



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

NIFEDIPINA: USOS CLÍNICOS Y SU
MANIFESTACIÓN EN EL TEJIDO PERIODONTAL

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

ROSALÍA ARIAS SOTELO

DIRECTOR: C. D. ARTURO FLORES ESPINOSA

Arturo Flores Espinosa

MÉXICO, D. F.

Rosalía Arias Sotelo

2005

m. 343087



A Dios y la Virgen, por acompañarme en cada momento de mi vida.

A mis papás: Rosy y Fernando, por todo su amor y apoyo incondicional, mamá, gracias por ser mi amiga.

A mi hermano con cariño.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme el privilegio de ser parte de ella y permitirme conocer gente maravillosa.

A todos los profesores que dejaron una huella en el camino de mi formación profesional.

Para Amilcar, por la enorme ayuda, el tiempo, y sobre todo por el cariño y gran amistad que compartimos.

Sra. Aurea y Sr. Armando por toda su amabilidad y ayuda.

A mis excelentes amigas: Ale, Karla, Maribel, Lula por su amistad.

A mis demás seres queridos con todo cariño.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Arias Sotelo Rosalva

FECHA: 14 de abril 05

FIRMA: [Firma manuscrita]



ÍNDICE

| | |
|--------------------|---|
| INTRODUCCIÓN | 6 |
|--------------------|---|

CAPITULO 1

SISTEMA CARDIOVASCULAR

| | |
|--|----|
| 1.1 Estructura general de los vasos sanguíneos..... | 8 |
| 1.1.1 Túnica íntima | 8 |
| 1.1.2 Túnica media..... | 8 |
| 1.1.3 Túnica adventicia..... | 9 |
| 1.2 Arterias | 9 |
| 1.2.1 Elásticas..... | 9 |
| 1.2.2 Musculares | 10 |
| 1.3 Arteriolas y capilares..... | 11 |
| 1.4 Vénulas y venas..... | 12 |
| 1.5 Corazón..... | 13 |
| 1.6 Sistema de conducción de la excitación cardíaca..... | 15 |
| 1.7 Irrigación del corazón..... | 17 |
| 1.8 Aterosclerosis..... | 17 |
| 1.8.1 Factores de riesgo..... | 19 |

CAPITULO 2

TEJIDO MUSCULAR

| | |
|------------------------------|----|
| 2.1 Músculo esquelético..... | 21 |
| 2.2 Músculo cardíaco..... | 24 |
| 2.3 Músculo liso..... | 28 |



CAPITULO 3

ANGINA DE PECHO

| | |
|---|----|
| 3.1 Angina de pecho estable. | 32 |
| 3.2 Angina de pecho inestable. | 37 |
| 3.3 Angina variante de Prinzmetal. | 39 |
| 3.4 Manejo odontológico de pacientes con angina de pecho. | 41 |

CAPITULO 4

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

| | |
|--|----|
| 4.1 Presión arterial. | 45 |
| 4.2 Hipertensión arterial. | 49 |
| 4.2.1 Definición. | 50 |
| 4.2.2 Clasificación. | 50 |
| 4.2.3 Etiología y patogenia. | 53 |
| 4.2.4 Cuadro clínico. | 53 |
| 4.2.5 Manejo médico y tratamiento farmacológico | 54 |
| 4.2.6 Manejo odontológico de pacientes con hipertensión. | 56 |
| 4.3 Manifestaciones bucales de la hipertensión arterial. | 60 |

CAPITULO 5

ANTAGONISTA DE LOS CANALES DE CALCIO:

NIFEDIPINA

| | |
|---|----|
| 5.1 Membrana celular y los canales iónicos. | 61 |
| 5.2 Propiedades químicas. | 64 |
| 5.3 Propiedades farmacológicas. | 65 |
| 5.4 Farmacocinética. | 69 |
| 5.5 Indicaciones. | 70 |



| | | |
|-----|--|----|
| 5.6 | Contraindicaciones y precauciones. | 70 |
| 5.7 | Toxicidad y respuestas adversas. | 71 |
| 5.8 | Dosis y administración. | 71 |

CAPITULO 6

AGRANDAMIENTO GINGIVAL RELACIONADO A LA INGESTA DE NIFEDIPINA

| | | |
|-----|--|----|
| 6.1 | Factores causales. | 73 |
| 6.2 | Características clínicas. | 74 |
| 6.3 | Histopatología. | 77 |
| 6.4 | Tratamiento. | 81 |
| 6.5 | Otros fármacos que inducen agrandamiento gingival. | 83 |

| | |
|--------------------------------|-----------|
| CONCLUSIONES. | 86 |
|--------------------------------|-----------|

| | |
|--|-----------|
| FUENTES DE INFORMACIÓN. | 88 |
|--|-----------|



INTRODUCCIÓN

La nifedipina, una dihidropiridina, es un fármaco prototipo utilizado en el tratamiento de angina de pecho e hipertensión arterial. Actúa bloqueando los canales iónicos dependientes de calcio presentes en la membrana de las células musculares lisas vasculares, así como músculo cardiaco, por lo que tienen una importante repercusión sobre los vasos sanguíneos que se encargan de conducir y distribuir la sangre entre el corazón y los tejidos.

La irrigación propia del corazón, tiene lugar a través de las arterias coronarias, pero existen patologías que ocasionan una reducción del riego arterial lo que lleva a un aporte insuficiente de sangre (isquemia) o en casos extremos a una muerte súbita de origen cardiaco, y en más del 90% de los casos la causa de esta isquemia miocárdica se debe a una obstrucción aterosclerótica de las arterias coronarias, de aquí que aparezcan trastornos tales como angina de pecho.

La hipertensión arterial no tienen una causa obvia identificable, aunque tal vez la originen factores genéticos que se traducen en defectos en la excreción renal de sodio o trastornos en el transporte de calcio o sodio en el músculo de los vasos sanguíneos, esto aunado a otros factores sistémicos como diabetes, obesidad, tabaquismo por mencionar algunos.

Por otro lado en lo que al campo de la Odontología se refiere, existe una amplia variedad de factores causales del agrandamiento gingival, entre estos se encuentra el asociado a la ingesta de fármacos.

El agrandamiento gingival, es una consecuencia bien reconocida de la administración de ciertos fármacos anticonvulsivos (fenitoína), inmunosupresores (ciclosporina A) y bloqueadores de los canales de calcio tales como



nifedipina, diltiazem que pueden crear trastornos de fonación, masticación, erupción dentaria, estéticos y periodontales.

Sin embargo en la actualidad, los mecanismos por medio de los cuales se induce el agrandamiento gingival por nifedipina no han sido determinados con certeza.

Algunos investigadores señalan que el aumento gingival producido por éste fármaco puede ser el resultado de una ruptura en el balance entre proliferación y muerte celular por parte de los fibroblastos, así como la inhibición de productos de los macrófagos que mantienen un balance. La apoptosis de queratinocitos juega un rol importante en el control del agrandamiento gingival por lo que su inhibición podría indicar un incremento en este proceso patológico.



CAPITULO 1

SISTEMA CARDIOVASCULAR

La función del aparato circulatorio es transportar o bombear la sangre en ambas direcciones entre el corazón y los tejidos.

1.1 Estructura de los vasos sanguíneos

En todo el aparato circulatorio la pared vascular posee un revestimiento interno liso compuesto por una única capa de células endoteliales. Los capilares están constituidos exclusivamente por esta capa de células endoteliales, mientras que los demás vasos presentan zonas tisulares organizadas alrededor del endotelio, todos los vasos de diámetro mayor que los capilares poseen:

1.1.1 Túnica íntima

Con una única capa de células endoteliales, en ocasiones rodeada por tejido conectivo subyacente, reviste la luz del vaso. Alberga en su porción más exterior a la lámina elástica interna, bien desarrollada en arterias de tamaño medio.

1.1.2 Túnica media

Se compone de una disposición concéntrica de tejido conectivo y células musculares lisas. Su capa mas exterior alberga a otra banda de fibras elásticas, la lámina elástica externa, no distinguible en todas las arterias.



1.1.3 Túnica adventicia

Es un revestimiento externo de tejido conectivo que se continúa con el tejido conectivo circundante

1.2 Arterias

Las arterias (gr. *arteria*, tubo aéreo, los antiguos griegos creían que las arterias eran vasos portadores de aire) transportan la sangre hacia el dominio microvascular en los tejidos y órganos. Comienzan con la aorta y el tronco pulmonar, que parten desde los ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente. De estos vasos parte por ramificaciones sucesivas gran número de arterias de diámetro cada vez menor. Sin embargo la capacidad acumulada de todas las ramificaciones aumenta en forma gradual lo cual causa disminución de la velocidad de flujo y de la presión sistólica (la presión del sistema arterial durante la contracción cardíaca).

Las arterias grandes contienen numerosas membranas elásticas en su pared y se denominan **arterias elásticas**, éstas se ramifican en arterias más pequeñas, las **arterias musculares**, en cuyas paredes predominan las células musculares lisas (las arterias más pequeñas o arteriolas se consideran parte del dominio microvascular).

1.2.1 Arterias elásticas (arterias de conducción)

Poseen un diámetro superior a 10 mm incluyen la aorta, el tronco pulmonar con las arterias pulmonares, la arteria carótida, la arteria subclavia y las **arterias coronarias**. La túnica íntima, presenta en su interior células endoteliales aplanadas, una lámina basal separa el endotelio de una capa



subendotelial de tejido conectivo laxo, que contiene células musculares lisas aisladas y fibroblastos dispersos. La túnica media, contiene células musculares lisas que constituyen el único tipo celular en la túnica media y producen todos los demás componentes. La túnica adventicia, es bastante delgada, tiene fibras de colágeno. La adventicia y la porción externa de la túnica media contienen pequeños vasos sanguíneos y linfáticos **vasa vasorum** que pueden estar acompañados por pequeños nervios.

La sangre es impulsada por las contracciones rítmicas del corazón hacia las arterias, por lo que éstas tienen pulso. En cada sístole (contracción de los ventrículos) aumenta pasivamente el calibre de las arterias elásticas de la pared arterial, retienen por cierto tiempo la energía de la contracción cardiaca. Durante la diástole (fase de relajación) se libera esta energía, cuando las paredes arteriales elásticas se contraen, por lo que el flujo de la sangre se mantiene en esta fase. Las propiedades de la pared elástica arterial modera las variaciones de presión y favorece un flujo sanguíneo más uniforme, en especial en las porciones más terminales del sistema arterial.

