6	Interacciones medicamentosas	26
IVa.7	Usos terapéuticos	27
IVa.8	Prevalencia del agrandamiento gingival	28
IVb.	Ciclosporina	29
IVb.1	Mecanismo de acción y efectos farmacológico	29
IVb.2	Farmacocinética	30
IVb.3	Preparados y dosificación	30
IVb.4	Interacciones medicamentosas	31
IVc.	Nifedipina	33
IVc.1	Generalidades Del Fármaco	33

	Págs.	
Ivc.2	Propiedades farmacológicas	33
Ivc.3	Farmacocinética	34
Ivc.4	Vías de administración, preparados y dosificación	35
Ivc.5	Toxicidad y respuestas adversas	35
Ivc.6	Interacciones medicamentosas con anestésicos locales	36
Ivc.7	Usos terapéuticos	36
Ivd.	Ácido valproico	37
Ivd.1	Efectos farmacológicos	37
Ivd.2	Farmacocinética	37
Ivd.3	Toxicidad	38
Ivd.4	Preparados y dosificación	38
Ivd.5	Concentraciones plasmáticas	39
Ivd.6	Interacciones medicamentosas	39
Ivd.7	Usos terapéuticos	39
Ive.	Características clínicas generales inducidas por fármacos que causan la hiperplasia gingival	40
Ivf.	Características histopatológicas generales inducidas por fármacos que causan hiperplasia gingival	41

Págs.

CAPITULO V DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA

POR FARMACOS.	43
Va. Diagnostico.	44
Vb. Pronostico	44
Vc. Tratamiento	45
CONCLUSIONES	46
GLOSARIO	47
BIBLIOGRAFIA	51

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

La hiperplasia gingival es una alteración que se caracteriza por un incremento en el tamaño del tejido blando, que se produce por un aumento en el número de células que lo componen.

La etiología de la hiperplasia gingival puede ser por diferentes factores, pero una de las causas de esta alteración son los fármacos que se utilizan en el tratamiento de algunas enfermedades sistémicas, dichos fármacos son: fenitoína, ciclosporina, nifedipina y valproato de sodio.

La mayor parte de la prevalencia de ésta alteración está dada por el uso de fenitoína combinada con otros fármacos y equivale al 88%, que si la fenitoína se administrara sola.

Se dice que la hiperplasia gingival es una alteración que afecta a ambos sexos, a todas las razas y con mayor frecuencia se presenta en adolescentes y adultos jóvenes.

Clinicamente la hiperplasia gingival causada por los fármacos antes mencionados se caracteriza por presentar cambios en la encía tales como: aumento de volumen en márgenes gingivales, bucales y linguales, y en la papila interdientaria, presenta forma de mora de color rojo o rojo azulado, resilente y de superficie lobulada con tendencia a la hemorragia.

Algunas alternativas para el tratamiento de la hiperplasia gingival son: sustituir el fármaco utilizado, y en casos extremos se realiza la gingivectomia para lograr la regeneración de la encía. Para esto también se requiere la acción conjunta del cirujano dentista con el paciente por medio de un control de placa y una técnica de cepillado adecuada.

CAPITULO I

CARACTERISTICAS

GENERALES NORMALES DE LA ENCIA

CARACTERISTICAS

GENERALES NORMALES DE LA ENCIA DEFINICION

Parte de la mucosa bucal que cubre los procesos alveolares de los maxilares y rodea el cuello de los dientes.
parte de la mucosa bucal que cubre los procesos alveolares

CLASIFICACION.

La región gingival se puede dividir anatómicamente en varias partes:

A) ENCIA MARGINAL O ENCIA LIBRE

Es la región terminal de la encía que rodea los dientes a manera de collar. Se encuentra íntimamente unida al esmalte dentario, y forma la pared blanda del surco gingival.

B) ENCIA INSERTADA, FIJA O ADHERIDA

Es aquella que está firmemente adherida al hueso alveolar, y por fibras de colágeno al cemento radicular.

C) ENCIA INTERDENTARIA

Es aquella región de la encía que se sitúa en los espacios interdentarios. Esta región interproximal forma las papilas vestibulares y linguales, las cuales están separadas por una depresión, ésta depende del

tipo y característica del área de contacto. En la región anterior adopta una forma piramidal mientras que en la posterior, se encuentra en forma de col o collado.

D) SURCO GINGIVAL

Es el espacio estrecho alrededor del diente, limitado por éste, y por el epitelio del margen libre de la encía. Su profundidad varía de 1,5 a 3 mm.

CARACTERISTICAS CLINICAS NORMALES.

Una encía clínicamente sana, cumple con el criterio cualitativo de: Color, forma, consistencia, textura superficial, tamaño.

a) COLOR

Generalmente el color se describe como rosa coral, que se debe al aporte sanguíneo, al grosor del epitelio, al grado de queratinización y la presencia de células que contienen pigmentos.

b) FORMA

Depende del contorno y tamaño de las áreas interdenciales, las cuales dependen de la forma y posición de los dientes. Tiene una terminación de filo de cuchillo.

c) CONSISTENCIA

La encía es firme por estar firmemente unida al periostio

del hueso, y al diente, el margen gingival, es móvil.

d) TEXTURA SUPERFICIAL

Su superficie es finamente lobulada o punteada, como cascara de naranja. Esto varia en la edad de una persona a otra, y en las diferentes regiones de la boca.

e) TAMANO

Está dado por la suma de volumen de los elementos celulares, intercelulares y vascularización.

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LA ENCIA

El epitelio gingival se divide en:

- A) Epitelio oral externo
- B) Epitelio surcular
- C) Epitelio de unión

A) EPITELIO ORAL EXTERNO

Es un epitelio escamoso estratificado queratinizado. Se encuentra formado por las siguientes capas, las cuales van del fondo a la superficie:

- 1) Capa basal
- 2) Capa espinosa
- 3) Capa granulosa
- 4) Capa queratinizada

CAPA BASAL :

Se forma por división celular y continuamente se está renovando. Está formada por células cuboidales, aquí se realiza la división celular, éstas células se unen entre sí por medio de:

- A) Desmosomas
- B) Unión fuerte
- C) Unión hendida

La capa basal se encuentra constituida por un 90% de queratinocitos y un 10% de melanocitos y células de langerhans.

