

335



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Prevalencia del agrandamiento gingival inducido por
bloqueadores de canales de calcio en pacientes
atendidos en el CMN "La raza"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A**

Kenia Santillán Orozco

**Tutor: C.D.M.O. María Guadalupe Rosa Marín González
Asesor: Dr. C.O. Filiberto Enriquez Habib**



Uobo
Ma. Guadalupe Rosa Marín

MÉXICO, D.F.

2002

**TESIS CON
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.

A Dios

A mis padres por ser un ejemplo y por su amor .

A mi madre **Neri Alicia Orozco Ibarra** por sus brazos, por enseñarme a caminar sin tener miedo a caer, por sus consejos, por darme tanto sin merecerlo, por hacer de cada detalle algo especial.

Te amo .

A mi padre **Pedro Santillán Rodríguez** por presentarme los libros, por convertir un trozo de madera en letras que me han servido toda la vida, por darme una mano fuerte cada que la he necesitado.

Te amo

A Bisho: Por soportar el olor a acrílico, por su feminismo empedernido, por sus terapias, por enseñarme que las hadas y los dragones son buenos amigos y sobre todo por su amor.

Te amo.

A Fer:

Por su apoyo , por enseñarme que siempre
hay algo más, por darme una ola de mar embebida
en poesía de Sabines, por su amor.

Te amo Mori.

A mi familia:

A abue Meli por su alegría, a abue Pepe[†] por
su amor, a tío Pepe y a tía Mariela por darme su
amor en cada acción, a Moy por cada plática y a
todos mis primos por una infancia feliz, a Toñita, a
tío Nacho y a tía Coco por su confianza y cariño, a
tío Marcelo sin el cual este trabajo hubiera sido
imposible, y a todos los demás que no están aquí
por falta de espacio y no de amor.

A mis amigos:

A Arely : Por un lazo tan fuerte A Queca: Por ser cada momento
A ambas por abrirme su corazón, por estar ahí cuando
más lo necesite por sus consejos, por quererme a pesar
de todo, por ser mis hermanitas.

A Davicho por estar, a Ale por ser genial,
a Luife por su cariño, a Nelda por dar,
y a todos los que me falta mencionar, que
significaron un pilar importante en la carrera y
en mi vida.

A mis amigos de la prepa.

A la Dra. Marín y al Dr. Enríquez , por todas
sus enseñanzas, por su apoyo, por ser un ejemplo
y sobre todo por abrir mis horizontes.

Al Dr. Moreno por convertir una palabra dura
en conocimiento y cariño.

A la Dra. Florenzano por sus atenciones y amistad.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitir este sueño.

Índice



Resumen 3

Introducción 5

Antecedentes 7

 Agrandamiento gingival inducido por medicamentos 8

 Agrandamiento gingival inducido por bloqueadores de canales de calcio 13

 Características 13

 Bloqueadores de canales de calcio 15

 Hipertensión arterial 20

 Tratamiento de la hipertensión arterial 21

 Prevalencia y severidad del agrandamiento gingival inducido por bloqueadores de canales de calcio 23

Planteamiento de problema 25

Justificación 27

Hipótesis 30

Objetivos 32

Objetivo general 33

Objetivos específicos 33

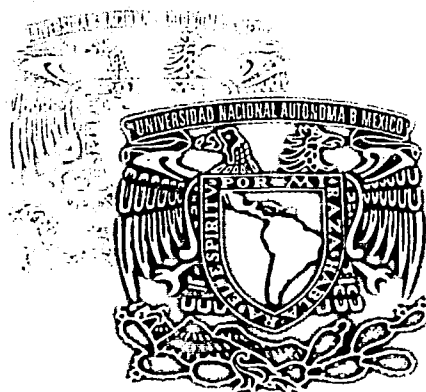
Materiales y método 34

 Grupo de estudio 35

 Grupo control 36

 Examen bucal 37

Variables	40
Variables dependientes	41
Variables independientes	41
Definición operacional.....	42
Análisis estadístico	44
Resultados	46
Distribución de la muestra.....	47
Grupo de estudio.....	48
Grupo control	49
Prevalencia	50
Relación de agrandamiento gingival con las variables independientes	52
Edad.....	52
Sexo	54
Higiene.....	56
Tiempo de ingesta.....	58
Dosis	61
Discusión	63
Conclusiones y sugerencias	69
Referencias	72
Anexo 1	81



Resumen

AGRANDAMIENTO GINGIVAL

El Agrandamiento Gingival (AG) es una alteración que se relaciona frecuentemente con la ingesta de medicamentos, como ciclosporina, fenitoína, bloqueadores de canales de calcio, entre otros.

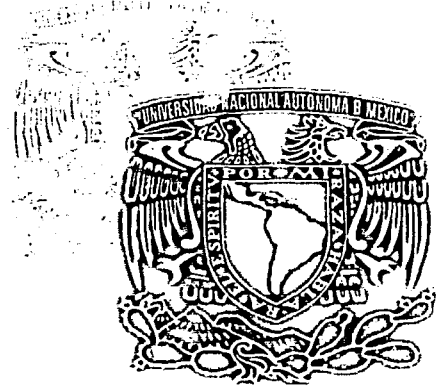
El objetivo de este estudio fue medir la prevalencia de AG inducido por bloqueadores de canales de calcio en pacientes hipertensos atendidos en el Centro Médico Nacional "La Raza".

La muestra total se formó por 134 pacientes de los cuales 98 (Grupo de estudio) estaban bajo tratamiento antihipertensivo a base amlodipina, nifedipina, diltiazem o verapamilo, que son los bloqueadores de canales de calcio más utilizados en esta institución. No se presentó ningún paciente que tomará diltiazem.

El grupo control se formó por 36 pacientes que controlaban su hipertensión por medicamento diferentes a los bloqueadores de canales de calcio, en este grupo no se presentó ningún paciente con AG.

Se vinculó estadísticamente la ingesta de bloqueadores de canales de calcio con la presencia de AG en el grupo de estudio. El 18.36% de este grupo presentó agrandamiento gingival, de los cuales 83.3% registró AG grado uno (AG que cubre menos de un tercio de la corona anatómica de los dientes) y 16.6% AG grado dos (AG se encuentra en el tercio medio de la corona anatómica), no se presentó ningún paciente con AG grado tres (El tejido agrandado cubre más de dos tercios de la corona anatómica de los dientes).

Estadísticamente no se encontró dependencia entre las variables independientes (edad, sexo, dosis del medicamento, tiempo de ingesta del medicamento e higiene bucal) con la presencia de AG.

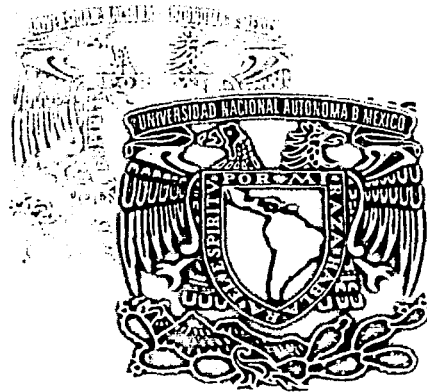


Introducción

A G R A N D A M I E N T O G I N G I V A L

El hombre a lo largo de la historia ha usado infinidad de sustancias que le han permitido la solución de problemas de salud, con el paso del tiempo industrializó dichas sustancias y produjo otras sintéticas, hasta convertirlas en lo que en la actualidad conocemos como fármacos ó medicamentos. Los fármacos son utilizados con el fin de proporcionar los mejores resultados para la solución de algunas enfermedades, pero de la misma manera que tienen un gran valor terapéutico pueden ocasionar, algunas veces, reacciones adversas que se traducen en manifestaciones patológicas. Tal es el caso del agrandamiento gingival.

Algunos medicamentos son ampliamente reconocidos como inductores de tal alteración, tales como la ciclosporina y la fenitoina. Otros poco conocidos como responsables del desarrollo de agrandamiento gingival son los bloqueadores de canales de calcio, entre los que encontramos a la amlodipina, nifedipina, verapamilo y diltiazem. Estos medicamento son antihipertensivos. Al ser la hipertensión una enfermedad muy común en la población en general, es importante determinar la prevalencia de tal manifestación patológica para determinar el riesgo que corren los pacientes que comienzan un tratamiento con bloqueadores de canales de calcio o que aquellos que llevan años ingiriéndolos conozcan las alteraciones que presentan o pueden presentar.



Antecedentes

A G R A N D A M I E N T O G I N G I V A L

Agrandamiento gingival inducido por medicamentos

El término de agrandamiento gingival (AG) se refiere simplemente al aumento de tamaño de los tejidos gingivales.⁽¹⁾

El AG es una manifestación que podemos observar comúnmente en la enfermedad gingival. Hay diferentes tipos de agrandamientos gingivales, que varían según los factores causales que los provocan, por ejemplo en la gingivitis se puede encontrar un agrandamiento de tipo inflamatorio, a diferencia del agrandamiento provocado por medicamentos que es hiperplásico.⁽²⁾ Al hablar de agrandamiento se incluye en este término tanto la hiperplasia como la hipertrofia. El término de hiperplasia gingival se refiere al aumento de tamaño del tejido gingival por el incremento de la cantidad de sus componentes celulares, mientras que hipertrofia se debe a un aumento en el tamaño de las células⁽³⁾ y no en su número, sin embargo; en caso de encontrar un AG se necesitaría de un estudio histológico que determine si se trata de hiperplasia o de hipertrofia ya que las características clínicas de ambas son indistinguibles, por lo que se utiliza el término de agrandamiento gingival (AG) en el cual se engloban ambos términos. El AG inducido por medicamentos se trata, según estudios histopatológicos, de una hiperplasia gingival.⁽⁴⁾

El AG provocado por medicamentos es un aumento de tamaño donde la placa dentobacteriana puede conducir a un aumento en la severidad de la misma, sin ser necesaria para el desarrollo de esta.^(2,5) La literatura⁽⁶⁾ menciona que el primer reporte de AG fue registrado en 1939 por Kimball que asoció la terapia de fenitoina en pacientes epilépticos. Actualmente se conocen otros medicamentos asociados a la inducción de AG, mostrados en el cuadro 1, como : ciclosporina⁽⁷⁾, valproato de

sodio⁽⁸⁾, fenitoina⁽⁹⁾, y varios bloqueadores de canales de calcio como nifedipina⁽¹⁰⁾, verapamilo⁽¹¹⁾, diltiazem⁽¹²⁾ y amlodipina⁽¹³⁾. De los fármacos antes mencionados, la nifedipina (bloqueadores de canales de calcio), la ciclosporina y la fenitoina son los medicamentos que han sido utilizados de manera mas común en los estudios acerca de la patogenia del AG.

Cuadro 1 Medicamentos inductores de AG

	Sustancia activa	Nombre comercial
Bloqueadores de canales de calcio (Antihipertensivos)	Amlodipina	Norvas ^{MR}
	Diltiazem	Tiliazem ^{MR} , Angiotrofina ^{MR}
	Felodipina	Munoba ^{MR} , Plendil ^{MR} , Logimax ^{MR}
	Nicardipina	Cardene ^{MR}
	Nifedipina	Adalat ^{MR} , Crotrend ^{MR} , Prenacord ^{MR}
	Nimodipina	Kenzolo ^{MR} , Nimotop ^{MR}
	Nitredipina	Baypress ^{MR}
	Verapamilo	Cronovera ^{MR} , Tarka ^{MR} , Dilacorán ^{MR}
Otros medicamento inductores de AG	Ciclosporina (Inmunosupresor)	Immulen ^{MR} , Sandimun ^{MR}
	Fenitoina (Antiepiléptico)	Epamin ^{MR} , Hidantoina ^{MR}
	Valproato de sodio (Antiepiléptico)	Epival ^{MR} /Epival Sprinkle ^{MR}

Fuente directa

Generalmente los medicamentos que provocan AG se ven relacionados con el metabolismo de calcio⁽⁹⁾, aunque el mecanismo exacto que relaciona esta patosis y los medicamentos es aún incierto. Esta claro que el crecimiento excesivo inducido por medicamentos se debe a la alteración sobre la actividad de los fibroblastos gingivales^(15,16,17), sin embargo, no se sabe de forma precisa cual es el mecanismo que lo provoca. Existen una gran variedad de factores que se han relacionado con el

desarrollo de AG inducido por medicamentos, los principales son: la edad^(18,19,20), el sexo^(2,21,22,23,24), la higiene bucal^(1,2,25,26,27), la predisposición genética⁽²⁸⁾, la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos (dosis, vida media, estructura, concentraciones del medicamento)^(4,20,24,29), las alteraciones producidas por el medicamento sobre el tejido conectivo gingival, los factores estructurales y cambios inflamatorios, así como la acción del medicamento sobre factores de crecimiento.⁽²⁸⁾

De todos los factores antes mencionados, podemos considerar que solo la edad, el sexo, dosis del medicamento, así como la higiene bucal son datos que nos pueden proporcionar una ayuda clínica en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que son los únicos que podemos recolectar en el momento de la realización de la historia clínica.