1.2.2 Arterias musculares (arterias de distribución)

Constituyen la mayor parte de las arterias del organismo, contienen una gran cantidad de musculatura lisa. Regulan el flujo sanguíneo a un tejido u órgano determinados. El fundamento estructural de este proceso se encuentra en las células musculares lisas de la túnica media que, por contracción causan estrechamiento de la luz, se encuentran inervadas por fibras noradrenérgicas vasoconstrictoras y en algunos casos por fibras colinérgicas vasodilatadoras. Las células musculares por lo general se encuentran en un estado de contracción parcial denominado **tono**, la túnica íntima es mas delgada que



las arterias elásticas, la capa subendotelial es mas gruesa que las elásticas, la lámina elástica interna es prominente, al igual que las arterias elásticas, las células musculares son las únicas de la túnica media y también aquí producen todos los componentes extracelulares. En las grandes arterias musculares, la lámina elástica externa forma la transición a la túnica adventicia, una línea limitante, pequeñas arterias carecen de lámina elástica externa. La túnica adventicia se compone de tejido conectivo bastante laxo y contiene vasa vasorum y nervios que penetran a la porción más superficial de la túnica media.

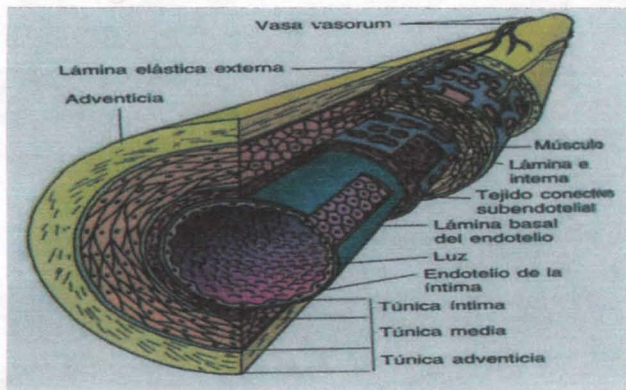


Fig. 1 Estructura de una arteria ²

1.3 Arteriolas y Capilares

En el sistema microvascular tiene lugar el intercambio de oxígeno, dióxido de carbono, agua, sales, nutrientes y metabolitos, este intercambio se realiza sobre todo en los capilares. Las arteriolas regulan el flujo de sangre hacia el dominio capilar, poseen una pared bastante gruesa y son las principales



responsables de la resistencia al flujo sanguíneo dado que el grado de contracción tónica de la musculatura lisa de estos vasos determina el grado de resistencia periférica y en consecuencia , la presión sanguínea diastólica. Disminuyen la presión arterial hasta alcanzar un nivel bajo a fin de proteger la pared arterial, por lo que se les denomina **vasos de resistencia**. Los capilares son los vasos sanguíneos mas pequeños, se originan de los extremos terminales de las arteriolas y mediante ramificación y anastomosis forman un lecho capilar entre las arteriolas y las vénulas poscapilares. Se han encontrado tres tipos: continuos, fenestrados y sinusoidales.

1.4 Vénulas y Venas

En las terminaciones de descarga de los capilares se encuentran vénulas pequeñas, que constituyen la iniciación del retorno venoso, que conducen a la sangre apartándola de los órganos y los tejidos en dirección al corazón.

Las vénulas poscapilares son la porción mas importante del conjunto de vasos en lo que se refieren a la migración de linfocitos y granulocitos a través de la pared vascular; Además, allí tiene lugar el intercambio de las moléculas hidrosolubles mas grandes, en especial proteínas.

Éstas vénulas vacían su contenido en venas de mayor tamaño, y este proceso prosigue conforme los vasos se van haciendo cada vez más grandes hasta llegar al corazón. Las venas no sólo superan a las arterias, sino que suelen tener diámetros lumbinales mayores (casi 70% del volumen sanguíneo total se encuentra en estos últimos vasos). En los cortes histológicos las venas son paralelas a las arterias, pero sus paredes suelen estar en colapso por que son mas delgadas y menos elásticas que las



paredes arteriales, puesto que el retorno venoso es un sistema de baja presión.

La pared venosa se compone de las mismas tres capas fundamentales que se ven en las arterias, pero carece de láminas elásticas interna y externa y los límites entre las tres capas es menos nítida que en las arterias; se suelen agrupar en venas grandes, medianas y pequeñas.

1.5 Corazón

Es una bomba muscular que mediante contracciones rítmicas bombea la sangre a través del sistema vascular.

El corazón contiene una aurícula izquierda y una derecha y un ventrículo izquierdo y otro derecho. La sangre venosa es transportada por las venas cava superior e inferior hacia la aurícula derecha, desde donde continúan hacia el ventrículo derecho, que bombea la sangre por las arterias pulmonares hacia los pulmones donde se oxigena y libera CO₂ y luego vuelve a la aurícula izquierda, Desde allí la sangre continúa al ventrículo izquierdo, que bombea la sangre a la aorta. Las aberturas entre las aurículas y los ventrículos están cerradas, en el lado derecho por la válvula tricúspide y en el lado izquierdo por la válvula mitral, durante las contracciones de las cámaras cardiacas. Las aberturas hacia la aorta y el tronco pulmonar se cierran mediante las válvulas semilunares.

La pared cardiaca se compone de:

- Endocardio
- Miocardio
- Epicardio



Endocardio. Recubre como una membrana brillante la superficie interna de las aurículas y los ventrículos. En la transición de las arterias y a las venas, el endocardio se continúa en la túnica íntima vascular. Se compone de una capa de células endoteliales aplanadas, por debajo se encuentra una capa de tejido conectivo denso que contiene muchas fibras elásticas y haces de células musculares lisas, en la mayor parte del corazón hay una capa subendotelial compuesta por tejido conectivo que se continúa entre las fibras musculares. La capa subendotelial contiene vasos sanguíneos, nervios y ramificaciones del sistema de transmisión de impulsos.

Miocardio. Las fibras musculares cardíacas se unen mediante tejido conectivo para formar este tejido. El miocardio de los ventrículos contiene cantidades ínfimas de fibras elásticas mientras que en el miocardio de las aurículas aparece una red extendida. En algunas de las células musculares cardíacas auriculares y en menor grado ventriculares hay gránulos auriculares que contienen precursores de la hormona péptido natriurético auricular que causa aumento de la eliminación de sodio y agua por la orina y disminución de la presión arterial.

Epicardio. Es la capa visceral del pericardio y recubre la superficie externa del corazón bajo la forma de una membrana serosa delgada, que junto con la lámina parietal constituye la bolsa pericárdica en que se encuentra el corazón.^{1, 2, 3}



1.6 Sistema de conducción de la excitación cardiaca

El corazón posee un sistema de fibras musculares especializadas que regulan las contracciones de las aurículas y los ventrículos en una secuencia objetiva.

El haz auriculoventricular (haz de His), se localiza en la pared septal de la aurícula derecha. El haz auriculoventricular parte del nódulo auriculoventricular como un tronco que transcurre por el borde del tabique membranoso entre los ventrículos. Después se divide en dos ramas que pasan a los ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente y que por fin se dividen en numerosas ramas menores. Estas corren hacia todas direcciones en el ventrículo y se diseminan en una red de fibras en el tejido subendocárdico, desde donde numerosas ramificaciones pasan al miocardio. Por último, allí se relacionan con las fibras musculares cardiacas comunes.

Las fibras musculares cardiacas modificadas o fibras de Purkinje, que conforman el haz auriculoventricular y sus ramificaciones, conducen los impulsos con mayor velocidad que las fibras musculares cardiacas comunes, se diferencian por contener menor cantidad de miofibrillas,

El nódulo senoauricular o sinusal se encuentra en el tejido subepicárdico, en el ángulo entre la vena cava superior y la aurícula derecha, justo por encima del surco terminal, compuesto por células musculares nodales que se contraen en forma rítmica y generan impulsos con funciones de marcapaso cardiaco.

Al igual que el nódulo sinusal, el nódulo auriculoventricular se compone de células musculares nodales.



La musculatura cardíaca posee la capacidad de efectuar contracciones rítmicas sin requerir la acción de estímulos externos.

Cabe destacar que todos los distintos tipos de células musculares cardíacas (las células musculares cardíacas comunes, las células musculares de Purkinje y las células musculares nodales) son excitables y capaces de generar impulsos espontáneos, de conducirlos y de transmitirlos a través de nexos a las células musculares cardíacas adyacentes. Pero las células musculares nodales del nódulo sinusal generan impulsos con la frecuencia más alta, por lo que el nódulo sinusal establece la frecuencia de contracción para todo el miocardio y se denomina **marcapaso cardíaco**.

El ritmo propio del corazón (determinado por el nódulo sinusal) puede ser modificado por el sistema nervioso autónomo. El nódulo sinusal posee rica inervación; la estimulación simpática aumenta la frecuencia cardíaca, mientras que la parasimpática (nervio vago) la disminuye.

El impulso es conducido hasta el nódulo auriculoventricular por las fibras musculares auriculares comunes. Una vez atravesado el nódulo auriculoventricular, el impulso es transmitido con rapidez al miocardio ventricular por las fibras de Purkinje del haz auriculoventricular, Si ese último se deteriora, se pierde el ritmo normal, con contracción de las aurículas, primero, y después de los ventrículos.



1.7 Irrigación del Corazón

La irrigación propia del corazón tiene lugar a través de las dos **arterias coronarias**, que por su estructura son arterias elásticas, éstas emiten numerosas ramificaciones hacia la pared de ambos ventrículos, donde se forma una red capilar muy rica en el miocardio. Las ramificaciones de las arterias coronarias transcurren en principio por fuera del miocardio y epicardio y emiten ramificaciones perpendiculares menores hacia el interior del miocardio por lo que presentan un recorrido lo mas corto posible dentro de esta capa (dado que son aplastadas en cada sístole). Los capilares se unen para formar venas que desembocan en la vena coronaria mayor, que a través del seno coronario desemboca en la aurícula derecha.

Desde un punto de vista funcional las ramas menores de las arterias coronarias son arterias terminales, es decir, irrigan cada una su zona sin anastomosis con las ramas vecinas, por lo tanto, la oclusión coronaria causa necrosis de la zona irrigada del miocardio o infarto, y en los casos en que el paciente sobrevive a la oclusión se forma una cicatriz de tejido conectivo.²

1.8 Aterosclerosis

Significa literalmente **“endurecimiento de las arterias”**. Se caracteriza por unas lesiones en la íntima llamadas ateromas que sobresalen en la luz del vaso.