CAPA ESPINOSA.

En esta capa las células se van aplanando, los núcleos se van contrayendo, aumentan los tonofilamentos, las células más externas aparecen los queratinosomas. Es la capa más numerosa del epitelio. Al microscopio se observan espigas entre célula y célula, de ahí el nombre de capa espinosa.

CAPA GRANULOSA.

Las células son aplanadas, los núcleos se encuentran elongados y pignótica. Las mitocondrias se encuentran degeneradas. En el 50% del volumen citoplasmático aparecen gránulos de queratohialina, relacionados con tonofilamentos.

CAPA QUERATINIZADA.

Las células se ven completamente aplanadas, desaparecen los organelos citoplasmáticos, el citoplasma es ocupado por tonofilamentos, densamente agrupados. Los espacios intracelulares son más angostos. En esta capa del epitelio encontramos gran cantidad de queratinocitos.

B) EPITELIO DE UNION

Se localiza en el fondo del surco gingival. Está compuesto por células basales y espinosas, apicalmente encontramos mayores espacios intracelulares y menor densidad desmosómica.

Encontramos 2 láminas basales, una en contacto con el diente y otra en contacto con el tejido conectivo. Entre célula y célula encontramos: Leucocitos, neutrófilos etc. Las células más superficiales tienen la capacidad de fagocitar bacterias.

C) EPITELIO DEL SURCO

Está constituido por células basales y espinosas, de forma poliédrica, éstas células son queratinocitos, pero llegan a queratinizarse. Las células se descaman en el surco, actúan como membrana semipermeable.

TEJIDO CONECTIVO.

Tiene prolongaciones que nutren a los elementos de la membrana basal, une o separa el tejido conectivo de la membrana basal.

Este tejido va a estar formado por un 92% de sustancia fundamental amorfa y un 8% de elementos celulares.

SUSTANCIA FUNDAMENTAL AMORFA.

- A) Proteoglicanos: Acido hialurónico y conditín sulfato
- B) Glucoproteínas
- C) Agua

CELULAS DEL TEJIDO CONECTIVO.

- a) Fibroblastos
- b) Mastocitos: Celulas cebadas
- c) Macrófagos
- d) Leucocitos polimorfonucleares
 - Basófilos
 - Neutrófilos
 - Eosinófilos
- e) Linfocitos
- f) Plasmocitos

COMPONENTES DEL TEJIDO CONECTIVO.

a) FIBRAS DE COLAGENA

Inician su formación dentro del fibroblasto

Fibroblasto

Unida molecular

Protofibrillas

Fibrillas

Fibras

Ases de fibras colágenas

b) FIBRAS ELASTICAS

Son de color amarillo, producido por la elastina que deriva de una

escleroproteína. Estas fibras se encuentran asociadas a los vasos sanguíneos de la encía y el ligamento parodontal.

c) FIBRAS RETICULARES

Son abundantes en la membrana basal y en el tejido conectivo laxo, que rodea a los vasos sanguíneos.

e) FIBRAS OXITALANICAS

Están compuestas por fibrillas finas y largas en el ligamento parodontal, paralelas al eje longitudinal del diente.

CAPITULO II

INFLAMACION GINGIVAL.

INFLAMACION GINGIVAL .

DEFINICION .

Proceso inflamatorio de la encía, en el cual el epitelio de unión se une a nivel del esmalte o cerca de la unión cemento esmalte.

TIPOS DE ENFERMEDADES

GINGIVALES .

El tipo más frecuente es la afección inflamatoria simple, que provoca la placa dentobacteriana al adherirse a la superficie del diente denominada gingivitis marginal.

Además otras enfermedades pueden afectar la encía y no estar necesariamente relacionada con problemas periodontales usuales. A continuación se enlistan algunos otros tipos de enfermedad gingival:

- 1) Gingivitis ulcerante aguda
- 2) Gingivostomatitis herpética aguda y otras enfermedades virales
- 3) Gingivitis alérgica
- 4) Algunas dermatosis atacan los tejidos gingivales e inducen tipos característicos de enfermedad gingival, como los que se observan en el líquen plano, pénfigo, eritema multiforme etc.

5) Alteraciones gingivales relacionado con hormonas sexuales como: Embarazo, anticonceptivos bucales, pubertad y menopausia.

6) En la encía pueden aparecer distintos tumores malignos y benignos, ya sean primarios o por metástasis.

7) Alteraciones gingivales relacionadas con fármacos que producen hiperplasia gingival, y que son usados para tratamientos sistémicos:

- a) Fenitoína
- b) Valproato de sodio
- c) Ciclosporina
- d) Dihidropirinas: Nifedipina y Nitrendipina

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA GINGIVITIS.

La gingivitis se caracteriza por:

1.- Cambio de coloración de la encía a una tonalidad más rojiza y brillante.

2.- Cambios en la consistencia, textura y forma de la encía.

- Forma: Edematosa

- Textura: Superficie satinada y reducción o pérdida del puntilleo gingival.

3.- Presencia de hemorragia

4.- Presencia de exudado

5.- No migración de la adherencia epitelial, es decir, no existen bolsas periodontales.

CAPITULO III

HIPERPLASIA GINGIVAL.

HIPERPLASIA GINGIVAL.

DEFINICION.

Incremento en el tamaño de un tejido (encial), que se produce por un aumento en el número de células que lo componen.

CLASIFICACION DE LA HIPERPLASIA GINGIVAL.

De acuerdo con los factores etiológicos y cambios patológicos se clasifican en:

- I) Agrandamiento inflamatorio
 - a) Inflamatorio crónico
 - b) Inflamatorio agudo
- II) Agrandamiento hiperplásico no inflamatorio
 - a) Hiperplasia gingival inducida por fármacos
 - b) Agrandamiento hiperplásico ideopático
- III) Agrandamiento combinado
- IV) Agrandamiento condicionado
 - a) Hormonal
 - b) Leucémico
 - c) Asociado por deficiencia de vitamina C
 - d) Condicionado no específico (Granuloma piógeno)

V) Agrandamiento neoplásico

- a) Tumores benignos de la encía
- b) Tumores malignos de la encía

LOCALIZACION Y DISTRIBUCION.