Los registros indican que los pacientes jóvenes son mas susceptibles al desarrollo de AG ^(17,18,19), dicho hallazgo fue refutado por pruebas *in vitro*⁽¹⁶⁾ en donde los fibroblastos de pacientes jóvenes no reaccionaron de la forma esperada, y basados en dichos resultados se vinculó la presencia de AG no sólo con la edad, si no también con el metabolismo androgénico^(2,23,24). Algunos estudios muestran que los fibroblastos estimulados con algunos medicamentos inductores de AG como fenitoína⁽²¹⁾ se ven relacionados con valores mayores en la metabolización de la testosterona en su metabolito activo 5 alfa-dihidrotestosterona(5-alfa-DHT). Los metabolitos activos del andrógeno pueden determinar, sobre los fibroblastos gingivales, un incremento en la síntesis de colágena y/o un decremento en la actividad de la colagenasa⁽²²⁾, estos cambios en el metabolismo androgénico hace mas propensos a los pacientes jóvenes al desarrollo del AG, ya que en ellos los niveles hormonales son mas marcados.

La apreciación de varias investigaciones acerca de la patogénesis del AG inducido por medicamentos apoya la hipótesis de que se trata de un fenómeno multifactorial^(24,25,30), sin embargo sería imposible olvidar la acción del medicamento como factor determinante en el desarrollo del AG. La literatura menciona que cierta concentración del medicamento o de su metabolito es necesaria para la activación de los fibroblastos gingivales^(4,24), es decir que se necesita traspasar un umbral para desencadenar el desarrollo del AG. Tal teoría se postuló por Daley⁽²⁹⁾ en 1986 quien registró que al aumentar los niveles del medicamento por arriba de determinada concentración, no aumentaba la severidad de la lesión. Esto se traduce en que se necesita de cierta dosis para desencadenar el desarrollo del agrandamiento, y aún aumentando la dosis este no se vuelve más severo.⁽²⁰⁾ Aún no se han determinado los valores de concentración umbral en humanos para el desarrollo de agrandamiento gingival.

Al parecer no sólo la concentración sérica del medicamento tiene una influencia en el desarrollo del AG, también la presencia del mismo en saliva, fluido crevicular, tejido hiperplásico y en la placa dentobacteriana, parece tener un efecto importante en la manifestación de esta alteración. Algunos estudios^(27,31) mencionan que a mayor concentración del medicamento (ciclosporina y fenitoína) en saliva, mayor es el grado de AG. Recientemente, la atención se ha enfocado principalmente en las concentraciones locales del medicamento en el fluido crevicular gingival (FCG). Se ha observado nifedipina y amlodipina presentes en el FCG y secuestros significativos del medicamento en pacientes que presentan AG.⁽³²⁾ De la misma forma se ha relacionado la concentración del medicamento en la placa, se habla de la posibilidad de que la placa sirva como reservorio para el medicamento que se libera por las acciones del

flujo salival⁽²⁷⁾, esto permite relacionar la poca higiene bucal con un aumento de placa dentobacteriana y al mismo tiempo un aumento en la concentración del fármaco. Se reporta^(12,25) que existe una relación entre el estado de higiene bucal con la prevalencia y severidad del AG inducido por medicamentos. Esto sugiere que la placa inductora de inflamación gingival puede ser importante en el desarrollo y expresión de los cambios gingivales⁽²⁶⁾; la pregunta es si la placa contribuye como factor o es consecuencia de estos cambios, ya que los cambios determinan mayor dificultad para la eliminación de placa lo cual exacerba el estado de inflamación y esto se vuelve un ciclo.

Las concentraciones locales del medicamento inductoras en saliva, FCG, placa dentobacteriana o en el tejido hiperplásico puede proporcionar la información acerca de la expresión y patogénesis de AG, aunque permanece incierta su relación.⁽³²⁾

Las características clínicas e histopatológicas del tejido que se presenta en un agrandamiento de este tipo provocado por diferentes fármacos, son casi indistinguibles entre uno y otro, lo que varía de forma considerable es la severidad y prevalencia en cada caso y esto puede depender de otros factores (placa dentobacteriana, la ingesta de otro medicamento) que se relacionen con la presencia de ésta.^(33,34)

El 50% de los pacientes medicados con fenitoína presentan AG, mientras que la ciclosporina y los bloqueadores de canales de calcio presentan 30% y 20% respectivamente.⁽³⁵⁾

Agrandamiento gingival inducido por bloqueadores de canales de calcio

Los bloqueadores de canales de calcio son medicamentos utilizados de forma común para una gran variedad de alteraciones cardiovasculares , entre las que podemos encontrar a la hipertensión.⁽³⁶⁾ Como se mencionó anteriormente algunos de los bloqueadores de canales de calcio pueden provocar el desarrollo de AG. El porcentaje de pacientes que toman bloqueadores de canales de calcio para el control de la hipertensión no se ha determinado, pero es importante conocer este efecto sobre el tejido gingival ya que los pacientes que controlan su hipertensión bajo un plan terapéutico basado en bloqueadores de canales de calcio están expuestos a desarrollar AG. Aproximadamente el 20% de los pacientes que toman bloqueadores de canales de calcio desarrollan AG.⁽²²⁾

Características

Los artículos difieren entre si los cambios clínicos comienzan al mes o a los tres meses de la ingesta del medicamento (nifedipina).^(5,6) El patrón de desarrollo de AG puede presentar variaciones entre paciente y paciente pero generalmente alcanza un estado de equilibrio dentro del primer año desde el inicio del tratamiento.⁽³⁸⁾ El tipo de agrandamiento es de tipo nodular, es decir que la alteración del tejido gingival comienza como un agrandamiento indoloro, periférico, en el margen gingival vestibular

y lingual, y en las papilas interdentarias.⁽³⁹⁾ Los agrandamientos marginales y papilares se pueden unir y transformarse en una masa de tejido que cubre una parte considerable de las coronas y puede interponerse en la oclusión y la fonación.⁽⁴⁰⁾ Cuando no hay inflamación agregada, que sería muy raro, el agrandamiento tiene forma de mora, es firme, de color rosa pálido y resilente, con una superficie finamente lobulada que tiende a sangrar, si es traumatizada o por gingivitis debida a placa agregada, el agrandamiento se proyectan de manera característica desde abajo del margen gingival.⁽⁴¹⁾ El AG inducido por fármacos puede presentarse con o sin la presencia de irritantes locales.^(41,42) El agrandamiento tiene predilección por desarrollarse en la parte anterior de ambas arcadas, solamente en regiones dentadas, desaparece en el momento de hacer extracciones dentarias y se desarrolla si se colocan implantes.^(25,40) Al eliminarlo de forma quirúrgica presenta un alto grado de recurrencia a menos que se cambie la terapia farmacológica causante, si los niveles de agrandamiento fueron de leves a moderados, desaparece al mes de la interrupción de la terapia farmacológica.⁽⁴³⁾ Agentes irritante locales como la placa dentobacteriana, pueden incrementar la severidad de la lesión ya que aumentan los niveles de inflamación presentándose un cambio en la coloración de la encía, con tendencia al sangrado. La existencia previa de gingivitis o periodontitis no son determinantes para la expresión de ésta. Algunos medicamentos tomados de manera alterna pueden aumentar la severidad del agrandamiento, este es el caso de el tratamiento de nifedipina unido a ciclosporina.^(42,44,45,46)

Histológicamente observamos hiperplasia del epitello con paraqueratosis con proyecciones de tejido conectivo que consisten en un incremento en la colágena.^(34,47)

El tejido conectivo presenta haces de colágeno densos, con aumento en el número de fibroblastos y vasos sanguíneos⁽⁴⁴⁾. La inflamación agregada es común en la superficie de los surcos gingivales. La anchura del epitelio en el área del agrandamiento se ve aumentada.^(39,48) Los agrandamientos recurrentes aparecen como tejido de granulación compuesto por capilares, fibroblastos jóvenes y fibrillas colágenas irregulares.⁽³⁹⁾

El tratamiento puede limitarse al mejoramiento de la higiene bucal y a la eliminación del tejido anormalmente crecido, consta principalmente de un control individualizado de higiene bucal; las medidas higiénicas rigurosas pueden retardar el progreso del agrandamiento y disminuir su magnitud.⁽²⁷⁾ El tratamiento indicado es la gingivectomía, pero si el tratamiento con el medicamento inductor se continúa el agrandamiento reincidirá, por lo que debe realizarse la terapia quirúrgica junto con el cese de la ingesta del fármaco, si la terapia medicamentosa inductora se interrumpe el agrandamiento puede retroceder y aparecer nuevamente después de reiniciada la terapia.⁽⁴³⁾

Bloqueadores de canales de calcio (BCC)

Los bloqueadores de canales de calcio o agentes bloqueadores de los denominados canales lentos de calcio, es un grupo muy heterogéneo de medicamentos con estructuras, electrofisiología y propiedades farmacocinéticas disímiles. El término de bloqueadores de canales de calcio se aplica a aquellos medicamentos que además de actuar sobre los canales de calcio, tiene un mínimo efecto directo sobre el miocardio.⁽³⁶⁾

Los bloqueadores de canales de calcio poseen estructuras químicas diferentes: Fenilquilaminas (verapamil), Dihidropiridinas (nicardipina, nifedipina, isradipina, amlodipina, felodipina, y nimodipina), Difenilpiperazinas, Benzotiazepinas (diltiazem), Diarilaminopropanolamina (bepridil).⁽⁴⁹⁾

Todos los bloqueadores de canales de calcio comparten una forma de acción, el bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje, pero su heterogeneidad química indica que actúan en diferentes sitios para modular la función de los canales. El reconocimiento de los sitios y mecanismos separados definen las propiedades de los bloqueadores de los canales de calcio, determinando diferentes selectividades que han sido reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁵⁰⁾ en la cual los fármacos se dividen en :

Grupo I (Símil verapamil)

Grupo II (Símil nifedipina)

Grupo III (Símil diltiazem).

De todos los BCC antes mencionados los más utilizados son la amlodipina, el diltiazem, la nifedipina y el verapamil, por lo que los describiremos más ampliamente.