En los países occidentales, la aterosclerosis es responsable de cerca de la mitad o más de la mortalidad y una gran morbilidad, que superan abrumadoramente a las de cualquier otro proceso.



La aterosclerosis afecta principalmente a las arterias elásticas (Ej. Arterias coronarias) y a las arterias musculares de tamaño mediano y grueso.

El proceso suele comenzar en la infancia por la presencia de estrías grasas que no son lesiones significativamente elevadas, sin embargo pueden ser precursoras de las placas ateromatosas, se encuentran ya en la aorta de algunos niños menores de un año y en todos los niños mayores de diez años independientemente del lugar geográfico, raza, sexo, o ambiente, y suelen estar relacionadas con los factores de riesgo, pero los síntomas sólo aparecen en personas de mediana edad o mas tarde.

La aterosclerosis cobra consecuencias de la reducción aguda o crónica de riego arterial como, muerte súbita de origen cardiaco.

Las lesiones esenciales de la aterosclerosis son el engrosamiento de la íntima y una acumulación de lípidos que produce las características placas ateromatosas.

Suelen afectar sólo a una parte de la circunferencia de la pared arterial, están formadas por tres componentes:

- 1) **Células**, como fibras musculares lisas, macrófagos y otros leucocitos.
- 2) **Matriz** extracelular de **tejido conectivo** como colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos.
- 3) **Depósitos** intracelulares y extracelulares de **lípidos** (esencialmente colesterol y ésteres de colesterol).

La lesión complicada de la aterosclerosis es la que mayor importancia clínica tiene y se caracteriza por los siguientes cambios:



- **Calcificación** en ateromas de forma avanzada, lo que hace que las arterias se vuelvan rígidas y esto parece ocasionar mas predisposición a isquemia coronaria.
- **Ruptura focal** que deja al descubierto sustancias con alto poder trombógeno y favorece a la formación de coágulos.
- **Hemorragia** dentro de la placa que ocasiona ruptura.
- **Trombosis** sobreañadida que puede ocluir parcial o totalmente la luz.
- **Dilatación aneurismática** por daño a la capa elástica.



Fig. 2 Componentes de una placa ateromatosa ⁴

1.8.1 Factores de riesgo

Page etiquetó a la aterosclerosis como una enfermedad polifacética.

Puede ser la culminación de muchos factores que actúan a lo largo de la vida y habitualmente solo se hace clínicamente aparente cuando se producen las complicaciones tales como trombosis o aneurisma.



Algunos de estos factores son constitucionales y por lo tanto inmutables, mientras que otros son adquiridos y posiblemente capaces de ser modificados:

No modificables

Alteraciones genéticas
Antecedentes familiares
Sexo masculino
Aumento de edad

Posiblemente modificables

Hiperlipemia
Hipertensión arterial
Tabaquismo
Diabetes

Menores o dudosos

Obesidad
Café
Inactividad física
Estrés
Homocisteína
Déficit posmenopáusico de estrógenos
Dieta rica en carbohidratos
Consumo de alcohol
Lipoproteínas
Chlamydia pneumoniae.^{4, 5}



CAPITULO 2

TEJIDO MUSCULAR

Los organismos se aprovechan de la contracción de las células musculares y de la distribución de los componentes extracelulares del músculo para permitir locomoción, constricción, bombeo y otros movimientos de propulsión. Existen en el organismo tres tipos de musculatura bien diferenciadas por su estructura y función, todas derivadas del mesodermo:

- **Músculo esquelético.** Constituye la mayor parte de la dotación muscular voluntaria del cuerpo.
- **Músculo cardíaco.** Involuntario, que se limita casi exclusivamente al corazón.
- **Músculo liso.** Localizado en las paredes de los vasos sanguíneos y de las vísceras.

2.1 Músculo esquelético

La **fibra muscular** es la unidad estructural y funcional del músculo esquelético. Es una célula larga, cilíndrica, multinucleada y estriada.

Todo el músculo está rodeado por el epimisio formado por tejido conectivo, el perimisio, derivado del epimisio, rodea los haces de fibras musculares y el endomisio, que está hecho de una delgada vaina de fibras reticulares y una lámina basal que rodea a cada célula muscular.

Estas células tienen sus núcleos localizados en la periferia. Se emplean a menudo términos únicos para describir a los componentes de las células



musculares, a la membrana celular se le llama sarcolema, el citoplasma, sarcoplasma, al retículo endoplásmico liso, retículo sarcoplásmico y en ocasiones a las mitocondrias, sarcosomas. Gran parte de la célula de músculo esquelético está compuesta por miofibrillas dispuestas longitudinalmente y alineadas de manera precisa con sus vecinas, esto es la causa de las estriaciones de bandas claras y oscuras que caracterizan el músculo esquelético.

Las bandas oscuras se conocen como bandas A (compuestas por filamentos de actina y miosina), y las bandas claras como bandas I (compuesta de finos filamentos de actina). El centro de cada banda A está ocupado por una zona pálida, la llamada banda H (compuesta de filamentos gruesos de miosina) disecada por una línea M delgada. Cada banda I se encuentra disecada por una línea oscura delgada, el disco Z. La región de la miofibrilla entre dos discos Z sucesivos, que se conoce como sarcómero, se considera la unidad contráctil de la fibra de músculo esquelético.

Las miofibrillas están formadas por miofilamentos de dos tipos. Los filamentos gruesos que contienen **miosina** y los filamentos finos que contienen **actina**, moléculas de **tropomiosina** que ocupan los surcos superficiales en los filamentos de actina y a partir del principio de cada molécula de tropomiosina encuentra una molécula de **troponina** única. En consecuencia, el patrón de estrías transversales se debe a la superposición variable de los dos tipos de filamentos.

La estructura fina del sarcolema es semejante a la de las otras membranas celulares, sin embargo, un aspecto distintivo de esta membrana consiste en que se continúa dentro de la fibra de músculo esquelético como numerosos túbulos T que son invaginaciones tubulares largas y se extienden hacia la profundidad en el interior de la fibra, y facilitan la conducción de ondas de



despolarización a lo largo del sarcolema; está asociado con este sistema de túbulos, el retículo sarcoplásmico que almacena Ca^{++} intracelular. Esta distribución permite que se extiendan las ondas de despolarización, casi instantáneamente, desde la superficie del sarcolema a todo lo largo de la célula y lleguen a las cisternas terminales, que tienen canales de descarga de Ca^{++} de compuerta de voltaje en su membrana.

El retículo sarcoplásmico regula la contracción muscular mediante secuestro (que produce relajación) y descarga (que produce contracción) controlados de los iones de Ca^{++} dentro del sarcoplasma. El factor desencadenante de la descarga de calcio es la onda de despolarización transmitida por los túbulos T, que abre a los canales de descarga de Ca^{++} de las cisternas terminales, lo que da por resultado paso de éste hacia el citosol en la vecindad de las miofibrillas.

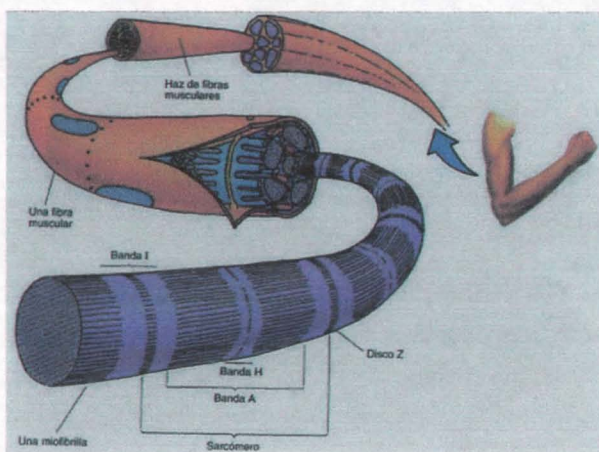


Fig. 3 Organización de las miofibrillas y los sarcómeros dentro de una célula de músculo esquelético. ²



La sucesión de acontecimientos que sigue da por resultado contracción del músculo esquelético:

El deslizamiento de los filamentos de actina respecto a los filamentos de miosina durante la contracción tiene lugar debido a que la molécula de miosina se fija a la actina, tracciona del filamento de actina (por un cambio de la conformación de la molécula de miosina) y después interrumpida la unión. Al repetir este ciclo (unión, tracción, interrupción de la unión) se “desliza” el filamento de actina a lo largo del filamento de miosina en dirección hacia la banda H. ¹

2.2 Músculo Cardíaco

El músculo cardíaco, otra forma de músculo estriado, se encuentra sólo en el corazón. El miocardio del adulto consiste en una red anastomosante de células musculares cardíacas ramificadas distribuidas por capas (láminas). Las capas están separadas entre sí por láminas de tejido conectivo más delgadas por las que corren vasos sanguíneos, nervios y sistema de conducción del corazón. Los capilares derivados de estas ramas invaden al tejido conectivo intercelular y forman una red densa y rica de lechos capilares que rodean a cada fibra muscular cardíaca.

El músculo cardíaco difiere de los músculos esquelético y liso en que posee una ritmicidad inherente, lo mismo que capacidad para contraerse de manera espontánea.

Cada célula posee un núcleo único, grande, oval, claro y se encuentra en la parte media de la célula, presentan un sarcolema similar al de las fibras del músculo esquelético, pero el sarcoplasma es más abundante. El patrón de estriado transversal y las denominaciones de las distintas



bandas corresponden a las de la musculatura esquelética, sin embargo, el estriado no es tan notable.

Un rasgo característico es la presencia de los discos intercalares, son uniones terminales muy especializadas que se ven como gruesas líneas transversas en la que abundan fascia adherente y desmosomas, lo mismo que porciones laterales ricas en uniones comunicantes o de intersticio. Los discos intercalares siempre se encuentran a nivel de la parte media de las bandas I, donde se localizan las líneas Z, pero son mas gruesas que éstas.

El retículo sarcoplásmico del músculo cardiaco no forma cisternas terminales como sucede en el músculo esquelético, más bien aproximan a los túbulos T pequeñas terminaciones del retículo. Los túbulos T de las células del músculo cardiaco tienen casi dos y media veces el diámetro de las del músculo esquelético, y están revestidas por una lámina externa. La importancia de estas diferencias se puede atribuir al ritmo más rápido de contracción del músculo esquelético en contraste con el músculo cardiaco.