El agrandamiento gingival se designa como:

- Localizado: Limitado a la encía adyacente, a un diente o a un grupo de dientes.
- Generalizada: Incluye la encía de toda la boca.
- Marginal: Limitado a la encía marginal
- Papilar: Limitado a la papila interdental
- Difuso: Incluye la encía marginal e insertada, y la papila.
- Discreto: Agrandamiento aislado en forma de tumor

pedunculado.

AGRANDAMIENTO

GINGIVAL INFLAMATORIO.

El agrandamiento gingival, resulta de los cambios inflamatorios crónicos y agudos.

INFLAMATORIO CRONICO.

a) Localizado o generalizado.

Leve abombamiento de la papila interdentalia, de la encía marginal o ambas. Este aumento de volumen puede llegar a cubrir las coronas de los dientes. Progresa con lentitud y es indoloro hasta que se complica con infección aguda o traumatismo.

b) Discreto (En forma de tumor).

Se encuentra en interproximal o en la encía marginal e insertada, de crecimiento lento, e indoloras, sufre reducción espontánea, seguida de exacerbación y aumento continuo. Puede llegar a ulcerarse en el pliegue, entre la masa y la encía adyacente.

HISTOPATOLOGIA.

Existe exudado y aumento en el número de células inflamatorias, liquido con obstrucción de los vasos y renovación capilar. En lesiones firmes existe componente fibrótico con fibroblastos y fibras de colágeno.

ETIOLOGIA.

Causada por:

- a) Irritación local prolongada
- b) Higiene bucal deficiente
- c) Mal posición dentaria
- d) Escasez de la función dentaria

- e) Cavidades a nivel del cuello del diente
- f) Restauraciones con márgenes sobre obturados
- g) Pónticos y coronas con contornos inadecuados
- h) Impactación de alimentos
- i) Irritación por prótesis removibles.

INFLAMATORIO AGUDO.

A) ABSCESO GINGIVAL

Lesión localizada, dolorosa, y de rápida expansión, se limita a la encía marginal o interdientaria. Aparece como una inflamación que al evolucionar (24 horas), tiene mayor movilidad, con un orificio por donde sale exudado purulento. Los dientes adyacentes presentan sensibilidad y si persiste el progreso hay ruptura espontánea.

HISTOPATOLOGIA.

Consiste en un foco purulento en el tejido conectivo rodeado de una infiltración difusa de leucocitos polimorfonucleares, tejido edematoso y obstrucción vascular, superficie epitelial con edema intra y extracelular, invasión de leucocitos y ulceración.

ETIOLOGIA.

Respuesta a la irritación cuando una sustancia extraña, se incrusta con fuerza a la encía.

HIPERPLASIA GINGIVAL

NO INFLAMATORIA.

Se produce por factores diferentes a la irritación local. No es frecuente, y en la mayor parte de los casos ocurre con el tratamiento de fármacos como la fenitoína, ciclosporina y nifedipina.

CAPITULO IV

FARMACOS QUE CAUSAN LA
HIPERPLASIA GINGIVAL.

FENITOINA.

El agrandamiento gingival es uno de los efectos más frecuentes y molestos, sin embargo, su prevalencia es mucho más alta cuando la fenitoina es combinada con otros agentes antiepilepticos. Ambos sexos y todas las razas son susceptibles al agrandamiento gingival, los afectados con mayor frecuencia son adolescentes y adultos jóvenes de 30 años de edad, más que de edad media y ancianos.

La fenitoina fue introducida como agente anticonvulsivante en la década de 1930 y fue utilizada por primera vez como agente antiamigdalico en la década de los 50s. Es un agente primario para todos los tipos de epilepsia excepto las crisis de ausencia.

MECANISMO DE ACCION.

1. Ejerce efecto estabilizador sobre las membranas.
2. Reduce flujo de iones de sodio sensibles al voltaje, así como corrientes de sodio que fluyen durante los potenciales de acción.
3. La inhibición de las corrientes de sodio inducidas por fenitoina dependen del voltaje y la frecuencia y esto es similar a la acción de los anestésicos locales.

La fenitoina reduce en aproximadamente 20 un la magnitud y la duración de los potenciales de acción dependientes del calcio, afecta a un tipo de canal de calcio presente en las neuronas que se inactiva rápidamente y sus efectos tóxicos son intensificados por la despolarización de la

membrana. También aumenta el metabolismo de la vitamina K, y reduce la concentración de las proteínas dependientes de esta vitamina que son importantes para el metabolismo normal de calcio en los huesos.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS.

La fenitoína ejerce actividad antiepileptica, causa depresión general del Sistema Nervioso Central. En dosis tóxicas puede producir signos de excitación, y en niveles letales un tipo de rigidez descerebrada. Las propiedades más fácilmente demostrables de la fenitoína son su capacidad para limitar el desarrollo de la actividad máxima de la crisis y reducir la propagación de éstas desde el foco activo. Puede inducir una remisión completa de las crisis tónico-clónicas y de ciertas crisis parciales, pero no elimina completamente el aura sensitiva u otros signos prodromicos.

FARMACOCINETICA.

Las características están afectadas por su limitada solubilidad en agua y por la eliminación dependiente de la dosis.

La absorción por la administración por Vía Oral es lenta y se absorbe en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas pueden producirse a las 3 horas., en una sola dosis o después de 12 horas.

Después de su absorción se distribuye rápidamente por todos los tejidos y se une en forma extensa a las proteínas plasmáticas.

Se excreta inicialmente por la bilis y posteriormente por la orina en

un 5% y esta es inalterada, el resto se metaboliza en el retículo endoplásmico rugoso, cuando las concentraciones plasmáticas son inferiores a 10 mg/ml la eliminación es exponencial.

La vida media varía entre 6 y 24 horas., si la eliminación depende de la dosis y de la vida media plasmática aumenta la concentración.

TOXICIDAD.

Los efectos tóxicos dependen de la vía de administración, la duración de la exposición y la dosificación. Cuando se administra por vía intravenosa con velocidad excesiva para el tratamiento de emergencia para el tratamiento de arritmias cardíacas con hipotensión y depresión del Sistema Nervioso Central.