Amlodipina: Es una dihidropiridina que se absorbe de manera lenta y es de efecto prolongado, utilizada de manera común para el tratamiento de la hipertensión y de angina de pecho. La presentación más común es en tabletas de 5 mg. La dosis media diaria es de 10mg/día. El efecto aumenta durante 7 a 10 días de tratamiento.⁽⁴⁹⁾

Diltiazem : Es un derivado de la benzodiazepina. El diltiazem se presenta en tabletas de 30 y 60 mg para vía oral. La dosis inicial es de 30 mg cuatro veces al día y

el espectro usual es de 180 a 360 mg. Es útil en el tratamiento de la angina de pecho e hipertensión, lo mismo como agente antiarrítmico.⁽⁵⁰⁾

Nifedipina: Es el prototipo de la familia de la dihidropiridina de los bloqueadores de los canales de calcio.⁽⁵¹⁾ La nifedipina se presenta en cápsulas de 10 mg y en un preparado de liberación retardada. La dosis inicial usual es de tres cápsulas en el día, una dosis diaria en el caso de nifedipina con el posterior ajuste de la dosis para lograr el nivel deseado de alivio de la angina de pecho o la reducción de la tensión arterial. No se aconsejan dosis mayores de 180 mg/día . El espectro efectivo usual de las dosis es de 30 a 60 mg/día .⁽⁵⁰⁾ Es un potente vasodilatador de acción prolongada que es muy eficaz en tratamiento de hipertensión, crisis hipertensivas y los síntomas causados por un vasoespasmo coronario. El tratamiento con nifedipina generalmente se combina con beta-bloqueadores.^(52, 53)

Verapamilo : Se presenta en ampollitas y jeringas de 5 mg (2 ml), jeringas de 10 mg (4 ml) y frascos-ampolla de 5 10 mg para administración IV, así como en tabletas de 80 mg para uso oral. Por la vía IV la dosis inicial usual es de 5 a 10 mg con una dosis repetida después de 30 minutos si es necesario. Para los pacientes pediátricos la dosis se reduce a 0.1 a 0.3 mg/kg. Por la vía oral la dosis inicial es de 80 mg dos o tres veces en el día y la dosis diaria óptima en la mayoría de los pacientes es de 320 a 480mg.⁽⁵⁰⁾ Prolonga la conducción atrioventricular dependiendo de la dosis utilizada. Es el medicamento de elección para el tratamiento de las arritmias supraventriculares. Es efectivo en forma moderada como antianginoso e hipertensivo.

Los efectos adversos de los bloqueadores de canales de calcio pueden ser hipotensión, dolor de cabeza, reflujo, cansancio, prurito, dermatitis, edema, urticaria, y agrandamiento gingival (AG).^(10,50,54)

Mecanismo de acción: Es ampliamente reconocido que los iones de calcio juegan un papel vital en muchos procesos celulares.⁽⁵⁵⁾ Particularmente juegan un papel crítico en la función del tejido cardiaco y músculo liso vascular. El potencial de acción que se presenta en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular es parecido, representados gráficamente como una pico seguido de una larga meseta.

Este proceso se ve incitado por el movimiento de los iones de calcio hacia el interior de la célula muscular cardiaca y muscular lisa. La contracción es el resultado de la elevación de la concentración intracelular de iones de calcio. En el músculo cardiaco y músculo liso vascular, el potencial de acción se da por la apertura de dos tipos de canales: 1) los canales rápidos de sodio y 2) los canales lentos del calcio, denominados también canales de calcio-sodio, los cuales abren mas lentamente y permanecen mas tiempo abiertos que los primeros. Estos canales son llamados canales dependientes de voltaje. Existen tres tipos de canales de calcio dependientes del voltaje que son categorizados como: tipo-L, tipo-T o tipo-N dependiendo de si son característicamente largos en la conductancia, de transito en la duración de la apertura o neuronal en su distribución.⁽⁵⁰⁾ El canal de calcio tipo-L es el que predomina en el músculo liso cardiaco receptores de fármacos.⁽⁴⁸⁾ Los conductos del calcio tipo Y y N son menos sensibles al bloqueo por los bloqueadores de los conductos del calcio. Por tanto, la función de los tejidos en los cuales estos tipos de conductos tienen una función importante (las neuronas y la mayor parte de las glándulas secretoras) se ve

mucho menos afectada por estos fármacos que la función del músculo liso y cardiaco.⁽⁵⁵⁾

La mayor parte de los tipos de músculo liso dependen del flujo de calcio transmembranal para mantener su tono normal en reposo y las respuestas contráctiles. Estas células son relajadas por los bloqueadores de los conductos del calcio. Al parecer, el músculo liso vascular es el más sensible. La presión arterial puede reducirse en especial con nifedipina.⁽³⁶⁾

Se ha demostrado que la nifedipina y otras dihidropiridinas se fijan a un sitio, en tanto que el verapamil y el diltiazem parecen unirse a receptores estrechamente relacionados, pero no idénticos, en otra región. Estas regiones receptoras son selectivas ya que se observa una notable diferencia tanto en la afinidad de fijación como en la potencia farmacológica para el verapamil, diltiazem y los compuestos relacionados con la nifedipina.⁽⁵⁶⁾

En vista del papel central jugado por el Ca en la electrofisiología y las prospectivas mecánicas del corazón, así como sobre la resistencia de las arterias sistémicas y coronarias, los medicamentos denominados bloqueadores de canales de calcio, al inhibir la acción de estos, pueden producir alteraciones profundas en las funciones cardiovasculares. Estas acciones pueden ser una ventaja en el tratamiento de una gran variedad de desórdenes cardiovasculares^(36,52,53,54,57,58) que incluyen :1) las arritmias cardíacas, y fibrilación, 2) angina de pecho(*angor pectoris*), 3) cardiomiopatía hipertrófica obstructiva e 4) hipertensión arterial.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial o presión arterial elevada es un aumento en la presión arterial normal , lo cual quiere decir que la presión arterial es superior al límite superior del rango aceptado como normal es decir una presión arterial media superior a 110 mm Hg.⁽⁵⁹⁾

Clasificación

De acuerdo a su etiología la hipertensión puede ser:

Hipertensión primaria o esencial: Este tipo de hipertensión no se relaciona con la presencia de otras enfermedades y se presenta por si sola, el diagnóstico de esta enfermedad se da por la exclusión de todas las causas secundarias que pudieran determinar la presencia de hipertensión. El término de hipertensión ideopática es un sinónimo.⁽⁶⁰⁾

Hipertensión secundaria: Es aquel tipo de hipertensión que se presenta por la relación que tiene con la presencia de otras enfermedades como son: el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia y la poliarteritis, las endocrinopatías como el hipertiroidismo, el hipotiroidismo, la acromegalia y las enfermedades glomerulares y tubulares renales agudas y crónicas.⁽⁶¹⁾

Tratamiento de la hipertensión arterial

Existen diferentes caminos terapéuticos para el control de la hipertensión, tres de ellos son: 1) el sistema vasoconstrictor de la renina angiotensina, 2) relajación del estrés de la vascularización, y 3) reajuste del volumen sanguíneo.⁽⁵⁹⁾ El sistema de regulación de estrés se consigue comúnmente mediante el uso de medicamentos para el control de la hipertensión en periodos de tiempo intermedio. Cuando la presión en los vasos sanguíneos es demasiado elevada, se trata de provocar la distensión de estos, las paredes de los vasos continúan distendiéndose más y más, hasta que la presión en los vasos sanguíneos llega al nivel normal. Esta distensión continua de los vasos, es llamada vasodilatación.⁽⁶¹⁾ Esta acción vasodilatadora tiene gran relevancia en el tratamiento de la hipertensión arterial.⁽⁴⁶⁾

Los iones Ca son los principales responsables de la contracción del músculo liso vascular y músculo cardíaco podemos sacar en conclusión que la inhibición en la entrada de iones Ca a la parte intracelular se traduce en vasodilatación como uno de los efectos terapéuticos de los fármacos antihipertensivos denominados bloqueadores de canales de calcio.

El tratamiento de la hipertensión leve a moderada sigue un esquema de tratamiento denominada terapéutica escalonada o por pasos, ya que va de las medidas más simples a las más complejas. El tratamiento se inicia con el uso de modalidades no farmacológicas (reducción del peso, dieta con poca sal, baja ingesta de alcohol, reducción del estrés, etc). Si estas medidas no son adecuadas o aplicables, se prescribe un tratamiento farmacológico sobre la base de la mejor información clínica disponible.⁽³⁶⁾

Generalmente en el tratamiento de la hipertensión se utiliza un patrón de monoterapia (uso de un medicamento), sin embargo en casos en los que la hipertensión no puede ser controlada de esta manera se utiliza una terapia de combinación, en donde de manera común se relaciona a los diuréticos con algún medicamento antihipertensiva; en los casos de hipertensión grave se pueden combinar dos medicamentos con o sin diuréticos, los bloqueadores de canales de calcio son generalmente elegidos para utilizar de manera alterna con otro antihipertensivo. De la misma forma son útiles en las crisis hipertensivas.⁽⁵⁶⁾

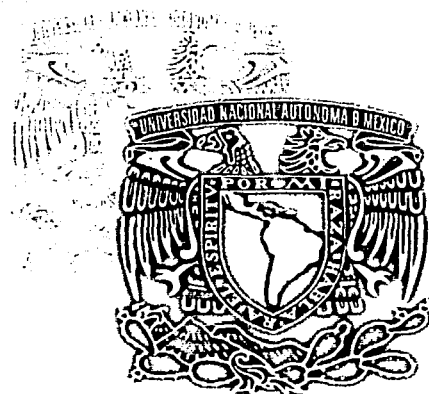
Prevalencia y severidad AG inducidos por bloqueadores de canales de calcio.

La severidad del AG se relaciona con factores específicos como pobre higiene bucal, inflamación gingival preexistente, así como la combinación con terapias medicamentosas inductoras de AG. La severidad de agrandamiento inducida se ve aumentada cuando se toman al mismo tiempo nifedipina y ciclosporina,^(6,41,42,44,45) probablemente estos medicamentos tengan una acción aditiva o sinérgica. Algunos autores mencionan^(22,45) que la severidad no se ve aumentada al elevar las dosis del medicamento. Un estudio en ratas demostró⁽²³⁾ que después de 20 días del tratamiento con nifedipina se encontraba en los valores máximos de crecimiento o agrandamiento y que no aumentaba la severidad del crecimiento gingival después de este tiempo aunque se continuara con el tratamiento y aumentara la dosis.

La prevalencia del AG inducido por la nifedipina es de 43.6%-80% , 21% -74% para el diltiazem, el 4% para el verapamil y 3.3% para amlodipina.^(27,34,38,42) El rango tan amplio en el caso de la nifedipina y el diltiazem se debe probablemente a los diferentes métodos utilizados en los diferentes estudios. La prevalencia mas alta para la nifedipina es debida probablemente a su acción mas marcada como bloqueador de los canales de calcio con respecto a la amlodipina, diltiazem y verapamil^(39),28)

Se ha reportado que el AG inducido por bloqueadores de canales de calcio como la amlodipina, la nifedipina, el diltiazem y el verapamil, se presenta mas en hombres que en mujeres, aunque los estudios difieren ya que algunos autores indican que hay una relación hombre:mujer de 5:1⁽⁴⁾, mientras que otros dicen que es de 3:1.⁽²⁷⁾

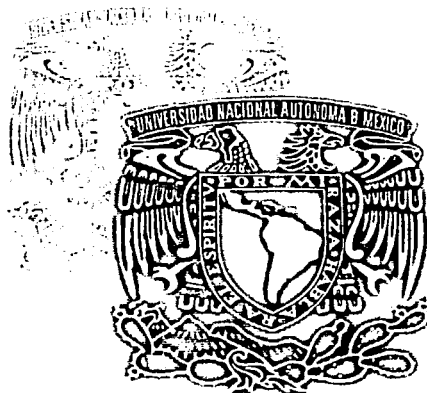
No se ha realizado ningún estudio que determine la prevalencia de AG por bloqueadores de canales de calcio en una población mexicana, y en ello nos basaremos para la realización del presente estudio.



Planteamiento del problema

La prevalencia del AG debido a la medicación prolongada con bloqueadores de canales de calcio es incierta, esto nos lleva a preguntarnos, ¿Cuál es la prevalencia del AG inducido por bloqueadores de canales de calcio en pacientes tratados en el centro Médico Nacional "La Raza"? ¿Cuál de los bloqueadores de calcio (amlodipina, diltiazem, nifedipina, verapamilo) es el que provoca una mayor prevalencia de AG?, ¿Qué factores (edad, sexo, higiene bucal, tiempo de medicación, dosis) se ven relacionados con la presencia de AG?

Por lo que se ha planteado la realización de un estudio clínico en el cual se mida la prevalencia de AG inducida por los bloqueadores de canales de calcio más utilizados como parte de la terapia farmacológica antihipertensiva (amlodipina, diltiazem, nifedipina, verapamilo.) en el Centro Médico Nacional "La Raza".