Casi la mitad del volumen de la célula del músculo cardiaco está ocupada por mitocondrias, lo que atestigua su gran consumo de energía. El aprovisionamiento de energía del corazón se debe al glucógeno en cierta parte, pero principalmente a los triglicéridos. Como es elevada la necesidad de oxígeno de la célula de músculo cardiaco, contiene mioglobina en abundancia.⁽²⁾

Existen ciertas diferencias funcionales relacionadas con el acoplamiento excitación-contracción y con la regulación de la contracción. El potencial de acción difunde a través del sarcolema y se implanta por medio de los túbulos T en la célula muscular cardiaca para liberar iones Ca^{++} desde el retículo sarcoplásmico, se cree que el mecanismo fundamental se basa en que el potencial de acción causa la apertura de los canales iónicos de Ca^{++} dirigidos por potenciales en el sarcolema, tras lo cual la difusión hacia el



interior de los iones calcio incrementa la concentración en el citosol y entonces produce liberación de calcio inducida por Ca^{++} desde el retículo sarcoplásmico (de modo similar al de las células musculares lisas). La unión de los iones Ca^{++} a la troponina C causa la consiguiente contracción, sin embargo, la capacidad de las células musculares para almacenar iones Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico es mucho menor que en las fibras musculares esqueléticas debido al menor tamaño del retículo, por lo que la difusión de iones Ca^{++} desde el espacio extracelular hacia el interior de la célula es importante para alcanzar una concentración de iones calcio de nivel suficiente en el citosol para desencadenar una contracción de cierta intensidad en la célula muscular. En realidad, durante la actividad en reposo del corazón sólo se produce unión de iones calcio a la troponina C en cantidad equivalente a alrededor de la mitad de la activación máxima del aparato contráctil de la célula muscular cardiaca, por lo que hay capacidad para incrementar la fuerza de la contracción a través del aumento de la concentración intracelular de calcio. Esta forma de graduar la fuerza de contracción difiere de la musculatura esquelética, en la cual una fibra muscular siempre se contrae al máximo cuando se despolariza pero se pueden obtener diversos grados de contracción en el músculo al variar la cantidad de fibras reclutadas y al permitir que se contraigan en asincronía. Esta forma de graduación no es posible en el músculo cardiaco, donde toda la masa muscular de la aurícula o del ventrículo se activa en forma casi simultánea.

La finalización de la contracción tiene lugar por disminución de la concentración de iones Ca^{++} en el citosol, por recaptación al retículo sarcoplásmico mediado por una ATPasa activada por calcio o por extracción por bombeo mediante la correspondiente bomba en el sarcolema. Además se extraen iones Ca^{++} de la célula por medio de un mecanismo de intercambio



sodio-potasio, por el cual tres iones de sodio del espacio extracelular se intercambian por un ion Ca^{++} del citosol.

Dado que el corazón se contrae gran cantidad de veces por minuto y que por lo tanto cada célula muscular cardíaca se despolariza con igual frecuencia debida a la apertura de los canales de Ca^{++} dirigidos por potenciales en el sarcolema habrá un ingreso bastante constante de iones Ca^{++} a la célula, y en consecuencia también estarán activos constantemente los mecanismos de extracción por bombeo, lo cual genera una permanente graduación del depósito de calcio en el retículo sarcoplásmico.

El incremento de la frecuencia cardíaca causa una concentración de iones Ca^{++} relativa mayor en el citosol, debido al aumento del flujo hacia el interior desde el espacio extracelular por unidad de tiempo, en consecuencia aumenta el depósito de iones Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico durante la fase de relajación, de este modo aumenta la cantidad de iones Ca^{++} que se liberan en la siguiente despolarización y también la intensidad de la contracción en cada célula muscular cardíaca, y de todo el músculo cardíaco.

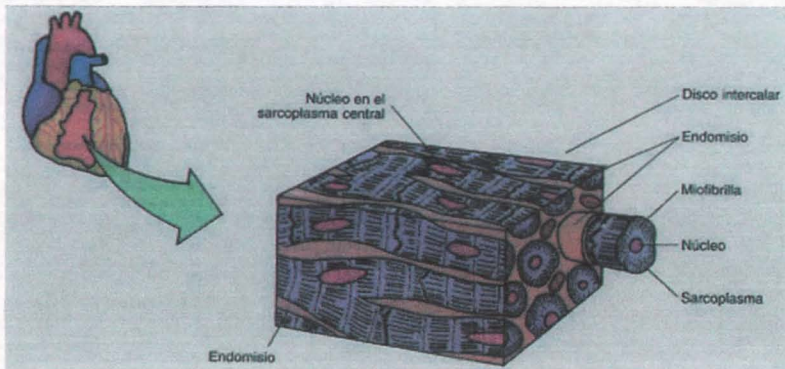


Fig. 4 Organización del músculo cardíaco. ²



2.3 Músculo Liso

La musculatura lisa se encuentra en casi todos los órganos y **vasos**, no se encuentra bajo control voluntario, lo regula el sistema nervioso autónomo, las hormonas y condiciones fisiológicas locales. Además de sus funciones contráctiles, algunas células de músculo liso son capaces de efectuar síntesis exógena de proteínas como colágena, elastina, glucosaminglucanos, proteoglucanos y factores de crecimiento. Ya que sus fibras no tienen estriaciones, se conocen como fibras del músculo liso, además estas células ahusadas, no poseen un sistema de túbulos T, poseen un único núcleo localizado en la porción media. Las capas o haces de fibras musculares lisas se mantienen unidas por medio de tejido conectivo y una delgada red de fibras reticulares rodea cada célula muscular, presentan cuerpos densos que se adhieren a la superficie citoplasmática de la membrana celular, también se observan estriaciones longitudinales que representan acúmulos de miofibrillas (filamentos de **actina** y **miosina**). Las fuerzas contráctiles se ven reforzadas, desde el interior de la célula, por un sistema adicional de filamentos intermedios, **vimentina** y **desmina** en el caso del músculo liso vascular. Por debajo de la membrana celular se encuentran elementos que se conocen con el nombre de cavéolas (vesículas sarcolémicas) que pueden funcionar en la descarga y el secuestro de iones Ca^{++} .

La **regulación de la contracción del músculo liso depende del Ca^{++}** , pero difiere del músculo estriado por que los filamentos delgados del músculo liso están desprovistos de troponina.

1. Los iones Ca^{++} liberados desde las caveolas se fijan a la calmodulina, este complejo activa una cinasa de la miosina



2. Esta cinasa fosforila una de las cadenas ligeras de miosina lo que permite el despliegue de la mitad de meromiosina (bastón de golf)
3. La cadena fosforilada descubre al sitio de fijación de actina a la miosina, permite la interacción de ambas proteínas, por consiguiente la contracción.

El proceso de contracción del músculo liso requiere más tiempo que el esquelético y el cardíaco ya que la fosforilación ocurre con lentitud. La disminución de la concentración sarcoplásmica de Ca^{++} da por resultado disociación del complejo de calmodulina y Ca^{++} , lo que produce inactivación de la cinasa de cadena ligera de miosina, la desfosforilación de la miosina oculta el sitio de fijación de la actina en la miosina y la relajación subsecuente del músculo. ^{1, 2, 3}



CAPÍTULO 3

ANGINA DE PECHO

La angina de pecho, cuyo significado literal es “estrangulación del pecho” se reconoce como un síntoma grave desde que William Heberden la describió por primera vez en 1768.

Su descripción no ha podido ser superada, pese a que no la relacionó con una **enfermedad de las arterias coronarias**, relación que más tarde descubrió Jenner.

La angina de pecho forma parte de un grupo de cuatro síndromes íntimamente relacionados a los que en conjunto se les llama **cardiopatía isquémica**, y que producen isquemia miocárdica, es decir, un desequilibrio entre el aporte (riego sanguíneo) y las demandas de sangre oxigenada por el corazón.

La isquemia se caracteriza no sólo por el déficit de **oxígeno**, sino también por una menor disponibilidad de nutrientes y una **eliminación** insuficiente de los metabolitos de desecho.

En más del 90% de los casos, la causa de la isquemia miocárdica es la disminución del riego coronario debido a una **obstrucción aterosclerótica** de las arterias coronarias.

En la mayoría de los casos, hay un largo período (decenios) de aterosclerosis coronaria silenciosa y lentamente progresiva antes de que los trastornos se manifiesten, así pues los síndromes de la cardiopatía isquémica son solamente las manifestaciones tardías de una **aterosclerosis coronaria** que probablemente comenzaron durante la infancia o la adolescencia.^{4,5}

La angina de pecho, es el resultado de una discrepancia entre las demandas de oxígeno del miocardio y la incapacidad de las **arterias coronarias** para



satisfacerlas, debido a la disminución en el lumen arterial, al espasmo de la arteria coronaria o menos frecuente al desprendimiento y embolización de un fragmento de la placa ateromatosa.

Cualquier situación física o psicológica que incremente la demanda miocárdica de oxígeno mas allá de las arterias coronarias para proveérsela, pueden desencadenar un cuadro de angina de pecho.

Ésta representa el 25% de todas las formas de cardiopatías, suele presentarse entre los 45 y 65 años de edad, especialmente en varones cuya profesión suele considerarse como altamente **estresante**.

Las mujeres se ven afectadas en menor proporción siendo la relación hombre-mujer 4:1.

Durante el ataque inicial o alguno subsecuente, el paciente puede morir de infarto o arritmia debido a la incapacidad de las arterias colaterales de abrirse a la circulación y suplir el aporte sanguíneo de la arteria obstruida. La mortalidad ante esa primera manifestación de cardiopatía coronaria es muy alta.

Diversos factores pueden precipitar un ataque de angina, entre los que destacan: ejercicio, estrés, frío, calor, comidas abundantes, trastornos emocionales como el miedo y la ansiedad, pueden originar la liberación de catecolaminas endógenas, que dan como resultado la elevación del gasto cardiaco, la presión arterial y la demanda de oxígeno por el miocardio, generando su círculo vicioso, ya que la isquemia miocárdica causara mayor liberación de catecolaminas y mayor demanda de oxígeno.⁶



Fig. 5⁵

Existen diferentes tipos de angina de pecho:

- Angina de pecho estable
- Angina inestable
- Angina variante de Prinzmetal

3.1 Angina de pecho estable

Como se mencionó antes, es una molestia que se percibe en el pecho y en zonas adyacentes causada por isquemia del miocardio inducida por el esfuerzo, pero sin necrosis del miocardio. Entre otros adjetivos que se aplican a la sensación de estrangulamiento están: "prensante", "aplastante", "asfixiante", "magullante", "compresiva" y "estrujante", en otros enfermos, la molestia es de calidad menos precisas y se describe como una sensación desagradable de entumecimiento.