La sobredosis oral aguda causa principalmente signos atribuibles al cerebelo y al sistema vestibular, las dosis altas causan una atrofia cerebelar pronunciada, la acción tóxica asociada a la medicación crónica también incluye efectos cerebelo-vestibulares relacionados con las dosis, además de otros sobre el Sistema Nervioso Central, alteraciones de la conducta, síntomas gastrointestinales, **HIPERPLASIA GINGIVAL:** se observa alrededor del 20% de los pacientes durante la terapia crónica y probablemente es la manifestación más común de la toxicidad de la fenitoina en niños y adolescentes. El crecimiento excesivo del tejido implica una alteración del metabolismo del colágeno.

PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Se presenta en cápsulas de 30 y 100 mg, de disolución lenta o rápida para su uso oral, y como solución de 50 mg/ml en un solvente especial para uso parenteral. Los preparados de fenitoína incluyen tabletas de 50 mg y suspensiones orales.

Las concentraciones plasmáticas de este agente se elevan en forma desproporcionada a medida que aumenta la dosificación.

La dosis diaria inicial para adultos es de 3 a 5 mg/kg de peso (300 mg diarios). La dosificación se ajusta preferentemente vigilando la concentración plasmática, según sea necesario para el control de la crisis o según limite la toxicidad. Dada su vida media relativamente prolongada y su absorción lenta, en general una sola dosis diaria es suficiente para los adultos, pero la intolerancia gástrica o el uso de preparados de absorción rápida a menudo obliga a la división de la dosis. Se considera necesaria una dosis de carga, la administración fraccionada de 600 mg a 1 gr. a lo largo de 8 a 12 horas, proporcionará concentraciones plasmáticas efectivas dentro de las 24 horas, siguientes en la mayoría de los pacientes.

La administración por vía intravenosa no debe exceder los 50 mg/min. para el adulto y debe ser seguida por la inyección de solución salina fisiológica para reducir la irritación venosa local que se debe a la alcalinidad de las soluciones del fármaco.

La administración intramuscular no es apropiada debido a la absorción errática y el daño tisular en el sitio de inyección.

CONCENTRACIONES PLASMATICAS.

Por lo general se observa una buena correlación entre la concentración total de fenitoína en el plasma y el efecto clínico. Así el control de las crisis en general se obtiene con concentraciones superiores a 10 microgramos/ml, mientras que los efectos tóxicos como nistago se desarrollan con concentraciones próximas a 20 microgramos/ml. Con 30 microgramos/ml. se observa ataxia y con 40 letargia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración concurrente de cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, isoniazida, cimetidina o ciertas sulfonamidas pueden incrementar la concentración de fenitoína en el plasma reduciendo su metabolismo. Diversos agentes incluyendo sulfisoxazol, salicilatos y tolbutamida, pueden competir por los sitios de unión con las proteínas plasmáticas.

La carbamazepina, que estimula el metabolismo de la fenitoína, causa una disminución bien comparada de la concentración de esta última; por el contrario, la fenitoína reduce la concentración de carbamazepina. La interacción entre la fenitoína y el fenobarbital puede

incrementar la biotransformación de la fenitoína por inducción del sistema enzimático microsomal hepático, así como su inactivación. También puede reducir su absorción oral, y a la inversa la fenitoína aumenta la concentración del fenobarbital.

Estos fármacos inducen un marcado aumento de la vida media y el nivel plasmático de la fenitoína.

En los anticonvulsivantes como la fenitoína, se ha usado en forma efectiva lidocaina intravenosa para interrumpir el estado epiléptico. Y con la fenitoína y la carbamazepina se ha observado marcada depresión dependiente de la frecuencia de la permeabilidad al sodio, así estos agentes actúan reduciendo la diseminación interneural de la actividad repetitiva que constituye una convulsión.

USOS TERAPEUTICOS.

Es uno de los agentes antiepilépticos más usados y es efectivo en la mayoría de las formas de epilepsia excepto en las crisis de ausencia.

También es usada en algunos casos de neuralgia de trigémino y de otras relacionadas, responden bien a la fenitoína, pero la carbamazepina es el agente preferido.

Al agrandamiento de la encía por fenitoína ocurre en algunos pacientes que reciben este medicamento. La incidencia informada varía de 3 a 84.5%, y ocurre con más frecuencia en pacientes jóvenes. Su presencia y gravedad no se relaciona necesariamente con la dosis, la concentración de fenitoína en

Suero o saliva, o con la duración de la terapéutica farmacológica, si no va a estar dada con la administración de diversos fármacos anticonvulsivantes conjuntamente con la fenitoína.

PREVALENCIA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL RELACIONADO CON FARMACOS ANTIEPILEPTICOS.

Régimen del fármaco antiepiléptico.	Prevalencia del agrandamiento gingival (%)
Fenitoína	52
Fenitoína + valerato de sodio	56
Fenitoína + carbamazepina	71
Fenitoína + carbamazepina + fenobarbital	83
Fenitoína + polifarmacia	88
Carbamazepina	0

CICLOSPORINA.

Es un potente agente inmunosupresivo para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado, y para tratar varias enfermedades de origen autoinmune. Su mecanismo de acción exacto, no se conoce pero aparece como un inhibidor selectivo irreversible de las células T cooperativas, las cuales tiene función en las respuestas inmunitarias celular y humoral.

MECANISMOS DE ACCION Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.

Inhibe la respuesta celular temprana a estímulos antígenicos y regulaciones, especialmente en las poblaciones de células T colaboradoras. La familia de las proteínas llamadas ciclofilio-ciclosporina, como el banco molecular para la ciclosporina; se unen en forma selectiva y con gran afinidad a la ciclosporina y sus análogos activos. Estas ciclofilinas se encuentran en abundancia en el tejido linfoideo.

También se une con menor afinidad a la calmodulina pero esto no se relaciona con su actividad inmunosupresora, esta interacción puede ser responsable de algunos efectos colaterales, cuando sus concentraciones plasmáticas del fármaco son elevadas.