Justificación

La Hipertensión es considerada una de las enfermedades mas comunes dentro de la población adulta.⁽⁶⁰⁾

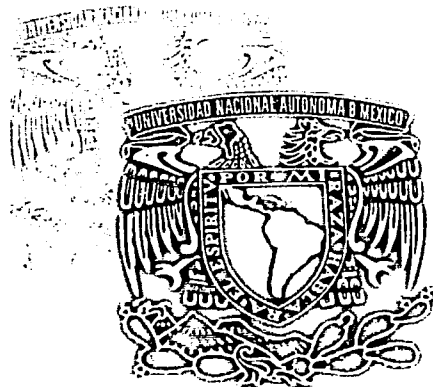
La mitad de los pacientes que son reconocidos como hipertensos reciben tratamiento farmacológico para el control de la hipertensión, y únicamente la mitad de esta fracción tiene un control adecuado de ésta.⁽³⁶⁾ Muchos de estos pacientes podrían estar utilizando amlodipina, diltiazem, nifedipina, o verapamilo como base de su terapia antihipertensiva.

Aproximadamente el 20%⁽¹⁶⁾ de los pacientes que toman bloqueadores de canales de calcio desarrollan Agrandamiento Gingival (AG). El porcentaje de pacientes que toman bloqueadores de canales de calcio para el control de la hipertensión no se ha determinado, pero tomando en cuenta que un alto porcentaje de la población padece de hipertensión es importante conocer el efecto que tienen dichos medicamentos sobre el tejido gingival, ya que los pacientes que controlan su hipertensión de esta forma pueden estar expuestos a desarrollar AG.

Actualmente se ha vinculado^(61,62,63) la presencia de enfermedades bucales, como periodontitis, con el aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares de la misma manera que lo hacen los factores de riesgo clásicos (edad, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo). Tanto la hipertensión como la periodontitis son enfermedades muy prevalentes en la población mexicana, y el hecho de que exista AG, relacionado con pacientes hipertensos, dificultando la higiene bucal y por lo tanto favoreciendo la acumulación de placa puede significar mayor riesgo para el desarrollo de alteraciones cardiovasculares.

Lo que hace relevante a este estudio es querer determinar cual es la prevalencia del AG inducido por los bloqueadores de canales de calcio (amlodipina,

diltiazem, nifedipina y verapamilo) mas utilizados en la terapia antihipertensiva en el Centro Médica Nacional "La Raza", de tal forma que estos datos se tomen en cuenta en los casos en que se decida, por parte del médico, establecer un tratamiento antihipertensivo en base a dichos medicamentos previniendo el riesgo de alteraciones cardiovasculares y al mismo tiempo informar a los pacientes acerca de las alteraciones gingivales que se pueden presentar y que con ello se les incite a tener las medidas preventivas ó terapéuticas adecuadas.

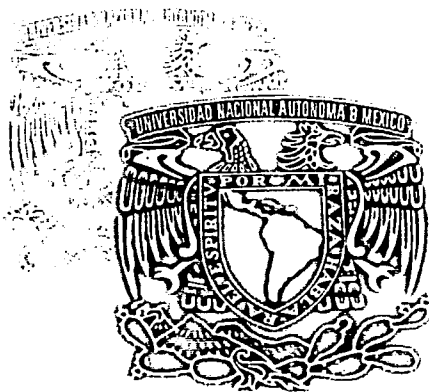


Hipótesis

A G R A N D A M I E N T O G I N G I V A L

H₁: El uso de bloqueadores de canales de calcio (amlodipina, diltiazem, Nifedipina y verapamilo), está asociado con la presencia del AG.

H₂: El uso de bloqueadores de canales de calcio (amlodipina, diltiazem, Nifedipina y verapamilo), no está asociado con la presencia del AG.



Objetivos

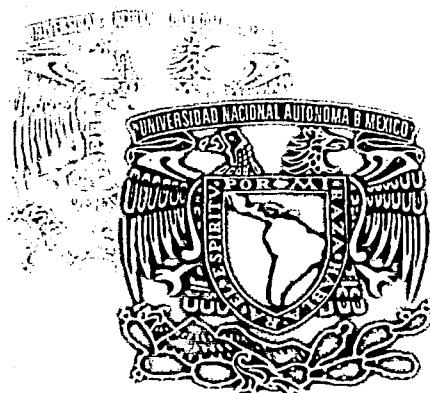
Objetivo general

Determinar la prevalencia del AG en pacientes tratados en la unidad de medicina interna y nefrología en el Centro Médico Nacional "La Raza", que están bajo un tratamiento antihipertensivo con bloqueadores de canales de calcio (amlodipina, diltiazem, nifedipina y verapamilo) para el control de la hipertensión (primaria o secundaria).

Objetivos específicos

Determinar en pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional "La Raza" en las unidades de medicina interna y nefrología que estén bajo tratamiento antihipertensivo a base amlodipina, diltiazem, nifedipina y verapamilo:

-Si existe asociación entre factores como: edad, higiene bucal, tiempo de medicación, sexo y la presencia de AG .



Material y métodos

El material que se utilizó fue el siguiente:

- Sondas periodontales Michigan marca Hu- Friedy
- Espejos bucales

Todo el material utilizado fue esterilizado por el método de calor húmedo (autoclave) previamente a su utilización.

- Charolas para el material
- Algodón
- Guantes
- Cuestionario de registro de datos
- Lápices

Grupo de estudio

El universo de estudio se formó por la población que estaba registrada como paciente del Centro Médico Nacional "La Raza" en el área de nefrología y de medicina interna que estaba bajo tratamiento antihipertensivo para el control de la hipertensión primaria o secundaria. El estudio se basó en los siguientes bloqueadores de canales de calcio :amlodipina, diltiazem, nifedipina y verapamilo, por ser los más utilizados y ser representantes de los grupos aceptados por la OMS.⁽⁵⁰⁾

Criterios de inclusión:

- Pacientes que estaban bajo tratamiento antihipertensivo a base de bloqueadores de canales de calcio (amlodipina, diltiazem, nifedipina y verapamilo) con un tiempo mínimo de 1 mes.
- Que presentaban total o parcialmente dentada ambas arcadas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes hipertensos que estaban bajo tratamiento con algún otro medicamento asociado a la inducción de AG.
- Pacientes edéntulos

Grupo control

- Pacientes hipertensos pero que no estén bajo tratamiento de bloqueadores de canales de calcio.
- Pacientes hipertensos que sigan un plan de tratamiento antihipertensivo basado en cambio de estilo de vida, diuréticos o beta-bloqueadores.
- Pacientes hipertensos que aparte de su tratamiento antihipertensivo tomen otro tipo medicamento que induzca el AG.

A cada paciente se le pidieron datos personales (nombre , edad y sexo) junto con datos de su historia médica (medicamento utilizado, dosis y tiempo de ingesta), gracias a un cuestionario que recogió los datos básicos necesarios para el estudio. (Anexo1)

La muestra incluyó a las pacientes que ya estaban registrados como pacientes en el centro médico nacional "La Raza" que llegaron al hospital durante el tiempo en el que se aplicó el estudio (3 meses), demandando atención en las unidades de medicina interna y nefrología, y que cumplieran con los criterios de inclusión para formar parte del grupo de estudio y del grupo control.

Examen bucal

A todos los pacientes se les practicó una examen clínico para determinar su salud bucal que se aplicó en la parte anterior y posterior , superior e inferior.

La higiene bucal se midió utilizando el Índice Simplificado de Higiene Oral⁽⁶⁴⁾ y el Índice de Agrandamiento Gingival⁽⁶⁵⁾ permitirá medir el grado de AG presente.

Índice Simplificado de Higiene Oral ⁽⁶⁴⁾

Basándonos en el Índice Simplificado de Higiene Oral (ISHO) se realizó el estudio midiendo en las superficies vestibulares la presencia de placa dentobacteriana (depósitos blandos) en cuatro dientes posteriores y dos anteriores.

Las mediciones se realizaron en la superficie vestibular del primer molar superior derecho, primer molar inferior izquierdo, central superior izquierdo, central inferior derecho, primer molar inferior derecho y el primer molar inferior izquierdo, en los casos en los que no se encontraban presentes dichos dientes se tomaron en cuenta los dientes más próximos a los antes mencionados. Se incluye dentro de la superficie vestibular la mitad de la cara mesial y la mitad de la cara distal del diente. Unicamente se tomo en cuenta la parte del índice referente a la placa dentobacteriana (depósitos blando) que se encuentra adherida a la superficie del diente. El método de medición consistió en pasar la sonda periodontal Michigan (Hu-Friedy) sobre la superficie vestibular de los dientes mencionados con el fin de determinar si existía acumulación de material blando sobre la misma y se registraron los resultados utilizando los parámetros siguientes:

0 = No hay presencia de Placa dentobacteriana (depósitos blandos) sobre la superficie

1= Placa dentobacterina (depósitos blandos) que cubre menos de un tercios de la superficie vestibular del diente.

2 = Placa dentobacteriana (depósitos blandos) cubriendo más de un tercio de la superficie vestibular del diente.

3= Placa dentobacteriana (depósitos blandos) cubriendo más de dos tercios de la superficie vestibular del diente.

Para calcular el índice individual se sumó la puntuación obtenida para cada superficie y se dividió entre el número de superficies medidas. Para obtener el puntaje por grupo se sumaron todos los promedios individuales obtenidos y se dividieron entre el número de pacientes revisados.

Índice de Agrandamiento Gingival⁽⁶⁵⁾

Para medir el grado de AG se utilizó el índice de Agrandamiento Gingival (IAG), utilizando la sonda periodontal Michigan marca Hu-Friedy. El método consistió en medir el tamaño de la superficie vestibular de la corona, la medida obtenida se dividió en tres para determinar el tamaño de cada tercio de la corona. Se tomaron en cuenta las superficies vestibulares de los siguientes dientes: primer molar superior derecho, central superior izquierdo, central inferior derecho y el primer molar inferior izquierdo, en los casos en los que no se encontraban presentes dichos dientes se tomaron en cuenta los dientes más próximos a los antes mencionados. Después se midió el tamaño del tejido gingival y se determinó una puntuación según el lugar en el que se encontraba, tomando en cuenta los siguientes parámetros:

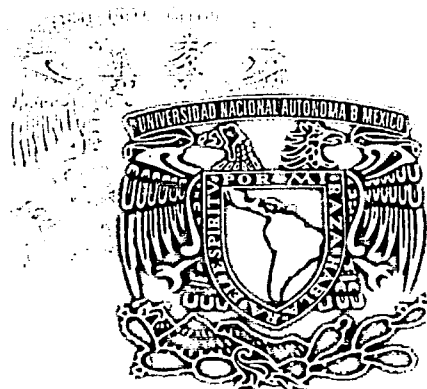
Grado 0 = Encía normal, no hay presencia de AG.

Grado I = El AG cubre menos de un tercio de la corona anatómica de los dientes.

Grado II = El AG se encuentra sobre el tercio medio de la corona anatómica de los dientes.

Grado III = El AG cubre más de dos tercios de la corona anatómica de los dientes.

Los puntajes obtenidos de cada paciente se sumaron y dividieron entre el número de superficies medidas, determinando la puntuación promedio de cada individuo.



Variables

Variables dependientes

- **Agrandamiento gingival (AG):** Es el aumento de tamaño de los tejidos gingivales .

Variables independientes

- **Edad:** La edad registrada para cada persona es la edad de su último cumpleaños, se registra sólo en años y se agrupa en una variedad de distribuciones.
- **Sexo:** Como género.
- **Tiempo de ingesta:** Tiempo medido en meses o años en los que el paciente ha estado bajo tratamiento ininterrumpido con alguno de los siguientes bloqueadores de canales de calcio: amlodipina, diltiazem, nifedipina, o verapamilo.
- **Higiene bucal:** Aplicación de procedimientos para la conservación de la salud bucal.
- **Dosis:** Cantidad o porción tomada del medicamento por vez, se registrará la suma de las dosis que toma el paciente en 24 horas, determinando la dosis diaria usual (DDU).

Definición operacional

- **Agrandamiento gingival (AG)**

Grado 0 = Encía normal, no hay presencia de AG.