En cuanto a su ubicación, la molestia suele ser retrosternal, aunque es frecuente la irradiación que suele proceder por la superficie cubital del brazo izquierdo hasta la puntas del cuarto y quinto dedos, puede afectar también el brazo derecho y las caras externas de ambos brazos.

Es raro el malestar anginoso por arriba de la mandíbula o por debajo del epigastrio, son frecuentes los "equivalentes" anginosos como disnea, fatiga, y eructos, en particular en ancianos.

Si se toma en cuenta índole del dolor, la sudoración, los factores desencadenantes y los síntomas asociados, suele ser posible llegar a un diagnóstico correcto.

El acceso característico de la angina de pecho suele comenzar gradualmente y alcanza su intensidad máxima en un lapso de minutos antes de desaparecer.

No es habitual que la angina alcance intensidad máxima en cuestión de segundos y es característico que el que la sufre quiera descansar, sentarse o dejar de caminar durante los accesos.

La angina de pecho característica se alivia en cuestión de minutos con el reposo o con la administración de nitroglicerina, la respuesta a este fármaco suele ser un recurso de diagnóstico útil. Un retraso de más de 5-10 minutos en la obtención de alivio sugiere que los síntomas no son efecto de isquemia o bien que se debe a una isquemia grave.

En general, el malestar anginoso no persiste mas de 30 minutos a menos que el paciente sufra infarto miocárdico o una arritmia.⁷

Castellanos señala que un cuadro de angina tiene la particularidad de durar segundos o minutos (menos de 20) y curar con el reposo y todo ataque anginoso mayor de 20 minutos debe considerarse como infarto del miocardio.⁶

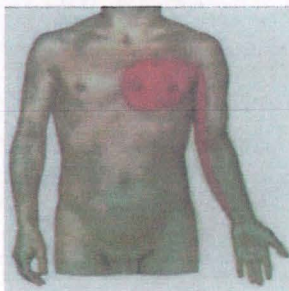


Fig. 6 Distribución característica del dolor de angina de pecho ⁵

Tratamiento médico

Existen 5 aspectos del tratamiento completo de la angina estable crónica:

1) Identificación y tratamiento de enfermedades asociadas que pueden desencadenar o empeorar la angina. Anemia, aumento notable de peso, tirotoxicosis-oculta, infecciones y taquicardia, fármacos como anfetaminas y drogas como cocaína

2) Reducción de los factores de riesgo coronario. Hipertensión, que incrementa las demandas miocárdicas de oxígeno e intensifica la isquemia en pacientes con enfermedad vascular coronaria obstructiva preexistentes. Tabaquismo, se trata de uno de los factores de riesgo más poderosos para el desarrollo de arteropatía coronaria en todos los grupos de edad y los trastornos cardíacos suceden a una edad más temprana en fumadores, además puede agravar la angina de pecho por que puede aumentar las demandas miocárdicas de oxígeno y reducir el flujo sanguíneo coronario; también parece reducir la eficacia de los fármacos antianginosos, su



supresión mejora la tolerancia al ejercicio y reduce la angina de pecho en pacientes que reciben antagonistas del calcio o beta bloqueadores.

Se deben realizar esfuerzos necesarios para evitar estímulos agravantes como inhalación de esmog y monóxido de carbono. Tratamiento de la dislipidemia, disminución del colesterol por medio de la dieta y fármacos que reduzca la incidencia de cardiopatía coronaria. Tratamiento reconstitutivo de estrógenos, sexo masculino y el estado posmenopáusico son factores de riesgo para el desarrollo y avance de esta anomalía. Antioxidantes, estudios implican que la ingesta alimentaria abundante de antioxidantes presentes de manera natural en vegetales, frutas, te vino tinto y vitamina E guarda relación con la declinación de trastornos por cardiopatía coronaria además de ejercicio regular y supervisado.

3) Métodos generales y no farmacológicos. Orientación y cambios en el modo de vida por lo que el paciente debe evitar fatiga excesiva y agotamiento.

4) Tratamiento farmacológico. Se utilizan dos tipos de fármacos, los de acción corta (Nitratos) y los de larga duración.

Nitratos. Son los fármacos de uso más frecuente para el tratamiento de este trastorno, relajan el músculo liso vascular, son evidentes sus efectos en arterias sistémicas y venas de individuos normales y en pacientes con cardiopatía isquémica, aunque parecen ser predominantes en la circulación venosa ejemplo nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, nitrato de amilo o tetranitrato de pentaeritrilo.

La nitroglicerina de administración sublingual sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de prevención de accesos agudos de angina, dado que la administración sublingual evita el metabolismo hepático de



primer paso, aparece pronto en la circulación en una concentración eficaz aunque transitoria, su vida media es breve.

Aun que se cuenta con estos fármacos de acción rápida, el objetivo principal de la terapia farmacológica es evitar que se presente un ataque anginoso, para ello se utilizan fármacos que actúan produciendo vasodilatación coronaria constante y reducen las demandas de oxígeno del miocardio.

Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta. A menudo son los primeros fármacos de elección, además de sus propiedades antisquémicas, son antihipertensivos y antiarrítmicos eficaces. Ésta combinación de acciones los hace muy útiles para el tratamiento de la angina estable crónica, en varios estudios se demostró que en dosis que por lo general son bien tolerados, reducen la frecuencia de episodios anginosos y elevan el umbral para la angina cuando se administran solos como cuando se agregan a otros fármacos antianginosos.

Antagonistas del calcio. Son un grupo de compuestos que inhiben el desplazamiento del ion calcio a través de los canales lentos en las membranas del músculo cardíaco y músculo liso por bloqueo no competitivo del canal del calcio de tipo L sensible al voltaje.

La eficacia de los antagonistas del Ca^{++} en pacientes con angina de pecho se relaciona con la reducción de la demanda miocárdica de oxígeno, junto con incremento en el aporte de oxígeno que induce, esto último es particularmente importante en pacientes en quienes puede haber un componente vasoespástico o vasoconstrictor relevante.

Los antagonistas del Ca^{++} pueden ser eficaces por sí mismos en combinación con bloqueadores de receptores beta y nitratos en pacientes con angina estable crónica.

La aspirina ha demostrado una alta efectividad en la reducción de ataques coronarios fatales y de infartos del miocardio no mortales.



5) Revascularización por medio de angioplastía trasluminal percutánea que consiste en introducir un catéter con globo al sitio de la obstrucción para inflarlo y dilatar la estenosis.

Cirugía de injerto coronario, los injertos para la desviación o puente coronario (by pass) en los que se emplean segmentos de venas o arterias para reemplazar los vasos dañados por placas ateromatosas.

3.2 ANGINA DE PECHO INESTABLE

Es un trastorno potencialmente peligroso. La angina inestable llamada también angina preinfarto, o insuficiencia coronaria aguda.

Es de naturaleza atemorizante e incapacitante y puede ser anuncio de infarto miocárdico agudo, ya que están estrechamente interrelacionados.

La definición actual de angina de pecho inestable depende de la presencia de una o más de las tres características siguientes:

- **Angina creciente** (más grave, mayor o mas frecuente) añadida a un patrón preexistente de angina de pecho relativamente estable relacionada con el ejercicio
- **Angina de pecho de inicio reciente** (por lo general dentro del mes previo) que es producida por ejercicio mínimo
- **Angina de pecho en reposo**, así como con ejercicio mínimo

La mayoría de los enfermos con angina inestable tienen arteriopatía coronaria crónica obstructiva grave y los episodios de isquemia miocárdica pueden ser desencadenados por incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno, reducción del aporte o ambas situaciones.



Las pruebas indican que el desarrollo de angina inestable puede ir precedido de un notable incremento reciente en la extensión y gravedad de la arteriopatía coronaria. Otros mecanismos importantes que contribuyen a la reducción del aporte de oxígeno y con ello al desencadenamiento de episodios isquémicos en pacientes con este trastorno comprenden agregación plaquetaria , trombosis y vasoconstricción coronaria.

La molestia retrosternal en la agina inestable es semejante en calidad a la de la angina clásica inducida por esfuerzo , aunque a menudo es mas intensa y suele describirse como dolor que persiste hasta por 30 minutos y en ocasiones despierta al paciente. Comprende una reducción brusca y persistente del umbral de actividad física , un incremento en la frecuencia, gravedad y duración de ésta, así como el inicio de manifestaciones asociadas nuevas como diaforesis, náusea, vómito, palpitaciones o disnea. El régimen habitual de reposo y de administración sublingual de nitroglicerina que controla la angina estable crónica proporciona a menudo sólo alivio temporal o incompleto en la angina inestable.

Tratamiento médico

El paciente debe ponerse de inmediato en reposo en cama, brindándole un ambiente tranquilo, facilitar su descanso físico y emocional. El colocarlo en la cama en posición tredenburg invertida (con los pies hacia abajo) es una medida sencilla útil así como inhalación de oxígeno al 100% durante los periodos del dolor.

Nitratos. Son el elemento fundamental del tratamiento además de que a menudo alivian y previenen las recurrencias del dolor isquémico.

Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta. Se deben administrar a todos los enfermos sin contraindicaciones para estos fármacos.



Antagonistas del Ca⁺⁺. Son tan eficaces como los bloqueadores beta para el alivio de los síntomas, estudios sugieren que no previenen el desarrollo de infarto miocárdico agudo ni reducen la mortalidad, aun que la Nifedipina en combinación con nitratos bloqueadores beta es útil para el alivio de la angina.

Otros fármacos. Aspirina, ticlopidina y heparina son útiles en el tratamiento de este tipo de angina.

Revascularización por medios quirúrgicos.^{6,7}

3.3 ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

Es el ataque anginoso **menos común**. En 1959 Prinzmetal y colaboradores describieron un síndrome de dolor cardíaco secundario a isquemia miocárdica que sucede casi exclusivamente en reposo, suele no ser desencadenado por esfuerzo físico ni por estrés emocional. Este síndrome llamado ahora angina variante o de Prinzmetal, puede asociarse con infarto miocárdico agudo y arritmias cardíacas graves, incluso taquicardia y fibrilación ventricular así como con muerte súbita.

La angina de pecho variante se debe a **espasmo de las coronarias**, este último causa reducción transitoria brusca y notable del diámetro de una coronaria epicárdica, lo que da por resultado isquemia del miocardio. Esto sucede en ausencia de cualquier incremento previo a la demanda miocárdica de oxígeno.