La ciclosporina también causa reducción general en la producción de otras linfoquinas como respuesta a estímulos antigénicos. Los paciente tratados con este medicamento presentan con frecuencia un aumento significativo de la concentración de prolactina en la circulación.

FARMACOCINETICA.

La biodisponibilidad de la ciclosporina administrada por vía oral varía entre el 20 y el 50%, las concentraciones máximas en plasma se logran entre las 3 y 4 horas. Los eritrocitos contienen entre el 60 y 70% del total del fármaco presente en sangre. Los linfocitos contienen el 10 y 20% de la ciclosporina circulante. Cuando las concentraciones superan los 100 mg/ml la capacidad de unión se satura. La vida media de la ciclosporina o sus metabolitos que aparecen en la orina es escasa; y la depuración en sangre es de 6 horas. La mayor parte del fármaco se excreta en la bilis después de ser metabolizado en el hígado. Algunos de los metabolitos poseen actividad inmunosupresora, pero aún se debe establecer cual es su papel en los efectos terapéuticos o tóxicos del fármaco.

PREPARADOS Y DOSIFICACION.

La ciclosporina se presenta como una solución que contiene 1g/ml de vehículo para su administración oral; ésta solución debe ser mezclada con leche o con jugo de naranja (para disminuir el daño gástrico que pueda

causar dicho fármaco, inmediatamente antes de su administración. La forma intravenosa contiene 50 mg de ciclosporina/ml de vehículo; inmediatamente antes de la infusión se diluye con cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5%. El tratamiento oral es de 4 a 14 horas, antes del trasplante con una dosis de 15 mg/kg; esta dosis se da una vez por día, se continúa durante 1 o 2 semanas después de la operación. Con posterioridad la dosificación se reduce cada semana hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg por día.

La concentración de ciclosporina circulante se controla 24 horas después de cada dosis oral única diaria. Se consideran aceptables niveles de 250 a 800 mg/ml en la sangre o de 50 a 300 mg/ml en el plasma. Concentraciones de ciclosporina de 100 a 150 mg/ml en sangre, se consideran dentro del margen terapéutico. Cuando el paciente no soporta la administración por vía oral el preparado intravenoso se administra en forma lenta durante un período de 2 a 6 horas, o más. La dosis diaria debe ser sólo un tercio de la dosis oral.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

En pacientes que reciben fenitoína, fenobarbital, trimetoprima-sulfametoxazol y rifampicina, se demostró una aceleración en la depuración de la ciclosporina presumiblemente como resultado de la inducción de sistemas P450 hepáticos. La administración de estos fármacos para el tratamiento de infecciones, convulsiones o tuberculosis ha provocado el rechazo de trasplantes. La disminución en la depuración de la ciclosporina ha sido asociada con la administración simultánea de eritromicina.

reticonazol o anfotericina B; con riesgo mayor de toxicidad con ciclosporina si no hay un monitoreo de concentración en sangre.

Más del 50% de los pacientes con trasplante de riñón, trasado o con azón presentan hipertensión. También es común la toxicidad neurotóxica, en los receptores de trasplantes hepáticos. La incidencia de enfermedades malignas en pacientes tratados con ciclosporina es baja, pero cuando se usan otros agentes producen linfomas malignos con incidencia alta de metástasis cerebral). Entre el 10 y 30% de los pacientes que reciben ciclosporina presentan hiperplasia gingival, pero rara vez afecta el tratamiento. Ocasionalmente se observan cefaleas, parestesia, enrojecimiento, sinusitis y conjuntivitis.

La ciclosporina no presenta ninguna interacción medicamentosa con anestésicos de tipo local).

NIFEDIPINA.

GENERALIDADES DEL FARMACO.

ACCIONES SOBRE EL TEJIDO VASCULAR

Los bloqueadores de los canales del calcio relajan el músculo liso arterial pero tienen poco efecto en la mayoría de los lechos venosos y en consecuencia no afectan la precarga cardíaca.

ACCIONES SOBRE LAS CELULAS CARDIACAS.

En las dosis utilizadas en la clínica, la nifedipina no afecta la conducción a través del nódulo.

EFFECTOS HEMODINAMICOS.

La nifedipina administrada por vía intravenosa aumenta el flujo sanguíneo del antebrazo con poco efecto sobre la capacitancia venosa, esto indica una dilatación selectiva de los vasos de resistencia arterial. La disminución de la tensión arterial induce reflejos simpáticos que dan como resultado taquicardia, la tensión arterial se reduce, la contractilidad y la función ventricular segmentaria y la frecuencia y el gasto cardíaco mejoran moderadamente. Luego de la administración oral de nifedipina, la dilatación arterial aumenta el flujo sanguíneo periférico, el tono venoso no varía.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

Las concentraciones elevadas de calcio en el citosol causan una mayor concentración del miocardio y del músculo liso vascular. La entrada del

calcio extracelular es más importante para iniciar la concentración de células del miocardio, mientras que la liberación del calcio de los lugares de almacenamiento intracelular también actúan sobre músculo liso, en particular en algunos lechos vasculares. Además la entrada de calcio desencadena la liberación de calcio adicional desde los depósitos intracelulares. La concentración extracelular de calcio es elevada, en cambio la concentración intracelular de calcio libre es aproximadamente 10,000 veces menor. Este gradiente es establecido por bombas de la membrana y depósitos intracelulares. La concentración de calcio citosólico es incrementada por diversos estímulos contractiles.

La capacidad dual de las dihidropiridinas para disminuir el calcio citosólico y elevar las concentraciones de nucleótidos cíclicos contribuye a sus mayores efectos sobre la relajación muscular.

FARMACOCINETICA.

La absorción de éste fármaco es casi completa después de la administración oral, su biodisponibilidad es reducida, debido al metabolismo hepático de primer paso. Los efectos de éste fármaco son evidentes de 30 a 60 min. en una dosis oral. Se encuentran fijados a las proteínas plasmáticas de la albúmina en una porción significativa (70 a

90%); su eliminación y vida media varía de 1.3 a 5 horas. Durante la administración oral repetida, la biodisponibilidad y la vida media aumentan debido a la saturación del metabolismo hepático.