Grado I = El AG cubre menos de un tercio de la corona anatómica de los dientes.

Grado II = El AG se encuentra sobre el tercio medio de la corona anatómica de los dientes.

Grado III = El AG cubre más de dos tercios de la corona anatómica de los dientes.

- **Higiene Bucal**

0 = No hay presencia de placa dentobacteriana (depósitos blandos) sobre la superficie

1= Placa dentobacteriana (depósitos blandos) que cubren menos de un tercio de la superficie vestibular del diente.

2 = Placa dentobacteriana (depósitos blandos) cubriendo más de un tercio de la superficie vestibular del diente.

3= Placa dentobacteriana (depósitos blandos) cubriendo más de dos tercios de la superficie vestibular del diente.

- **Sexo:** Femenino ó Masculino

- **Tiempo de ingesta del medicamento:** Meses

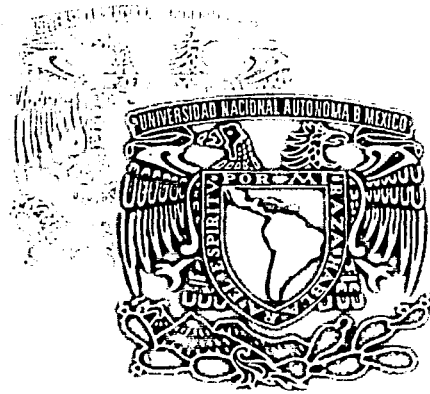
- **Edad:**
 - 17 a 30 años
 - 31 a 44 años
 - 45 a 58 años
 - 59 a 72 años
 - 73 a 85 años

- **Dosis:** Dosis diaria usual(DDU)

< DDU (menos de la dosis diaria usual)

DDU = Nifedipina: 30mg/día
Amlodipina: 10mg/día
Verapamilo: 160 mg/día.

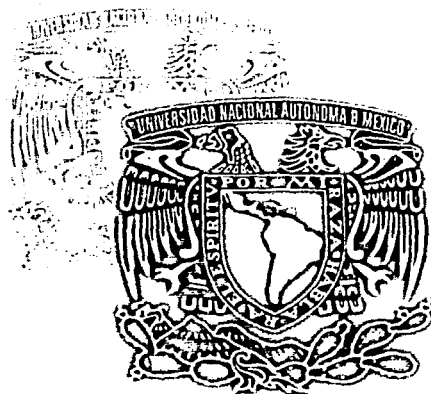
>DDU (más de la dosis diaria usual)



Análisis estadístico

A G R A N D A M I E N T O G I N G I V A L

Para realizar el análisis de los datos se utilizó el programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versión 10. El análisis estadístico para la descripción de la muestra total se realizó mediante estadística descriptiva. Se cruzaron las variables independientes (edad, sexo, dosis del medicamento, higiene, tiempo de ingesta del medicamento) y la variables dependiente (AG) para observar la posible relación entre ellas, para corroborar la relación sugerida entre las variables se utilizó el test de ji cuadrada (χ^2).



Resultados

Distribución de la muestra

La muestra se formó por 134 pacientes hipertensos, de los cuales 98 (grupo de estudio) se encontraban bajo tratamiento antihipertensivo a base de bloqueadores de canales de calcio (amlodipina, nifedipina, verapamilo), mientras que los 36 restantes tomaban otro tipo de antihipertensivo (grupo control). Como se muestra en el cuadro 2 no se presentó ningún paciente que estuviera bajo tratamiento con Diltiazem.

Cuadro 2 Distribución del total de la muestra por medicamento

Amlodipina	13	9.7%
Nifedipina	55	41%
Verapamilo	30	22.4%
Diltiazem	0	0%
Otros antihipertensivos	36	26.9%
Total	134	100%

Fuente directa

Grupo de estudio

El cuadro 3 muestra que el promedio de edad en el grupo de estudio fue de 45 años que al mismo tiempo fue la edad que más se repitió, la desviación estándar fue de 17.18. Más de la mitad eran del sexo masculino (53.1% n= 52). Más de la tercera parte (39.8% n=39) obtuvieron una puntuación de 1 en el IHOS, seguidos de los que obtuvieron una puntuación de 0 (27.6% n=27).

La mayoría (56,1% n=55) tomaba nifedipina, seguido de verapamilo (30,6% n=30) y amlodipina (13,3% n=13). Una parte importante de la muestra formada por los pacientes que tomaban nifedipina (30.8%) y amlodipina (78.2%) tomaban la DDU correspondiente para cada medicamento, mientras que para el verapamilo la dosis predominante fue de 80 mg/día que es menor de la DDU para este medicamento.

Cuadro 3 Medidas de tendencia central en el grupo de estudio

		Femenino	Masculino	(meses)	Amlodipina	Nifedipina	Verapamilo		
Casos		40	52	98	13	55	30	98	98
Grupo de estudio	Media	0	0	24.39	12	29.2	115	1.13	0.21
	Moda	0	0	12	15	30	80	1	0
	Desviación Estandar	0	0	34.25	0.33	0.19	0.98	0.92	0.48
	Rango	0	0	239	10	40	160	3	2
	Minimo	0	0	1	5	20	80	0	0
	Maximo	0	0	240	15	60	240	3	2

Fuente directa

Grupo control

De acuerdo al cuadro 4, de los 36 pacientes que formaron el grupo control ninguno presentó AG.

El promedio de edad de este grupo fue de 51 años. Aproximadamente la tercera parte (n=12 33.6%) de los pacientes que formaron el grupo control entraban en el rango entre los 45 a los 58 años. El tiempo de ingesta que más se repitió fue de 12 meses. El rango de edad fue de 61 años. La mayoría (n=20 55,6%) fueron pacientes del sexo masculino. Más de la mitad de los pacientes presentaron una puntuación de acuerdo al IHOS de uno (n=20 55.6%).

Cuadro 4 Medidas de tendencia central en el grupo control

			Femenino	Masculino	(meses)	Amlodipina	Nifedipina	Verapamilo		
Casos		36	16	20	36	0	0	0	36	36
Grupo control	Media	52,6	0	0	29,2	0	0	0	1,2	0
	Moda	51	0	0	12	0	0	0	1	0
	Desviación estandar	16.57	0	0	38.83	0	0	0	0.82	0
	Rango	61	0	0	167	0	0	0	3	0
	Mínimo	21	0	0	1	0	0	0	0	0
	Máximo	82	0	0	168	0	0	0	3	0

Fuente directa

Prevalencia

La prevalencia inducida por bloqueadores de canales de calcio fue de 18.40% (n=18). En todos los casos de AG los cambios en el tejido gingival se vieron confinados en la región anterior, abarcando aproximadamente de canino a canino cubriendo, ocasionalmente, en forma parcial el tercio mesial de la cara vestibular de los primeros premolares.

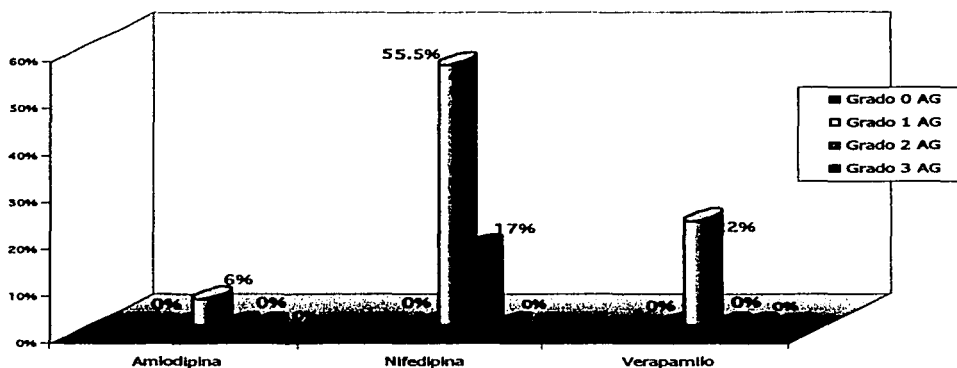
De acuerdo al cuadro 5 más de la mitad de los casos registrados de AG fueron relacionados con la ingesta de Nifedipina (n AG1=10, n AG2=3) presentando una prevalencia de 23.6%, seguidos por los casos inducidos por verapamilo 13.3% (n AG1=4) y por último los provocados por amlodipina 7.7% (n AG1=1).

Cuadro 5 Distribución de agrandamiento gingival

	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Grado 0	36	100%	80	81.6%	116	86.6%
Grado 1	0	0%	15	15.3%	15	15.3%
Grado 2	0	0%	3	3.1%	3	3.1%
Grado 3	0	0%	0	0%	0	0%
Total	36	100%	98	100%	134	100%

Fuente directa

La figura 1 permite observar que de los 18 (100%) pacientes que presentaron AG en el 83.3 % (n=15) se observó grado 1 y sólo el 17% (n=3) restante grado 2. No se reportó ningún caso con AG grado 3.



AG 1 - 55.5% + 6% + 22% = 83.3%

AG 2 - 17%

Figura 1 Agrandamiento gingival inducido por bloqueadores de canales de calcio (Fuente directa)

Se corroboró la relación sugerida entre la ingesta de bloqueadores de canales de calcio y la presencia de AG mediante el test de ji cuadrada.

Cuadro 6 Valores de Ji cuadrada

7.638	0.022
-------	-------

Fuente directa

En el cuadro 6 se observa que la significancia obtenida para el valor de ji cuadrada (χ^2) es menor de 0.05, lo cual significa que la presencia de AG esta directamente relacionada con la ingesta de bloqueadores de canales de calcio.

Relación de AG con las variables independientes

Edad

La figura 2 muestra que los pacientes que desarrollaron AG que entraban en el rango entre los 45-58 años son los que presentaron el porcentaje mas alto (n=6 6.1%).

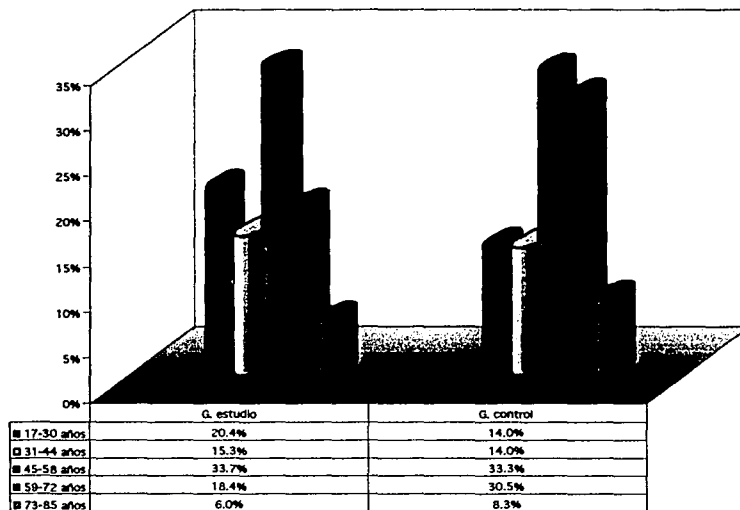


Figura 2 Distribución de la muestra por edad en el grupo de estudio y en grupo control (Fuente directa)

Gran parte de los pacientes que no presentaron AG (n =118) tanto del grupo control, como del grupo de estudio se encontraron en mismo rango de edad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los pacientes que presentaron AG grado dos eran pacientes menores de 30 años (16.7% n=3), de acuerdo a los cuadros 7 y 8.

Cuadro 7 Distribución de la edad en el grupo de estudio

Grupo de estudio	Grado		17-30	31-44	45-58	59-72	73-85	
			Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	
Grupo de estudio	Grado 0	Frecuencia	21	13	27	15	4	80
		Porcentaje	86.8%	86.7%	81.8%	83.3%	66.7%	81.6%
	Grado 1	Frecuencia	2	2	6	3	2	15
		Porcentaje	7.7%	13.3%	18.2%	16.6%	33.3%	15.3%
	Grado 2	Frecuencia	3	0	0	0	0	3
		Porcentaje	11.5%	0%	0%	0%	0%	3.1%
Total	Frecuencia	26	15	33	18	6	98	
	Porcentaje	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

Fuente directa

Cuadro 8 Distribución de la muestra por edad en el grupo control

Grupo control	Grado		17-30	31-44	45-58	59-72	73-85	
			Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	
Grupo control	Grado 0	Frecuencia	5	5	12	11	3	36
		Porcentaje	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Total	Frecuencia	5	5	12	11	3	36
		Porcentaje	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Fuente directa

Según el cuadro 9, los datos obtenidos estadísticamente no relacionan la edad con la presencia de agrandamiento gingival.