La reducción del diámetro por lo general puede revertirse con nitroglicerina, en ocasiones en dosis grandes, y puede suceder en arterias coronarias normales o enfermas. Se sugirió que en este grupo de pacientes la anomalía básica puede ser la hipercontractilidad de la pared arterial relacionada con el



propio proceso aterosclerótico, otros mecanismos sugeridos son la lesión endotelial y la hipercontractilidad del músculo liso vascular.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con angina variante tienden a ser más jóvenes que aquellos con angina estable crónica o con angina inestable y pueden no presentar los factores de riesgo coronario clásicos excepto que a menudo son grandes fumadores. El malestar anginoso suele ser muy intenso, referido por lo general como “dolor” que puede acompañarse de síncope, ocasionado probablemente por arritmias. Los ataques tienden a agruparse entre la media noche y las ocho de la mañana.

A diferencia de lo que ocurre en enfermos con angina inestable, el dolor en reposo de pacientes con angina variante suele no progresar a partir de un periodo de angina estable crónica, aunque la capacidad para el ejercicio suele estar bien preservada en pacientes con este tipo de angina, algunos enfermos experimentan dolor característico no sólo durante reposo sino también durante el ejercicio o después.

Tratamiento médico

Existen varias diferencias importantes en el tratamiento de la angina variante de Prinzmetal y la angina clásica (estable e inestable):

Los pacientes con angina variante y angina clásica suelen responder bien a los **Nitratos**, sin embargo los mecanismos de acción de los fármacos pueden diferir en los dos tipos de angina, como ya se ha mencionado, una acción importante de los nitratos es reducir las necesidades miocárdicas de oxígeno y en segundo lugar es causar vasodilatación coronaria, en la angina de Prinzmetal, los nitratos suprimen o previenen la isquemia miocárdica



exclusivamente al ejercer un efecto vasodilatador directo sobre las coronarias espásticas.

En pacientes con angina clásica (estable e inestable el bloqueo del receptor adrenérgico beta puede resultar útil pero la angina Prinzmetal es variable a estos fármacos.

A diferencia de la eficacia variable de los bloqueadores betas, los **antagonistas del Ca⁺⁺** son muy eficaces para prevenir el espasmo de coronarias en la angina variante y por lo general se deben prescribir en las dosis máximas toleradas. Estos fármacos, junto con los nitratos de acción breve y larga acción, **son elementos fundamentales de la terapéutica**, dado que los antagonistas del Ca⁺⁺ actúan a través de un mecanismo diferente que los nitratos, las acciones vasodilatadoras de estas dos clase pueden ser aditivos.

La **angioplastia coronaria** y en ocasiones la **cirugía de injerto** pueden resultar útiles en pacientes con pequeñas lesiones obstructivas fijas. Los antagonistas de Ca⁺⁺ deben continuarse por lo menos seis meses después de la revascularización satisfactoria.⁷

3.4 Manejo odontológico del paciente con angina de pecho

La cardiopatía coronaria puede representar una respuesta ante la agresión de la pared vascular por causas mecánicas, bioquímicas, inmunológicas, virales o bacteriales incluyendo infección por *clamydia* o posiblemente por periodontitis generalizada.⁸

En la primera visita al consultorio dental, debe identificarse al paciente con angina de pecho, valorar el diagnóstico médico exacto, así como el tipo y número de medicamentos que recibe diariamente, de manera profiláctica para situaciones de emergencia. Preguntar sobre la frecuencia del ataque



anginoso, la fecha del último evento doloroso, cambios en la frecuencia de los ataques, la forma de cómo se obtiene el alivio, si el dolor se ha presentado en reposo o en el sueño, son algunas de las preguntas cuyas respuestas pueden ayudar a determinar la categoría en la que el paciente puede ser clasificado para así valorar su capacidad de resistencia ante el estrés.⁶

Angina Estable

Los pacientes con angina estable sin antecedentes de infarto tienen mucho menos riesgo de sufrir complicaciones en la consulta del odontólogo que los pacientes con angina inestable o antecedentes de infarto de miocardio reciente.

Es posible que los pacientes con angina estable reciban tratamiento dental, con citas cortas y un mínimo de estrés. Tradicionalmente han sido recomendadas citas por la mañana, sin embargo, evidencias recientes indican que los niveles más altos de epinefrina endógena ocurren durante horas tempranas y la mayoría de los infartos suceden entre las 8 y las 11 a.m., por consecuencia, se recomiendan citas en las primeras horas de la tarde.

Puede ser útil prescribir la noche anterior y el día de la consulta, tranquilizantes menores como diazepam 2 o 5 mg por vía bucal.^{6, 8, 9}

Para situaciones de trabajo extenuante o de mucha tensión como son el llevar a cabo procedimientos quirúrgicos o tallados protésicos puede emplearse como profiláctico un vasodilatador coronario de acción corta antes de iniciar el procedimiento operatorio. Además es necesaria anestesia local profunda para prevenir la liberación en grandes cantidades de epinefrina



endógena en respuesta al dolor. Los pacientes con angina estable pueden recibir anestésicos locales con vasoconstrictores adrenérgicos sin rebasar la dosis recomendada por la American Heart Association (de 0.2 mg de epinefrina y 1.0 de levonordefrina).

A pesar del amplio margen de seguridad en empleo de estos fármacos, el clínico debe ser cauto procurando no utilizar mas de 0.4 a 0.54 mg de epinefrina por consulta, equivalente a tres cartuchos. No es recomendable emplear concentraciones mayores a 1:100,000 o de levonordefrina superiores a 1:20,000. Anestésicos sin vasoconstrictor no están indicados y a que la duración y profundidad anestésica serán menores y se incrementa el riesgo de toxicidad, por la rápida liberación del anestésico local.

Si un episodio de angina ocurre durante el tratamiento, el procedimiento debe ser suspendido y el paciente colocado en una posición semi-supina, se ha de administrar oxígeno al 100% y colocar sublingualmente 0.32 o 0.4 mg de nitroglicerina se debe repetir la dosis si es que la molestia no calma, los signos vitales monitoreados y tomar medidas de emergencia si es necesario. Si el dolor persiste después de 3 dosis de nitroglicerina dadas cada 5 minutos al cabo de 15 a 20 minutos o se asocia a diaforesis, náusea, vómito, síncope, hipertensión, esto sugiere un infarto al miocardio.

Mientras se toman las medidas para su hospitalización los signos vitales deben ser monitoreados, el paciente debe continuar con oxígeno y masticar 160 a 325 mg de aspirina. Si el paciente está inestable, llamar a la unidad de urgencias y se debe estar preparados para Reanimación Cardio-Pulmonar.^{6,8.}

9



Angina Inestable y Variante

Los individuos que sufren de angina inestable o variante solo deben ser tratados odontológicamente bajo situaciones de emergencia, en un medio hospitalario y habiendo consultado con el médico tratante, pues mientras no se establezca el problema coronario, están en riesgo de infarto del miocardio. En casos de verdadera emergencia deberá proveerse el tratamiento bajo las siguientes condiciones:

- A) **Terapia antianginosa** con premedicación e nitroglicerina
- B) **Terapia antiestrés:** sedación y la administración de oxígeno
- C) **Observación del paciente** bajo un entorno hospitalario

Los pacientes con angina de pecho inestable o variante tienen contraindicado el empleo de anestésicos locales con vasoconstrictor adrenérgico, por lo que debe seleccionarse un anestésico con otro tipo de vasoconstrictor, como la felipresina, que es vasoconstrictor usado con la prilocaína.

Antes de realizar maniobras quirúrgicas solicitar tiempo de sangrado y cuenta de plaquetas en pacientes bajo tratamiento con aspirina.⁶



CAPITULO 4

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

4.1 PRESIÓN ARTERIAL

El trabajo celular es constante, por lo que es crucial el mantenimiento de una **perfusión tisular** adecuada con aporte continuo de oxígeno y nutrientes, sumado a la necesidad de una recolección eficiente de los desechos metabólicos.

La **presión arterial** es la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de un vaso en forma perpendicular y que determina una distensión de la pared del vaso o **tensión**, la tensión la soporta el vaso, se halla en sentido tangencial en su pared y es en parte consecuencia de la presión. Esto explica por qué vasos pequeños sometidos a elevadas presiones no se rompen (por que no sufre tensión elevada su pared) y en cambio termina por romperse el aneurisma (una dilatación anormal y permanente de un vaso), que sufre la misma presión que el resto, pero a una tensión mucho mayor.

El músculo liso vascular que poseen los vasos sanguíneos permite la reducción del diámetro del vaso por medio de su contracción así como su relajación produce vasodilatación, además mantiene un estado de semicontracción llamado **tono vascular**, resultado de un equilibrio de estímulos relajantes y constrictores que actúan en forma simultánea y en proporciones diferentes según distintas situaciones.

Flujo, presión y resistencia

El **flujo** es la cantidad de sangre que paso por un punto en un determinado tiempo, y se expresa en general en mL o litros por minuto. Está determinado



por dos factores, la diferencia de **presión** entre los extremos del vaso, que es la fuerza que impulsa la sangre y la **resistencia** que le imprime el vaso. La resistencia al flujo está determinada por varios factores de los cuales el más importante es el diámetro del vaso, otros factores de menor importancia son la viscosidad de la sangre y la longitud del vaso.

El determinante principal de la resistencia al flujo es el diámetro del vaso, con un sitio principal de resistencia a nivel arteriolar.

Diferencia de presión

La diferencia de presión está determinada por el trabajo ventricular. Como el corazón bombea sangre hacia la aorta, la presión en ella se mantiene elevada, con una media de 100 mm Hg. La función de bomba del corazón es cíclica (sístole y diástole), por lo tanto, las presiones oscilan entre un valor en sístole (PAS) de alrededor de **120 mm Hg** y uno en diástole (PAD) de **80 mm Hg** en un adulto normal.

La presión arterial es un parámetro que puede brindarnos información del funcionamiento del sistema cardiovascular, pero debemos saber que tiene sus limitaciones, más aun como determinación aislada. Cuando la presión arterial es demasiado baja o demasiado alta indica alguna anormalidad del sistema cardiovascular, pero valores de presión arterial dentro de rangos de normalidad no descartan problemas.

A medida que la sangre recorre el sistema circulatorio la presión sanguínea cae en forma progresiva hasta cero, cuando la sangre llega a la aurícula derecha.

Pulso arterial

El incremento rápido de la presión sanguínea que se produce cuando el ventrículo bombea sangre hacia la aorta puede sentirse al palpar una arteria



y es el llamado pulso arterial. El pulso arterial es la expresión palpatoria del volumen sistólico y depende además de la velocidad de expulsión del latido, de la distesibilidad del sistema arterial.