Los metabolitos de dihidropirinas, tienen una actividad nula o débil. En pacientes con cirrosis la biodisponibilidad y la vida media de los bloqueadores de los canales de calcio puede estar aumentada y en consecuencia la dosificación debe ser reducida.

VIAS DE ADMINISTRACION, PREPARADOS Y DOSIFICACION.

La nifedipina (PROCARDIA, ADALAT) se presenta en cápsulas de 10 y 20 mg. La dosificación inicial es de 10mg 3 veces por día, en un periodo de 7 a 14 días para controlar síntomas de angina. La dosificación efectiva usual es de 10 a 20mg 3 veces diarias. La dosis diaria no debe exceder de los 180mg.

RESPUESTAS ADVERSAS Y TOXICIDAD

Los efectos secundarios se deben a una vasodilatación excesiva. Estos efectos pueden manifestarse como mareos, hipotensión, cefalea, rubor y náuseas. los pacientes pueden presentar edema periférico, tos, sibilancias y edema pulmonar. En general estos efectos secundarios son benignos y

desaparecen con el tiempo o ajustando la dosis. Se ha observado agravamiento de la isquemia del miocardio, causada posiblemente por una hipotensión excesiva y disminución de la perfusión coronaria, vasodilatación coronaria selectiva, en regiones no isquémicas del miocardio.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON ANESTESICOS LOCALES.

Los antiarrítmicos de clase I como la quinidina, la lidocaína y la procainamida reduce el voltaje y la permeabilidad al sodio dependiente de la frecuencia y elevan el umbral para la iniciación y la descarga repetida de los potenciales de acción.

La administración de nifedipina potencializa el efecto adverso de la ciclosporina.

USOS TERAPEUTICOS

Angina variante, angina inducida por esfuerzo, angina inestable, como agentes antiarrítmicos y para el tratamiento de hipertensión arterial.

ACIDO VALPROICO.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS.

El ácido valproico posee actividad antiepiléptica contra distintos tipos de crisis y causa sólo una sedación mínima y otros efectos secundarios sobre el Sistema Nervioso Central. El valproato se usó inicialmente para el tratamiento de la crisis de ausencia; sin embargo, el uso del valproato actualmente se está extendiendo para el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas.

Las hipótesis actuales acerca del mecanismo de acción del valproato se han centrado en las posibles interacciones con canales de sodio, sensibles al voltaje y sobre la posible estimulación de GABA. En concentraciones terapéuticas, este agente inhibe en forma acentuada las descargas receptoras de neuronas en cultivo. Estos efectos semejan a los producidos por la fenitoína y la carbamazepina, incluyendo su dependencia de la frecuencia y el voltaje.

FARMACOCINETICA.

El ácido valproico es absorbido en forma rápida y completa luego de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan luego de 1 a 4 horas, aunque pueden demorar varias horas, si el agente se administra en tabletas con cubierta entérica, o es ingerido con las comidas.

El valproato prácticamente no se excreta inalterado por orina o heces.

La vida media del valproato es aproximadamente de 15 horas, pero es más corta en pacientes que toman otros agentes antiepilépticos.

TOXICIDAD.

Los efectos secundarios más comunes son síntomas gastrointestinales transitorios, como anorexia, náuseas y vómitos, en alrededor del 16% de los pacientes. Los efectos sobre el Sistema Nervioso Central incluyen sedación, ataxia y temblor no muy frecuentemente, y son ocasionados por la disminución de la dosificación. En un 40% de los pacientes, se elevan las enzimas hepáticas en el plasma y a menudo, esto se produce en forma asintomática en los primeros meses del tratamiento. Una complicación rara es la hepatitis fulminante.

Otros fármacos antiepilépticos administrados en forma concurrente pueden incrementar la formación de intermediarios tóxicos del metabolismo del valproato, y/o ejercer efectos hepatotóxicos independientes. También se han asociado frecuentemente, pancreatitis aguda e hiperamoniemia con la utilización del ácido valproico.

PREPARADOS Y DOSIFICACION

El ácido valproico (DEPAKENE) se presenta en capsulas de 250mg y en jarabe que contiene la sal sódica (equivalente a 250mg de ácido

valproico/5ml).

La dosis diaria inicial es de 15 mg/kg de peso que se incrementa por intervalos semanales de 5 a 10mg/kg. Cuando la dosis total supera los 250mg diarios, debe administrarse en dosis divididas.

CONCENTRACIONES PLASMATICAS.

La concentración del valproato en el plasma asociada con efectos terapéuticos es alrededor de 30 a 100mg/ml.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Las concentraciones de fenobarbital en el plasma, se elevan hasta un 40%, cuando se administran valproato en forma concurrente. El mecanismo subyacente, probablemente implica la inhibición del metabolismo del fenobarbital; su vida media es prolongada y aumenta la excreción urinaria de la droga inalterada.

El valproato también inhibe el metabolismo de la fentoina pero no se observa necesariamente un cambio en la concentración total plasmática, debido al desplazamiento simultáneo de la fentoina de sus sitios de unión con las proteínas.

USOS TERAPEUTICOS.

El valproato también es efectivo en una amplia variedad de crisis parciales y generales.

CARACTERISTICAS CLINICAS GENERALES INDUCIDAS POR FARMACOS QUE CAUSAN HIPERPLASIA GINGIVAL.

(Fenitoína, Ciclosporina, Nifedipina y Acido valproico)

- 1.- Aumento de volumen en forma de cuentaa.
- 2.- Se presenta en los márgenes gingivales, bucales y linguales y la papila interdental.
- 3.- Masa de tejido que cubre gran parte de las coronas de los dientes.
- 4.- Forma de masa, firme, color rosa pálido y resiliente.
- 5.- Superficie lobulada.
- 6.- Hiperplasia generalizada, más pronunciada en la región anterior.
- 7.- Se presentan en lugares donde hay dientes y no en zonas edéntulas.
- 8.- El agrandamiento es crónico y de crecimiento lento.
- 9.- El agrandamiento interfiere en la oclusión, y hace difícil el control de placa.