Cuadro 9 Valores de Ji cuadrada para edad

1.547	0.295
-------	-------

Fuente directa

Sexo

El cuadro 10 y la figura 3 muestran que de los 18 pacientes que desarrollaron AG, el 55.5% (n=10) eran pacientes del sexo masculino.

Cuadro10 Distribución del sexo en el grupo de estudio

Grupo de estudio	Grado	Sexo		Total	
		Femenino	Masculino		
Grupo de estudio	Grado 0	Frecuencia	38	42	80
		Porcentaje	82.6%	82.80%	81.6%
	Grado 1	Frecuencia	8	7	15
		Porcentaje	17.4%	13.5%	15.3%
	Grado 2	Frecuencia	0	3	3
		Porcentaje	0	5.8%	3.1%
Total	Frecuencia	46	52	98	
	Porcentaje	100%	100%	100%	

Fuente directa

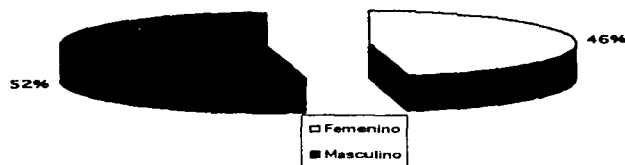


Figura 3 Distribución del sexo en el grupo control
(Fuente directa)

De acuerdo al cuadro 11 y la figura 4 en el grupo control, de la misma forma que en el grupo de estudio, la mayoría (55.6% n=20) de los pacientes fueron del sexo masculino.

Cuadro 11 Distribución del sexo en el grupo control

Grupo control	Grado 0	Sexo		Total	
		Femenino	Masculino		
Grupo control	Grado 0	Frecuencia	16	20	36
		Porcentaje	100%	100%	100%
	Total	Frecuencia	16	20	36
		Porcentaje	100%	100%	100%

Fuente directa



Figura 4 Distribución del sexo en el grupo de estudio (Fuente directa)

El análisis estadístico X^2 arrojó una cifra de significancia de 0.233 que es interpretada como la independencia de las variables AG y sexo, de acuerdo al cuadro 12.

Cuadro 12 Valores de ji cuadrada para el sexo

2.910	0.233
-------	-------

Fuente directa

Higiene

El 83.3% (n=13) de los pacientes que presentaron AG presentaron una puntuación en el ISHO de 1, todos ellos con un agrandamiento grado 1.

De acuerdo a los cuadros 13 y 14, así como las figuras 5 y 6 se observa que el total de la muestra (n=134) se distribuyó de manera similar sin tomar en cuenta los que presentaron agrandamiento o no.

Cuadro 13 Distribución de la muestra de acuerdo a la higiene bucal en el grupo de estudio

	AG 0		AG 1		AG 2			
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
IHOS 0	22	27.5%	5	33.3%	0	0%	27	27.6%
IHOS 1	31	38.8%	6	40%	2	66.7%	39	39.8%
IHOS 2	19	23.6%	4	26.7%	1	33.3%	24	24.5%
IHOS 3	8	10%	0	0%	0	0%	8	8.2%
Total	80	100%	15	100%	3	100%	98	100%

Fuente directa

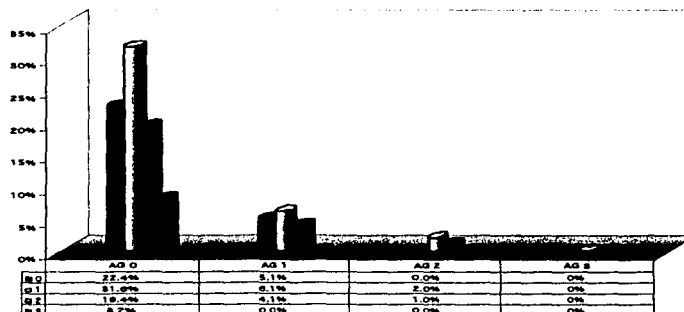


Figura 5 Distribución del grupo de estudio de acuerdo a la higiene bucal (Fuente directa)

Cuadro 14 Distribución de la muestra de acuerdo a la higiene bucal en el grupo control

	AG 0		Frecuencia	Porcentaje
	Frecuencia	Porcentaje		
IHOS 0	6	16.7%	6	16.7%
IHOS 1	20	55.6%	20	55.6%
IHOS 2	7	19.4%	7	19.4%
IHOS 3	3	8.3%	3	8.3%
Total	36	100%	36	100%

Fuente directa

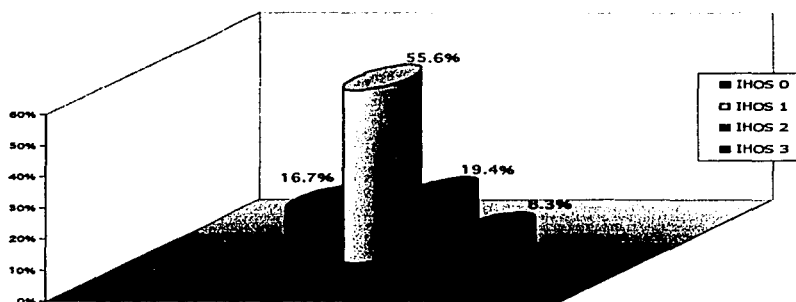


Figura 6 Distribución de la muestra del grupo control de acuerdo a la higiene bucal (Fuente directa)

De acuerdo al cuadro 15 el valor de ji cuadrada no determina relación entre la higiene bucal y la presencia de AG.

Cuadro 15 Valores de ji cuadrada para la higiene

26.887	0.944
--------	-------

Fuente directa

Tiempo de ingesta

Algunos artículos registran que los cambios clínicos en la encía comienzan al mes de la ingesta del medicamento, mientras que otros mencionan que dichas alteraciones empiezan a observarse a los 3 meses de tomar el fármaco. Tomando en cuenta lo anterior se tomo un punto medio y se analizaron los datos de acuerdo a los pacientes que tenían 2 meses o menos desde el inicio de su tratamiento a base de bloqueadores de canales de calcio y aparte los pacientes que llevaban mas de dos meses de ingesta del medicamento.

El 18.9% (n=16) de los pacientes que desarrollaron AG tenían mas de dos meses de la ingesta del medicamento. No se presentó ningún paciente con AG con un mes de ingerir alguno de los bloqueadores de canales de calcio incluidos en el estudio. El 66.7% (n=2) de los pacientes que presentaron AG grado dos llevaban 12 meses de ingesta del medicamento, mientras que el 33.3% (n=1) restante tenían 2 meses, según el cuadro 16.

Cuadro 16 Asociación AG con tiempo de ingesta del medicamento en el grupo de estudio

	2 meses o menos		Mas de 2 meses			
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Grado 0	11	84.6%	69	81.2%	80	81.6%
Grado 1	1	7.7%	14	16.5%	15	15.4%
Grado 2	1	7.7%	2	2.4%	3	3.06%
Total	13	100%	85	100%	98	100%

Fuente directa

De acuerdo al cuadro 17 y la figura 7 muestran que los pacientes que formaron parte del grupo control (AG 0) y aquellos que no desarrollaron AG en el grupo de estudio, en su mayoría (n=114) tenían más de 2 meses de ingesta del medicamento.

Cuadro 17 Asociación AG con tiempo de ingesta del medicamento en el grupo control

Grado de inflamación gingival	Tiempo de ingesta del medicamento				Total	
	2 meses o menos		Más de 2 meses		Frecuencia	Porcentaje
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Grado 0	2	5.6%	34	94.4%	36	100%
Total	2	100%	34	100%		

Fuente directa

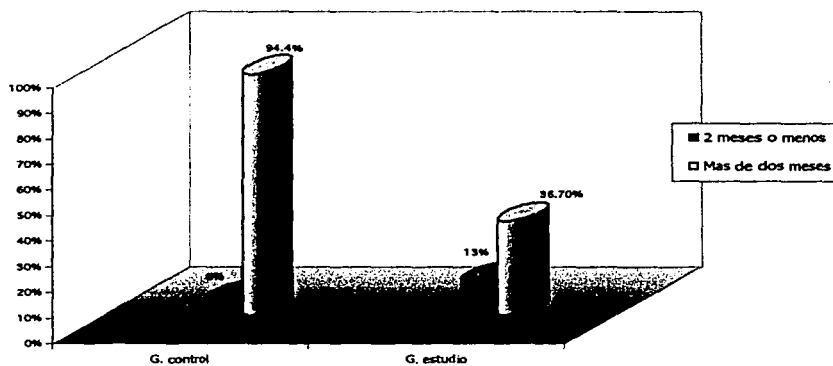


Figura 7 Asociación agrandamiento gingival con tiempo de ingesta
(Fuente directa)

El análisis estadístico arrojó que no hay relación entre el tiempo de ingesta y la presencia de AG, de acuerdo al cuadro 18.

Cuadro 18 Valores de ji cuadrada para tiempo de ingesta

Fuente directa	Fuente indirecta
26.887	0.944

Fuente directa

Dosis

Como se muestra en el cuadro 19 y la figura 13, el análisis de los datos con respecto a esta variable sólo se relacionaron con el grupo control.

El 14.3% (n=14) de los pacientes que desarrollaron agrandamiento gingival, tanto grado 1 como grado 2, tomaban la DDU del bloqueador de canales de calcio que utilizaban.

Cuadro 19 Relación entre Agrandamiento gingival (AG) y Dosis diaria usual (DDU)

	<DDU		DDU		>DDU		Frecuencia	Porcentaje
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
AG 0	27	93.1%	41	75.6%	12	80%	80	81.6%
AG 1	2	6.9%	10	18.5%	3	20%	15	15.3%
AG 2	0	0	3	5.6%	0	0	3	3.06%
Total	29	100%	54	100%	15	100%	98	100%

Fuente directa

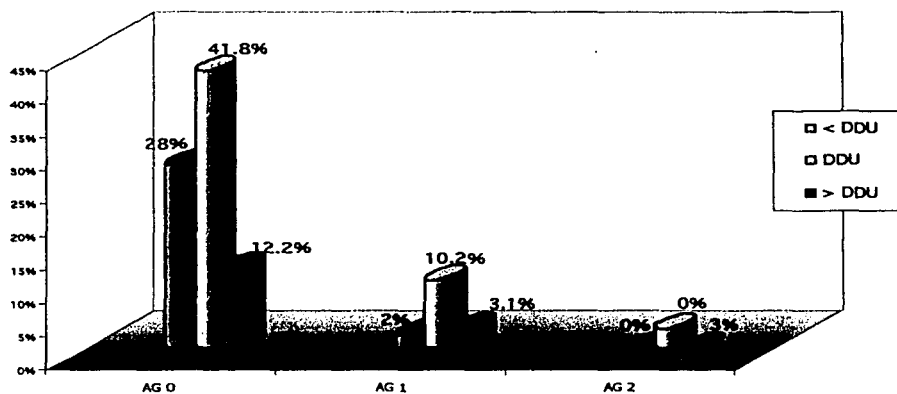


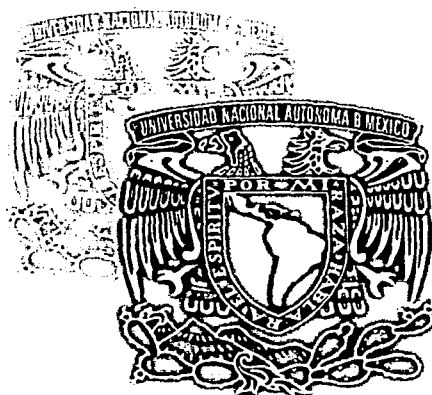
Figura 8 Distribución dosis diaria usual en el grupo de estudio (Fuente directa)

De acuerdo al cuadro 20 la cifra obtenida en el análisis de los datos mediante el test de ji cuadrada no fue significativa, lo que sugiere que no hay relación entre la dosis y la presencia de agrandamiento gingival.