Regulación de la presión arterial normal

La magnitud de la tensión arterial depende de dos variables hemodinámicas fundamentales:

- **El gasto cardíaco**
- **Las resistencias periféricas totales**

El **gasto cardíaco** depende del volumen sanguíneo expulsado, que está muy supeditado al sodio corporal, por eso la homeostasis del sodio es esencial para la regulación de la tensión arterial; además de la frecuencia y la fuerza de contracción del ventrículo izquierdo.

La **resistencia vascular** periférica que es la fuerza que oponen los vasos sanguíneos a la circulación, dependen principalmente de las arteriolas, estando determinadas por el tamaño de su luz que, a su vez, varían con el espesor de la pared arteriolar y con los estímulos nerviosos y hormonales capaces de contraer o dilatar estos vasos.

El tono vascular normal depende de la competencia establecida entre las influencias vasoconstrictoras (angiotensina II, catecolaminas, tromboxano, leucotrienos, y endotelina) y las influencias vasodilatadoras (cininas, prostaglandinas y óxido nítrico). Algunos productos metabólicos (ácido láctico, hidrogeniones y adenosina) y la hipoxia también pueden actuar como vasodilatadores locales. Los vasos de resistencia gozan asimismo de una función de autorregulación, un proceso merced al cual el aumento de la



sangre que pasa por esos vasos provoca vasoconstricción, siendo un mecanismo de adaptación que protege contra el exceso de perfusión tisular. Los riñones desempeñan un papel importante en la regulación de la presión arterial, y hay bastantes pruebas de que la insuficiencia renal es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión esencial y de la hipertensión secundaria.

El riñón influye en las resistencias periféricas y en la homeostasis del sodio, y el sistema renina-angiotensina parece ser esencial en esas influencias. Interviene en la formación de angiotensina II que modifica la tensión arterial aumentando las resistencias periféricas y el volumen sanguíneo. Produce varias sustancias vasodepresoras o antihipertensivas que, supuestamente contrarrestan los efectos vasopresores de la angiotensina. Cuando el volumen de sangre disminuye, la tasa de filtrado glomerular desciende, y esto a su vez produce mayor reabsorción de sodio por los túbulos proximales, que intentan conservar el sodio y recuperar el volumen de sangre.

Los factores natriuréticos independientes de la tasa del filtrado glomerular como un péptido que secretan las aurículas al aumentar el volumen sanguíneo, inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos distales y producen vasodilatación.

Estos mecanismos renales sufren alteraciones que explican la patogenia de la hipertensión secundaria que aparece en diversas nefropatías, pero también desempeñan un papel importante en la hipertensión esencial. ⁴



4.2 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial sistémica (HTAS) en México forma parte de un grupo de Enfermedades Crónicas Esenciales (ECEA) como aterosclerosis, cardiopatía hipertensiva, aterosclerosis o isquémica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, entre otras.

Datos epidemiológicos nacionales recientemente publicados enfatizan y dan cifras preocupantes de la prevalencia de éstas enfermedades. Una grave consecuencia de este aumento en la prevalencia de ECEA, es el incremento exponencial en la tasa de sus complicaciones, ocupando ya, en la república mexicana, la primera causa de morbilidad y mortalidad del adulto entre 20 y 69 años. Siendo además las principales generadoras de incapacidad e invalidez, afectando tanto al grupo poblacional económicamente activo como al grupo de la tercera edad. El costo de su atención es multimillonario, y en general al tratarse de padecimientos no curables, sino únicamente controlables, requerirán generalmente atención médica y tratamiento farmacológico de por vida.

Así, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte en la población adulta de nuestro país, se hace imperativo intensificar la participación de todos los organismos involucrados en el sector salud.

La hipertensión arterial es la ECEA de mayor prevalencia mundial. En México en el año 2000 la prevalencia informada de ésta, entre los 20 y 69 años fue del 30.05%, es decir, más de 15 millones de mexicanos, en dicho grupo de edad. Lamentablemente el 61% de los hipertensos detectados en la encuesta nacional 2000, desconocieron ser portadores del mal, situación que es de extrema importancia ya que, en general, en México el paciente acude al médico cuando ya han transcurrido varios años desde el inicio de su



hipertensión y, probablemente, ya habrá en su mayoría algún grado de daño a órganos blanco. Además, de los que fueron detectados como conocedores de su enfermedad, sólo la mitad estaba bajo tratamiento farmacológico antihipertensivo. De manera que, en forma rigurosa, se estima que solamente – 10% de la población hipertensa en México está realmente en control óptimo, lo anterior podría contribuir a explicar el porque nuestra tasa de urgencias hipertensivas y eventos vasculares cerebrales, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, entre otros, va en aumento y no en reducción como en otros países.

La prevalencia de HTAS guarda estrecha relación con la edad, medio ambiente-estilo de vida, género y factores co-mórbidos, tales como diabetes, obesidad, dislipidemias, tabaquismo y predisposición genética.

Además, no sólo es la gravedad de la HTAS, sino su interacción con estos factores, lo que determina la magnitud y velocidad de progresión de daño a órgano blanco.¹¹

4.2.1 Definición

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el límite para definir a un paciente como hipertenso, es igual o mayor a **140 mm Hg** para la presión **sistólica**, y/o una elevación igual o superior a **90 mm Hg** para la diastólica.^{6, 11, 13}

4.2.2 Clasificación de la Hipertensión arterial

Dependiendo de su etiología, la HTA puede clasificarse en:



- **Primaria** (mas del 90% de los casos)
- **Secundaria**

En la **hipertensión primaria**, idiopática o esencial no existe causa obvia identificable, pero tal vez es originada por factores genéticos traducidos en defectos en la excreción renal de sodio, o trastornos en el transporte de calcio o sodio los músculos de los vasos sanguíneos; sin embargo, también la influencia ambiental, la hormonal y la psicógena van a desempeñar funciones muy importantes en su patogenia.

Las causas que originan la **hipertensión secundaria** son diversas, entre las más importantes están los trastornos renales que originan la secreción de renina, retención de sodio y agua, con menos frecuencia se debe a razones endocrinas como el hiperaldosteronismo, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, empleo de corticosteroides o anticonceptivos bucales.

Una segunda clasificación permite distinguir entre **hipertensión benigna**, que suele cursar con buen pronóstico cuando el paciente recibe tratamiento e **hipertensión maligna** que es mortal a corto plazo (menos de 2 años), ya que el paciente alcanza cifras superiores a 120 mm Hg en la tensión diastólica.⁶

Clasificación por niveles de presión arterial:

Nivel óptimo. En general se acepta que presiones < 120/80 mm Hg, representan las cifras con menor riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, de ahí que reciba el término de óptimo.

Normal. Se cataloga como presión normal-normal cuando la sistólica oscila entre 120 y 129 y/o diastólica oscila entre 80 y 84.



Normal alta. Esta categoría la integran los individuos que tienen valores de presión sistólica entre 130 y 139 mm Hg, y/o diastólica de 85 a 89 mm Hg. Este grupo merece especial importancia, ya que si se asocia a diabetes con proteinuria o daño renal incipiente, el paciente debe ser considerado como equivalente a hipertenso estadio I y requiere de tratamiento farmacológico.

Clasificación por estadios:

La clasificación por estadios se basa en las cifras de presión arterial en mm Hg registrados tanto en la diastólica como en la sistólica. Si un paciente hipertenso cae en una categoría con la sistólica y en otra con la diastólica, se debe clasificar con el valor más alto de las dos.

HTA estadio I. Cuando la presión sistólica está entre 140 y 159 mm Hg y/o la presión diastólica está entre 90 y 99 mm Hg.

HTA estadio II. Cuando la presión sistólica es mayor de 160 mm Hg y/o la diastólica mayor de 100 mm Hg.

Elevación extrema de la presión arterial. Este grupo merece especial atención por parte del médico y sobre todo del especialista, ya que es poco frecuente que un paciente hipertenso tenga cifras sistólica mayor o igual a 180 y/o diastólica mayor de 110 mm Hg.^{11, 12}



4.2.3 Etiología y Patogenia

La HTA es una enfermedad multifactorial, en la que la **herencia** y el **medio ambiente** van a influir en su desarrollo. Entre más genes se hereden, mayores posibilidades de sufrir HTA.

El ambiente ejerce su influencia a través de la dieta, el estrés, la obesidad, el consumo de tabaco, la vida sedentaria y el consumo elevado de sal.

Los mecanismos que se proponen para la patogenia de la HTA primaria o esencial son diversos, destacan el que sugiere la predisposición genética para una excreción defectuosa de sodio, lo que provoca un incremento en el gasto cardíaco e induce una vasoconstricción refleja; este mecanismo de autorregulación, inicialmente es protector para los tejidos, pero al persistir se traduce en un aumento crónico de la resistencia periférica produciéndose hipertensión.

Otra teoría marca la participación destacada que tienen la liberación de sustancias vasoconstrictoras, factores neurogénicos o de conducción iónica, y la sensibilidad genéticamente predispuesta del músculo para permitir el transporte de sodio y calcio, lo cual repercute en la contracción sostenida de la musculatura vascular lisa y genera hipertensión.

4.2.4 Cuadro Clínico

La HTA es una enfermedad universal que se presenta generalmente en personas mayores de 40 años, en varones y en mujeres, aunque se sugiere que las complicaciones tienden a presentarse más en los varones y en personas de raza negra.



La prevalencia aumenta con la edad y sus efectos sobre los tejidos se darán al paso de los años, siendo más graves si la enfermedad se presenta a edad temprana.

En su inicio, esta enfermedad no suele presentar síntomas, siendo posible diagnosticarla solamente por lectura de la presión arterial. Si no se lo identifica y diagnostica, la hipertensión puede persistir e incrementarse un intensidad y desembocar al final en la enfermedad arterial coronaria, angina, infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente vascular cerebral o insuficiencia renal.^{8, 12, 13} Tardíamente se presentan cefalea, mareos, náuseas, vómito, acúfenos, fosfenos o disnea. De acuerdo con su patogenia, las complicaciones orgánicas son más frecuentemente observadas en corazón y riñones, generando insuficiencia cardiaca congestiva (hipertrofia del ventrículo izquierdo), angina de pecho e insuficiencia renal. En otros órganos puede producir de igual manera hemorragias retinianas y trastornos cerebrales.

La HTA no controlada es causante de muerte por infarto del miocardio, hemorragia cerebral e insuficiencia renal, en especial cuando se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular como sexo masculino, o femenino después de la menopausia, tabaquismo, dislipidemias, diabetes mellitus y antecedentes familiares de HTA.