Los cambios inflamatorios secundarios que aumentan el tamaño de la

lesión causada por la fenitoína, producen coloración roja o roja azulada, obliteran los límites de la superficie lobulada y crean tendencia a la hemorragia.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS GENERALES INDUCIDAS POR FARMACOS QUE CAUSAN HIPERPLASIA GINGIVAL.

(Fenitoína, Ciclosporina, Nifedipina y Ácido valproico)

Su desarrollo se presenta de la siguiente manera:

- 1.- Hiperplasia del tejido conectivo y epitelio:
Acantosis en el epitelio; prolongaciones epiteliales; haces de colágeno; aumento en el número de fibroblastos; así como nuevos vasos sanguíneos.
- 2.- Agrandamiento maduro por inducción de fármacos:
Fibroblastos y colágeno igual al de la encía normal.
- 3.- Desarrollo de la lesión: Alta proliferación fibroblástica anormal.
- 4.- Fibras oxitalánicas: Son numerosas y de bajo epitelio de unión e inflamación usual en el surco de la encía.

5.- Agrandamientos recurrentes: Numerosos capilares, fibroblastos jóvenes; fibrillas colágenas; y algunos linfocitos.

El gran aumento de tamaño gingival se debe a una gran expansión del compartimiento del tejido conectivo con fascículos de fibras colágenas abundantes sin orientación, tienen dos veces más colágena tipo III y mayor densidad del volumen de la matriz no colágena y sustancia fundamental.

CAPITULO V

DIAGNOSTICO, PRONOSTICO
Y TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA
GINGIVAL INDUCIDA POR FARMACOS.

DIAGNOSTICO DE LA HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FARMACOS.

Para llevar a cabo dicho diagnóstico en el consultorio dental es necesario:

1.- Realizar historia clínica. La cual nos proporcionará datos significativos sobre el padecimiento de alguna enfermedad sistémica en el paciente.

En base al interrogatorio anterior se conocerá la enfermedad y el fármaco que ha sido utilizado en su tratamiento.

2.- Datos clínicos. Se observarán las características clínicas con presencia de hiperplasia gingival y su correlación con el fármaco.

PRONOSTICO DE LA HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FARMACOS.

El pronóstico de este padecimiento es desfavorable, puesto que por lo general presenta recidiva, dado que el tratamiento en el caso de los fármacos usados de la epilepsia son de uso continuo y su uso se prolonga por periodos indefinidos de tiempo.

TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FARMACOS.

1.- Si es posible reemplazar el fármaco que está provocando dicho padecimiento por un fármaco alternativo (ej. sustitución de fenitoína por carbamazepina). Después de este reemplazo, el tejido agrandado puede presentar regresión al cabo de 12 meses si el paciente tiene buena higiene, así como un control de placa adecuado.

2.- Tratamiento periodontal conservador que incluye: Profilaxis profesional frecuente y un régimen de higiene por el paciente riguroso y cuidadoso. Esto reduce el componente inflamatorio del crecimiento (enrojecimiento y edema) y la necesidad de recesión quirúrgica.

3.- La eliminación quirúrgica del tejido agrandado, se hace con bisturí o con electrocirujista. Se trata de un procedimiento de gingivectomía con anestesia local.

Se espera recurrencia en 1 o 2 años, sobre todo en individuos menores de 25 años de edad, si se continúa el régimen del fármaco.

C O N C L U S I O N E S .

1.- Es importante para el cirujano dentista conocer el uso y manejo en el consultorio dental de los fármacos que causan la hiperplasia gingival, así como las interacciones medicamentosas con los fármacos utilizados generalmente a nivel odontológico (antibióticos, analgésicos, anestésicos locales y antiinflamatorios) para un adecuado diagnóstico y tratamiento del paciente.

2.- El uso continuo de algunos fármacos en enfermedades sistémicas producen hiperplasia gingival por afectar directamente a los fibroblastos de la encía.

3.- Afecta en mayor porcentaje a los adolescentes y adultos jóvenes y a todas las razas y sexos.

4.- Todos los medicamentos que provocan la hiperplasia gingival se combinan en la sangre con las proteínas plasmáticas albúminas.

5.- Dichos medicamentos alteran a la encía en su forma, tamaño, consistencia y color.

6.- Algunas alternativas para el control de dicha hiperplasia causada por fármacos son la sustitución de dicho fármaco (en caso necesario) o la utilización de técnicas quirúrgicas, como la gingivectomía (en casos muy severos).

G L O S A R I O.

Acantosis: Engrosamiento hiperplásico del estrato espinoso o de la epidermis.

Anorexia: Falta de apetito.

Antígeno: Proteína, glucoproteína o ácido nucleico reconocido como extraño y que por lo tanto provoca una respuesta inmunológica en el huésped.

Basófilo: Celula que presenta gran afinidad por los colorantes básicos.

Calmodulina: Proteína con 4 sitios de unión para el calcio, que media la acción de este, como segundo mensajero intracelular en todas las células eucariotas.

Cefalea: Dolor de cabeza.

Citosol: Fase soluble del citoplasma, que se obtiene por centrifugación diferencial de un preparado de células lisadas.

Colágena: Principal constituyente del tejido conjuntivo y de sustancia orgánica de los huesos y tejidos, por el calor se convierte en gelatina.

Dextrosa: Azúcar de algunas frutas.

Elastina: Proteína fibrosa, constituyente esencial de las fibras elásticas, da la capacidad de estirarse y retornar al estado original.

Eosinófilo: Que tiene afinidad por la eosina, que se tinte fácilmente con eosina.

Eritema multiforme: Inflamación superficial de la cara con enrojecimiento difuso y manchas en la piel con múltiples formas.

Eritrocito: Globulo rojo.

Fibroblastos: Célula que da origen a una fibra.

GABA: Gamma-amino-butirico-ácido.

Gingivectomía: Corte de una parte de la encía que tiene por objeto abrir un absceso o hacer desaparecer una bolsa parodontal.

Hepatitis fulminante: Inflamación del hígado que se presenta súbitamente con intensa gravedad.

Hiperamonemia: Aumento en la presencia de carbonato amónico en la sangre (valor normal de 15--5mg / 100cc de sangre).

Leucocito: Glóbulos blancos.

Linfocito: Variedad de leucocito con núcleo único y grande.