Cuadro 20 Valores de ji cuadrada para dosis

0.802	0.475

Fuente directa



Discusión

La hipótesis en el que se basó este estudio sugiere que el uso de bloqueadores de canales de calcio induce el desarrollo de AG. Los hallazgos encontrados en este estudio confirmaron que los bloqueadores de canales de calcio utilizados (amlodipina, nifedipina y verapamilo) inducen AG. Los resultados obtenidos del estudio determinaron que la prevalencia de AG inducido por bloqueadores de canales de calcio es de 18.40%. Cada medicamento tiene un comportamiento diferente, mientras la nifedipina tiene una prevalencia de 23.6%, el verapamilo y la amlodipina presentan el 13.3% y 7.7% respectivamente. Estudios anteriores^(27,34,38,42) mencionan la prevalencia de AG inducido por bloqueadores de canales de calcio es de 20%, diferenciando para cada medicamento el valor de los prevalencia de dicha alteración gingival es de entre 43.6% y 80% para la nifedipina, de 4% para el verapamilo y de 3.3% para la amlodipina. La diferencia se debe probablemente al tamaño de la muestra y a los diferentes métodos utilizados en los estudios referentes a la prevalencia del AG inducido por bloqueadores de canales de calcio, lo cual determina una variación en los resultados. A pesar de los diferentes valores resultantes de todos los estudios coinciden en que los pacientes que toman nifedipina tiene mayor riesgo a desarrollar AG en relación a los que tomaban amlodipina o verapamilo. La diferencia entre la nifedipina y la amlodipina es interesante, ya que ambos medicamentos son dihidropiridina y tienen estructuras similares, pero al mismo tiempo provocan efectos en el tejido gingival que se reflejan como diferentes valores de prevalencia. Ambos medicamentos tienen un perfil físico-químico diferente. La amlodipina es más polar que otras dihidropiridinas, y atraviesa la membrana celular mediante transporte activo. En contraste la nifedipina es muy lipofílica y puede pasar en forma pasiva a través de la membrana.

Se dice que el mecanismo de inducción de AG por algún medicamento es multifactorial⁽¹⁶⁾, sin embargo, no hay que olvidar que la acción desencadenante para el desarrollo de esta alteración es la acción del medicamento sobre el tejido, por lo tanto esto permite sugerir que la nifedipina tiene un perfil físico-químico que le permite una mayor interacción con el tejido, lo cual no sucede de la misma forma con la amlodipina o el verapamilo y por lo tanto determina una mayor prevalencia en el desarrollo de AG inducido por nifedipina. Esta suposición es apoyada al comparar los perfiles farmacocinéticos de la nifedipina y la amlodipina en donde se puede observar que mientras la amlodipina tiene un tiempo de vida media largo ($T^{1/2}$ 34 hrs.) y un alto volumen de distribución (21 l/kg.), la nifedipina tiene un tiempo de vida media de 7.5 horas y un volumen de distribución de 0.78 l/kg . Estas diferencias implican que hay mas cantidad de amlodipina confinada en el tejido, es decir de forma inactiva, que en la circulación sanguínea, mientras que las cantidades de nifedipina en sangre son mas altas permitiendo que la acción de la nifedipina sea mas rápida en relación con el otro medicamento, lo que permite una mayor interacción con los tejidos y determina una acción antihipertensiva mas eficiente que los otros bloqueadores de canales de calcio. Al parecer el hecho de que los valores séricos de nifedipina sean mayores y que el desarrollo de AG se relacione mas con la ingesta de este fármaco, nos lleva a recordar la teoría del umbral⁽²⁹⁾, que dice que se necesita rebasar cierta concentración sérica del fármaco para la inducción de AG, y que después de rebasar dicho límite no se vuelven más severos los cambios gingivales, así se duplique o triplique la dosis del fármaco utilizado. Esto se reafirmó con los datos obtenidos, ya que pacientes con el mismo grado de AG tomaban diferentes dosis con rangos muy amplios, sin presentar mayor severidad del AG.

En base a esto se puede suponer que la nifedipina alcanza los valores de umbral necesarios para el desarrollo de AG más fácilmente que otros bloqueadores de canales de calcio, se necesitan estudios mas específicos para confirmar esto.

La prevalencia de AG inducido por verapamilo es diferente al registrado por otros estudios, no se puede comparar con la nifedipina, ni con la amlodipina ya que poseen estructuras químicas diferentes.

A pesar de que las cifras estadísticas no determinaron la relación de las variables , edad y sexo, con la presencia de AG, los resultados obtenidos de las cuadros de cruce de variables^(Cuadros 5,7,8,10,11,13,14,16,17,18) coincidieron con los registros de estudios anteriores^(2,18,19,20,21,22,23,24) que mencionan que la edad y el sexo se relacionan en forma directa con los casos de AG provocados por la ingesta de bloqueadores de canales de calcio.

Los datos obtenidos fueron que los pacientes que desarrollaron AG fueron en su mayoría del sexo masculino, sobre todo los que desarrollaron mayor severidad (AG grado dos) que además de ser hombres fueron pacientes menores de 30 años, lo que es similar a lo mencionado en artículos^(18,19,20) que sugieren que los pacientes jóvenes son mas susceptibles al desarrollo de AG. Esta suposición se refuerza con el hecho de que la mayoría de la población estudiada entraba en un rango de edad entre los 45 y los 58 años y que eran pocos los pacientes jóvenes incluidos en el estudio, sin embargo, estos resultados son poco representativos por el tamaño de la muestra.

La literatura⁽⁶⁶⁾ menciona que las enfermedades cardiovasculares son más comunes en hombres que en mujeres, lo cual explica que la muestra este compuesta por más pacientes del sexo masculino y que esto haya influido en los resultados, determinando que los casos de pacientes de sexo masculino que presentaron AG sean

más. Por otro lado hay evidencia basada en estudios⁽¹⁹⁾ en ratas donde se mencionan que a dosis iguales entre ratas de diferentes sexos, el grado ó la presencia de AG era menor o inexistente en el grupo de ratas hembras, lo cual permitió sugerir que las mujeres poseen un umbral de concentración del fármaco inductor de AG más alto que el de los hombres. Se requieren de estudios farmacocinéticos más específicos para sustentar esto.

La razón hombre:mujer en la totalidad del grupo de estudio fue de 1.25, es decir que por cada 1.25 hombres hay una mujer, es un valor mucho menor a lo publicado anteriormente⁽³²⁾, y no es un cifra significativa que permita la relación de esta variable con la presencia de AG.

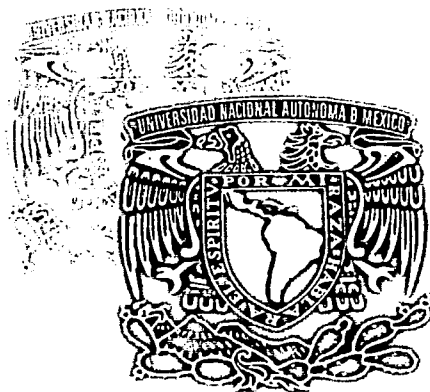
En relación a las otras variables estudiadas como la higiene bucal, los resultados, tanto de las cuadros de cruce de variables (Cuadros 5,7,8,10,11,13,14,16,17,18) como los de χ^2 (cuadros 6,9,12,15,18,20), indican que no es determinante una higiene bucal pobre para que se desarrolle el AG, ya que los pacientes que presentaron dicha alteración obtuvieron un puntaje según el IHOS de cero, uno o dos; lo que sugiere que no importa la buena o mala higiene bucal que tengan los pacientes para permitir el desarrollo de AG. Algunos artículos^(12,25) mencionan que la higiene bucal tiene más relación con la severidad del AG, que con la presencia de esta. Los resultados que se obtuvieron en el análisis realizados en este estudio no corroboraron lo mencionado ya que la media de higiene para el grupo que desarrolló AG grado 1 fue de 1.44, mientras que para los de grado 2 fue de 1.33, la comparación de estas cifras no es significativo y esto es apoyado con los resultados estadísticos de χ^2 que se interpreta como la independencia de las variables higiene bucal y AG.

Lo anterior puede deberse a que la muestra obtenida con pacientes que tenían

AG de grado 2 fue muy pequeño. Los resultados referentes a la higiene bucal pudieron verse influidos por el hecho de que los pacientes tenían conocimiento que el médico los iba a revisar, y por lo tanto tuvieron métodos de higiene bucal diferentes a los acostumbrados en su vida diaria.

Al parecer el tiempo que tenían los pacientes ingiriendo el medicamento no es un factor que determine un menor o mayor grado de severidad del AG, ya que pacientes que tenían un mes de ingesta del medicamento presentaron un AG del mismo grado que los que tenían años ingiriéndolo, esto concuerda con lo publicado^(4,19,23,28) que dice que si no se rebasa la dosis umbral el agrandamiento no aparece.

Los bloqueadores de canales de calcio utilizados en el sistema de salud pública tiene un proceso de elaboración diferente al los medicamento realizados por laboratorios privados y esto pudo influir en los resultados obtenidos.



Conclusiones y sugerencias

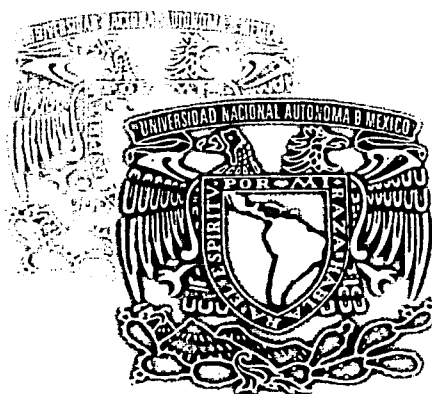
En base a los resultados obtenidos se puede concluir que:

- Los bloqueadores de canales de calcio están relacionados con la presencia de agrandamiento gingival (prevalencia 18.4%).
- La nifedipina es el bloqueador de canales de calcio que se relaciona con la presencia de mayor número de casos de AG.
- A pesar de que estadísticamente no se relacionó ninguna de las variables con la presencia de agrandamiento gingival, en el cruce de variables se encontró:
 1. Los pacientes del sexo masculino y menores de 30 años, presentaron AG más severo.
 2. La higiene bucal pobre se relaciona con AG de mayor severidad.
 3. Después de que aparece el AG, no parece aumentar su severidad si se aumenta la dosis o si se tiene mucho tiempo de la ingesta del medicamento.

Los resultados obtenidos marcan un antecedente a posibles estudios posteriores acerca del mismo tema. Los hallazgos obtenidos no pueden ser aplicados a la población en general que se encuentra bajo tratamiento antihipertensivo con bloqueadores de canales de calcio ya que el tamaño y tipo de la muestra no permite una representación significativa de la población mexicana.

Las conclusiones obtenidas son establecidas unicamente para la población que fue estudiada, sin embargo la importancia de estudios como este son la aplicación a la población en general que permitan la prevención de dichas alteraciones, así como su diagnóstico, la sugerencia de la realización de estudio más extenso donde el tamaño de la muestra sea más grande, incluyendo tanto pacientes que estén tomando

medicamentos proporcionados por el sistema de salud pública, así como medicamentos producidos por laboratorios privados, donde se valore a los pacientes desde el inicio del tratamiento con dichos medicamentos permitiendo registrar las condiciones gingivales preexistentes al desarrollo de AG podrían expresar con mas precisión los factores que influyen en el desarrollo y severidad de la misma.



Referencias

- 1- Hassell T. Acción local y sistémica de fármacos y otros agentes químicos sobre tejidos periodontales. capítulo 21 en: Genco R, Goldman H, Cohen D. Periodoncia, traducido de la primera edición. México 1994: Vol.II;284-289.
- 2- Steenberghe D. Sistémic disorders and the periodontium. Capítulo 10. en: Lindhe J. Clinical Periodontology and Implant Dentistry 3rd ed. Munksgaard ,Copenhague 2000:333-355.
- 3- The American Academy of Periodontology. Glossary of periodontal terms. Chicago Illinois. 2001 ;26.
- 4- Barak S, Engelberg IS, Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Histologic findings. J Periodontol 1987; September:639-42
- 5- Nishikawa S, Tada H, Hamasaki, et al. A. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and in vitro study. J Periodontol 1991;62:30-35
- 6- Raviv-Harel M, Eckler M, Lalani K. Nifedipine induced gingival hiperplasia. A comprehensive review and analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79 :715-22
- 7- Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine – induced gingival hyperplasia. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1986;62:417-421
- 8- Anderson H, Rapley J, Williams D. Gingival overgrowht with valproic acid: Acase report. J of Dentistry for Children 1997;75(7-8):294-297.
- 9- Thomas M, Greys H. Phenytoin induced giongival enlargement. AM J Pathol 1983;112:218-223.

- 10- Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hiperplasia associated with nifedipine therapy. Oral Surg 1984;57:620-622.
- 11- Braunwald E. Seminar on calcium channel blockers-Part 1. The american J Cardiol 1980; 46(12):1045-46
- 12- Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A. et al. Evaluation of gingival and periodontal conditions following causal periodontal tratment in patients tratted with nifedipine and diltiazem. J Clin Periodontol 1996;23:649-57.
- 13- Seymour R, Ellis J, Thomason J, Monkman S, Idle J. J of Clinical Periodontology 1994;21:281-283.
- 14- Seymour RA, Heasman PA. Drugs and Periodontium. J Clin Periodontol 1988;15:1-16.
- 15- Keith DA, Paz MA , Gallop PM. The effect of diphenylhydantoin on fibroblast in vitro. J Dent Res 1977;56(10):1279-83.
- 16- Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The patogenesis of drug -induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1996;23:165-175
- 17- Hassell T, Gilbert G. Phenytoin sensivity of fibroblast as the basis for susceptibility to gingival enlargement. Am J Pathol 1983;112:218-223.
- 18- Kitamua K, Morisaki J, Adachi C, et al. Gingival overgrowth induced by cyclosporin A in rats. Archs Oral Biol. 1990;35(6):483-486.
- 19- Morisaki I, Kitamura K, Kato K, Marukawa Y. Age dependency of cyclosporine A-induced gingival overthgrowth in rats. Pediatric Dentistri 1993;12(15):412-417.

- 20- Ishida H, Kondoh T, Katoaka M, et al. Factors influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 1995;66:345-50.
- 21- Saito K, Mori S, Iwakura M, Sakamoto S. Immunohistochemical localization of transforming growth factor B, basic fibroblast growth factor and heparan sulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J Periodontol Res*, 1996;31:545-55
- 22- Sooruyamoorthy M, Harvey W, Gower DB. The use of gingival fibroblast in culture for studying the effects of phenytoin on testosterone metabolism. *Archs Oral Biol* 1988; 33(5):353-59
- 23- Sooriyamoorthy M, Gower DB, Eley BM. Androgen metabolism in gingival hyperplasia induced by nifedipine and cyclosporin. *J Periodontal Res* 1990;25:25-30.
- 24- Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Bitler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: A community – based study. *J Periodontol* 1999;70:63-67.
- 25- Westbrook P, Bednarczyk EM, Carlson M, Shhehan H, Bissada NF. Regresión of nifedipine-induced gingival hyperplasia following switch to a same class calcium channel blocker, Isradipine. *J Periodontol* 1997;68:645-50
- 26- Seymour R, Smith D. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991;18:107-110.
- 27- McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporine levels in serum and saliva. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1987;64:293-7.

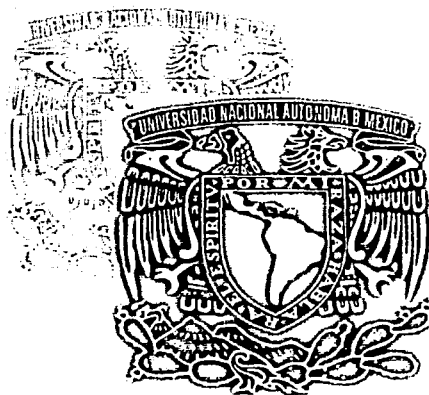
- 28- . The american Academy of Periodontology. Periodontal Disease as a potential risk factor for systemic diseases.(position paper) J Periodontol 1998;69:841-50.
- 29- Daley TD,Wysocki DS, Colin D. Clinical and pharmacologic correlations in cilcosporine-induced gingival hyperplasia. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol 1986;62:417-421.
- 30- Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in tha patogénesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. Periodontology 2000 1999;21:176-96.
- 31- Barclay S, Thomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1992; 18: 311-14.
- 32- Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM, Butler TJ, Idle JR. Periodontal variables effecting sequestration in gingival crevicular fluid. J Periodont Res 1995; 30:272-276.
- 33- Moriani G, Calastrini C, Carinci F, Marzola R, CaluraG. Ultraestructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. J Periodontol 1993;64:1092-1097.
- 34- Hassell T, Page R, Lindhe J. Histologic evidence for impaired growth control in diphenilhydantoin gingival overgroth in man. Archs Oral Biol 1978;23:381-388.
- 35- Nery EB, Edson RG, Lee KK,Pruthi VK, Watson J. Prevalence of nifedipine –induced gyngival hyperplasia. J Periodontol 1995;66:572-578.
- 36- DowwdFJ, Jeffries WS, Matheny JL. Antihypertensive drugs. In: Yagela, Neidle, Dowd. Pharmacology and terapeutics for dentistry. 4ª ed. Missouri.1998:362-369.

- 37-Butler RT, Kalkwarf KL, Kaldahl WB. Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine and nifedipine. JADA 1987;114(1):56-60.
- 38-Tagawa T, Nakamura H, Murata M. Marked gingival hyperplasia induced by nifedipine. Int J Oral Maxillofac Surg. 1989;19:72-73.
- 39-Van der Wall EE, Tuinzing DB, Hes J. Gingival hyperplasia induced by nifedipine, and arterial vasodilating drug. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol 1985;60:38-40
- 40-Silverstein LH, Koch JP, Lefkove MD, Garnick JJ, Singh B, Steflik DE. Nifedipine-induced gingival enlargement around dental implants: a clinical report. J Oral Implantology 1995;21 (2):116-20.
- 41-O'Valle F, Mesa F, Gémz-Morales M. Et. Al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporine A: clinical and morphometric study with image analysis. J Clin Periodontol 1995; 22:591-97
- 42-Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporine and nifedipine-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1993;20:37-40.
- 43-Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Ríos J, Rojas J, Lacalle J. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. J of Clinical Periodontology 1994(21);256-259.
- 44-Santi E, Bral M. Effect of treatment on cyclosporine-and nifedipine- induced gingival enlargement: clinical and histologic results. Int J Periodont Res Dent 1998;18:81-85.
- 45-Morisaki I, Fukui N, Fujimori Y, Murakami J, Daikoku H, Amano A. Effect of combined oral treatments with cyclosporine A and nifedipine or diltiazem on drug-induced gingival overgrowth in rats. J Periodontol 2000;71:438-443.

- 46- King G, Fullinaw R, Higgins T, Walker G, Francis D, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporine -A and calcium antagonists. J Clin Periodontology 1993;20:286-293.
- 47- Lesiones del tejido conectivo. en: Regezi J, Sciubba J. Patología bucal. 2ª ed. México 1995:203-249.
- 48- Tejido epitelial. en :Cormack D. Histología de Ham. 9ªed. México 1987:168-188.
- 49- Tratamiento farmacológico de insuficiencia cardíaca. en: Hardman L, Limbird L, Molinoff P, Ruddon W, Gilman R, Goodman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman vol1, 9ª ed. 1993:880-899.
- 50- Triggle D. Fármacos que afectan la regulación y las acciones del calcio en: Smith R. Farmacología 1º ed. 1993:441-464.
- 51- Fármacos usados en el tratamiento de la isquemia miocárdica. en: Hardman L, Limbird L, Molinoff P, Ruddon W, Gilman R, Goodman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman vol1 9ª ed. 1993:818-834.
- 52- Rodríguez. Vademécum académico de medicamentos. 3ªed. México 1999:287,682,678,966.
- 53- Antianginosos en: Loeb S. Guía profesional de medicamentos. 4ª ed. 1993:149-157.
- 54- Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. The American J Cardiol 1980; 46(12):1047-57
- 55- Transporte de iones y de moléculas a través de la membrana. En: Guyton A, May J. Tratado de fisiología médica 9ª ed. México:1997:45-58.

- 56- Case D. Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión: Smith R. Farmacología 1º ed. 1993:564-594.
- 57- Heupler FA, Proudfit WL. Nifedipine therapy for refractory coronary arterial spasm. The American J Cardiol 1979;44(10) :798-803.
- 58- Burt BA. The role of epidemiology in the study of periodontal diseases. Periodontology 2000 1993;2:26-33.
- 59- Papel dominante de los riñones en la regulación a largo plazo de la presión y en la hipertensión: el sistema integrado de control de la presión. En: Guyton A, May J. Tratado de fisiología médica. 9ª ed. México, 1997:239-256.
- 60- Grissom R. Hipertensión sistémica, en : Rose L, Kaye D. Medicina interna en odontología. Barcelona, 2ª ed. 1992:Tomo 1;517-526.
- 61- Umino M, Nagao M. Sistemic diseases in elderly dental patients. Int. Dental Journal 1993; 43:213-218.
- 62- Joshipua KJ, Rim EB, Douglas CW, Tricyhopoulus D, Ascherio A, Willet WC. Poor oral health and coronary heart disease. J Dental Res 1996;75(9):16331-1636.
- 63- Walter J, Loepatin L, Loepatin D. Interaction between periodontal disease, medical disease and immunity in the older individual. J Periodontol 2000 1998;16:80-105.
- 64- Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral higiene index. JADA 1964;68(1):7-13.
- 65- Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. Oral Surg 1972;34(6):898-906.

66- Puig A, Torrellas L. Hipertensión arterial. En: Farreras R. Medicina Interna .
España, 13 ed.1995, vol.1:667-689.



Anexo 1

Anexo 1

CUESTIONARIO DE REGISTRO DE DATOS

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: (F) (M)

Medicamento _____

Dosis _____

Tiempo de la ingesta del medicamento: _____

EXAMEN BUCAL:

-Para el registro de los resultados de los índices se colocará dentro del cuadro correspondiente el número de dientes que presentaron las características determinadas por cada número.

ÍNDICE SIMPLIFICADO DE HIGIENE ORAL

0 = No hay presencia de depósitos suaves sobre la superficie

1 = Depósitos suaves que cubren menos de 1/3 de la superficie vestibular del diente.

2 = Depósitos suaves cubriendo mas de 1/3 de la superficie vestibular del diente.

3 = Depósitos suaves cubriendo mas de 2/3 de la superficie vestibular del diente.

Para calcular el índice se sumará la puntuación y se dividirá entre el número de superficies medidas; para obtener el puntaje por grupo se sumarán todos los promedios individuales y se dividirá entre el número de pacientes revisados.

0	1	2	3	Promedio Individual
---	---	---	---	---------------------

ÍNDICE DE HIPERPLASIA GINGIVAL

0 = encía normal.

I = tejido gingival hiperplásico cubriendo menos de 1/3 de la corona anatómica.

II = Tejido gingival hiperplásico cubre 1/3 medio de la corona anatómica.

III = Tejido gingival hiperplásico cubre mas de 2/3 de la corona anatómica

Para calcular el índice se sumará la puntuación y se dividirá entre el número de superficies medidas; para obtener el puntaje por grupo se sumarán todos los promedios individuales y se dividirá entre el número de pacientes revisados.

0	I	II	III	Promedio individual
---	---	----	-----	---------------------

Agradezco de forma especial al personal que labora en el Centro Médico Nacional "La Raza" en consulta externa, así como a los residentes y médicos del área de Medicina Interna por todas las atenciones y ayuda brindadas para la realización de este trabajo.