Linfoma: Inflamación de uno o mas ganglios linfáticos, aumento notable y duradero de tamaño.

- Liquen plano:** Dermatitis subaguda o crónica frecuente que se caracteriza por presentar pápulas planas con comezón, de color violeta con predilección por la localización de superficies flexoras de extremidades y la mucosa genital y oral.
- Macrófago:** Célula grande derivada del monocito circulante que aparece en la médula ósea.
- Mastocito:** Célula redonda que se encuentra en el tejido conectivo laxo, en las respuestas de hipersensibilidad liberan su contenido de heparina e histamina.
- Neutrófilo:** Aplica al leucocito granulocito maduro.
- Nistagno:** Oscilación involuntaria y rítmica de los ojos en dirección vertical, horizontal y/o rotatoria.
- P450:** Sistema enzimático del hígado para la biotransformación de ciertas sustancias.
- Parestesia:** Alteración cualitativa de la sensibilidad por irrigación sanguínea insuficiente, o lesiones del sistema nervioso.
- Pénfigo:** Enfermedad de la piel y de las mucosas, caracterizada por la formación de ampollas, las que al desaparecer dejan unas manchas oscuras.
- Plasmocito:** Célula plasmática con núcleo en rueda.
- Prolactina:** Hormona protéica producida por las células lactotrofas de la hipófisis.

Queratinialina: Sustancia córnea de las células del estrato granulosos de la piel.

Queratinocito: Células que sintetizan queratina.

Quinidina: Alcaloide de la quina, de aspecto, sabor y usos análogos a los de la quinina, utilizados para el tratamiento de arritmias cardiacas.

Sibilancia: Que suena como un silbido.

Tonofilamentos: Filamentos intermedios que proporcionan sostén estructural a las células.

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

1. Klaus,A.; Raiteitshak,M,Atlas de Periodoncia. 2a. Edición,
pag. 57-60 Editorial Salvat 1989, Barcelona, España.
- 2.- Robert,J.; Genco. Periodoncia. 3a. Edición. Capítulo 1
pag. 3-32, Capítulo 26 pag. 283-288, Editorial Interamericana
1993.
- 3.- Rodríguez, F.; Parodoncia. 5a. Edición. Capítulo 1
pag. 1-23. 1988, México, D.F.
- 4.- Carranza, A.; Periodoncia. 1a. Edición. Capítulo 1
pag. 1-25, Capítulo 10 pag. 177-208, Capítulo 14
pag. 303-324. Editorial Mundi Saic y F, 1988.
- 5.- Bascones, M.; Periodoncia Básica. 1a. Edición. Capítulo 1
pag. 3-14. Editorial Lerko, 1992, España.
- 6.- Glickman. Periodontología Clínica. 2a. Edición. Capítulo 1
pag. 1-23, Capítulo 8 pag. 104-113, Capítulo 9 pag. 114-128,
Capítulo 10 pag. 129-154, Capítulo 13 pag. 202-207. Editorial
Interamericana, 1993.

- 7.- Schluger, Enfermedad Periodontal. 1a. Edición. Sección I
pag. 21-103. Editorial Continental, 1981, Mexico, D. F.

- 8.- Goodman, G.; y col... Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
8a. Edición. Capítulo 19 pag. 436-440, 446-448, Capítulo 13
pag. 756-762, Capítulo 32 pag. 1226-1229. Editorial Panamericana.
1991, Mexico, D. F.

- 9.- Smith, M.; Reinard, M. Farmacología. 5a. Edición. Capítulo 17
pag. 225-226, Capítulo 32 pag. 453-461, Capítulo 33 pag. 513-515,
Capítulo 38 pag. 921-923. Editorial Médica Panamericana, 1993,
Buenos Aires, Argentina.

- 10.- Rose, F.; Kaye, Donald. Medicina Interna en Odontología. 2a. Edición.
pag. 854-860, 942-944. Editorial Salvat, 1992, Barcelona, España.

- 11.- Correa, M.; Diccionario de Ciencias Médico Odontológicas. 2a. Edición.
pag. 221, 222, 225, 260, 268, 305, 329, 378, 504, 585, 607, 710.
Editorial IPSO, 1983, México,D.F.

- 12.- Garnier, M.; Diccionario de los Términos Técnicos de la Medicina.
20a. Edición. pag. 553, 558, 560, 571, 582, 625, 690, 703, 820.
Editorial Interamericana, 1981, Madrid, España.

- 13.- Avellanal, D.; Diccionario Odontológico. 4a. Edición. pag. 235, 286, 305, 373, 504, 505, 508, 509, 843. Editorial Mundi, 1982, Argentina.
- 14.- Segatore. Diccionario Médico. 3a. Edición. pag. 579, 589, 595, 606, 616. Editorial Teide, 1984, México.
- 15.- Benington, L.; Diccionario Enciclopédico del Laboratorio Clínico. 19a. Edición. pag. 6, 48, 108, 145, 170, 858, 859, 996, 1003, 1264, 1359. Editorial Médica Panamericana, 1991, Buenos Aires, Argentina.
- 16.- Roed-Petersen, B.; The potential use of CO2-laser gingivectomy for phenyleoin induced gingival hyperplasia in mentally retarded patients. J. Clin Periodontol. 1993;20:729-731.
- 17.- King, G.N.; Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. J. Clin. Periodontol, 1993, 20:286-293.
- 18.- Thomason, J.M., y col... The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. J. Clin. Periodontol, 1996; 23:367-371.
- 19.- O'Vaile F. y col... Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. J. Clin. Periodontol, 1995, 22:591-597.

- 20.- Seymour, R. A.; y col... The pathogenesis of drug- induced gingival overgrowth. J. Clin. Periodontol, 1995; 23:165-175.
- 21.- Barclay, S., y col ... The incidence and severity of nifedipine- induced gingival overgrowth. J. Clin. Periodontol, 1992; 19:311-314.
- 22.- Hancock, R. H. and Swan R. H. Nifedipine induced gingival overgrowth. J. Clin. Periodontol, 1992; 19:12-14.
- 23.- Daly, C.G. Resolution of cyclosporin A (CsA)- induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. J. Clin. Periodontol, 1992; 19:143-145.