4.2.5 Manejo médico, tratamiento farmacológico

El objetivo primario en el tratamiento de la HTA es la reducción de la presión arterial hacia niveles considerados como normales y su mantenimiento permanente en ellos.¹¹ Las decisiones terapéuticas se basan en la presencia o ausencia de factores de riesgo y el nivel de hipertensión. El



cambio de estilo de vida y/o farmacoterapia, son recomendados para individuos con una presión alta normal si es que son afectados con enfermedades en órganos blanco, otros desordenes cardiovasculares o diabetes mellitus.⁸

Una terapéutica farmacológica óptima por parte del médico, consiste en la elección de los fármacos que potencialmente ofrezcan el mayor beneficio al paciente, en armonía con la estratificación de su padecimiento. El arsenal de los medicamentos antihipertensivos es muy variado en sus mecanismos de acción y en sus indicaciones.

La participación del ión calcio (Ca^{++}) en la vía final de una parte de los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial, ha colocado a los **bloqueadores de los canales de tipo L para el Ca^{++} (calcioantagonistas)**, en un lugar de importancia para el tratamiento de la hipertensión arterial. Los calcionatagonistas han demostrado un elevado grado de eficacia en la hipertensión del anciano, en la hipertensión sistólica aislada, en la asociación de hipertensión con angina de pecho, con enfermedad vascular periférica, con aterosclerosis carotídea y en presencia de embarazo.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina, otro grupo de medicamentos, ocupan un lugar muy especial en el tratamiento de la hipertensión arterial asociada al síndrome metabólico y a la prevención y contención en el avance del daño a órganos blanco, evidenciados por hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y nefropatía diabética.

El bloqueo de los receptores adrenérgicos tipo beta, es de utilidad primaria en los estados hipertensivos asociados a una intensa influencia



adrenérgica, como en la hipertensión asociada a angina de pecho o asociada al tratamiento post-infarto del miocardio.

Los **diuréticos**, con sus tres subgrupos más comunes (tiazídicos, de asa y antialdosterónicos), en calidad de antihipertensivos, poseen indicaciones particulares. Los diuréticos, también cuentan con una especial cualidad sinérgica que favorece a la mayoría de los medicamentos antihipertensivos.¹¹

4.2.6 Manejo odontológico de pacientes con hipertensión

Un alarmante número de individuos con hipertensión no cumplen con la terapia médica recomendada, mientras que muchos hipertensos quedan sin diagnosticar. Por estas razones, el consultorio dental puede desempeñar un papel vital en la detección de la hipertensión.

La primera consulta odontológica debe incluir dos registros de la presión sanguínea, separados por al menos 10 minutos, cuyo promedio se emplea como medición basal. Antes de que el odontólogo derive a la persona al médico por tener presión sanguínea elevada, deben tomarse mediciones en cuando menos dos visitas, a menos que los resultados sean extremadamente altos (Ej., presión sistólica mayor de 180 mm Hg o presión diastólica mayor a 100 mm Hg). La elevación aislada de cualquiera de las dos presiones son de importancia para el manejo del paciente y para la prevención de resultados no deseados. Pacientes con lecturas de presión sanguínea dentro del rango normal, pero que, están tomando fármacos antihipertensivos deben ser monitoreados cuidadosamente.^{8, 13}

Castellanos sugiere que todos los pacientes no diagnosticados como hipertensos, que cursen con cifras mayores de 140/90 mm Hg deben ser



remitidos al médico para su confirmación, diagnóstico y tratamiento. También deberán ser remitidos quienes muestren signos de repercusión orgánica, como disnea, dificultad para subir escaleras, o bien manifieste la necesidad de dormir con más de dos almohadas, ya que todos pueden ser indicios de insuficiencia cardíaca secundaria a HTA. El edema de miembros inferiores o facial matutino, puede ser indicador de insuficiencia renal crónica derivada también de HTA.

Por lo general, el tratamiento odontológico para pacientes hipertensos es seguro, siempre y cuando el estrés se reduzca al mínimo, si un individuo está sometido a terapia antihipertensiva, puede estar indicada la consulta con el médico, a condición de que se tome en cuenta el estado médico actual, la prescripción de medicamentos, el plan de tratamiento periodontal y la atención del paciente.

No se deben practicar procedimientos periodontales hasta no recoger registros de la presión sanguínea y de antecedentes médicos, con objeto de identificar a aquellos sujetos con hipertensión significativa.

Clasificación de presión arterial del adulto y plan de tratamiento dental:

Normal (<130/<85 mm Hg). Sin cambios en el tratamiento dental.

Normal alta (130-139/85-89 mm Hg). Sin cambios en el tratamiento dental.

Hipertensión:

Estadio I (149-159 / 90-99 mm Hg). Informar los hallazgos al paciente, consulta o referencia habitual al médico, sin cambios en el tratamiento dental, estrés mínimo.



Estadio II (160-179 / 100-109 mm Hg). Informar al paciente, referencia habitual al médico, tratamiento dental selectivo como examen sistemático, restauraciones, terapia endodóntica y periodontal no quirúrgica, estrés mínimo.

Estadio III (≥ 180 / ≥ 110 mm Hg). Informar al paciente, consulta o derivación inmediata al médico, sólo tratamiento dental de urgencia para aliviar el dolor, la hemorragia o la infección, estrés al mínimo.

Ya que los niveles menores de presión sanguínea se registran por la tarde, serían preferibles las consultas odontológicas vespertinas, además de tener una atmósfera relajada y optimizar el tiempo de trabajo. De ser necesario prescribir ansiolíticos la noche anterior y la mañana de la cita.

No debe instituirse un tratamiento periodontal de rutina en un paciente hipertenso que no esté bajo control médico. Para personas con estadio 3 de hipertensión la terapéutica debe limitarse a los cuidados de urgencia mientras no se controle la hipertensión. Se prescriben analgésicos para el dolor, evitando prescribir esquemas terapéuticos prolongados, algunos AINES como indometacina, naproxeno, pueden interactuar con algunos fármacos antihipertensivos y antibióticos para la infección. Las infecciones agudas pueden requerir una incisión quirúrgica y drenaje, aunque el campo quirúrgico debe limitarse porque podría sobrevenir un sangrado excesivo en casos de presión sanguínea elevadas.^{6, 8, 13}

Según Castellanos, el empleo de anestésicos locales con vasoconstrictor adrenérgico o de otro tipo no está contraindicado en los pacientes con HTA en estadio 1 y 2, siempre y cuando se empleen a dosis terapéuticas y en las concentraciones adecuadas. Menciona que éstos fármacos dan la seguridad de lograr una anestesia local profunda, durante el tiempo requerido para realizar cualquier procedimiento dental sin dolor, lo que favorece la reducción



de la ansiedad y una disminución del dolor para evitar la secreción de adrenalina endógena liberada por el estrés y el dolor. El vasoconstrictor también reduce la toxicidad del anestésico local, por lo que siempre que sea necesario debe emplearse para mayor seguridad del paciente. La American Heart Association (AHA) y La American Dental Association (ADA) restringen la concentración máxima de epinefrina a 0.2mg y 1.0 de levonordepinefrina (vasoconstrictor adrenérgico empleado con mepivacaína) 0.2 mg de epinefrina es la cantidad que contienen 20 mL de anestésico a una dilución 1:100 000 lo que equivale a más de 11 cartuchos (1 cartucho = 1.8 mL), cantidad difícil de superar en procedimientos dentales rutinarios.

Sin embargo Carranza menciona que en el tratamiento de individuos hipertensos, el odontólogo no debe suministrar anestésicos locales que contengan una concentración de adrenalina mayor de 1:100 000 ni utilizar un vasoconstrictor para controlar una hemorragia local. La anestesia sin adrenalina puede emplearse para procedimientos cortos (menos de 30 minutos). Los beneficios de las pequeñas dosis de adrenalina usadas en odontología sobrepasan con mucho el potencial riesgo de compromiso hemodinámico. Hay que usar la menor dosis posible de adrenalina y resulta necesaria la aspiración antes de la inyección de un anestésico local.

La inyección intraligamentaria está contraindicada por que induce cambios hemodinámicos similares a los de la inyección intravascular, ni hacer uso de hilo retractor de tejidos que contenga epinefrina ya que no puede preverse cuanta cantidad del fármaco pudiera absorberse a través del surco gingival, del ligamento periodontal o hueso y sus efectos sobre gasto y frecuencia cardíacas.

El dentista debe estar consciente de los diversos efectos colaterales de los medicamentos antihipertensivos por lo que se deben evitar interacciones farmacológicas, no empleando anestésicos locales con vasoconstrictor



adrenérgico si el paciente recibe beta bloqueadores por mencionar un ejemplo. La hipotensión postural es muy frecuente y puede minimizarse mediante pequeños cambios de posición del sillón dental. Debe existir un estricto control de placa dentobacteriana.^{6, 8, 13}

4.3 Manifestaciones bucales de la Hipertensión Arterial

La HTA no suele dar manifestaciones bucales por sí misma, con excepción de **hemorragias petequiales** debidas al aumento súbito y severo de la presión arterial que no son patognomónicas de la enfermedad; sin embargo, pueden identificarse lesiones y condiciones secundarias al empleo de medicamentos antihipertensivos, que pudieran poner al médico y al cirujano dentista en problemas para establecer un diagnóstico.

Los **agrandamientos gingivales** son alteraciones frecuentes secundarias al empleo de los bloqueadores de los canales de calcio (Nifedipina). Se han reportado pacientes que desarrollaron eritema multiforme secundario al uso de éstos fármacos o a la furosemida.

La **hiposalivación** se acentúa en personas que toman más de un fármaco antihipertensivo, la falta de saliva, en algunos pacientes puede causar tendencia importante al desarrollo de caries y enfermedad periodontal.

Otras lesiones que pueden presentarse son las **reacciones liquenoides**, alteraciones de la mucosa oral que semejan líquen plano pero las cuales son debidas a antihipertensivos tales como tiacidas y metildopa.⁶



CAPITULO 5

ANTAGONISTA DE LOS CANALES DE CALCIO: NIFEDIPINA

5.1 Membrana celular y los canales iónicos

La membrana que rodea las células está hecha de una bicapa lipídica además de proteínas, es semipermeable, permitiendo que algunas sustancias la atraviesen y otras no.

Su permeabilidad también puede variar ya que contiene numerosas proteínas de transporte que pueden modificar, las cantidades de sustancias que cruzan la membrana.

Los lípidos principales son fosolipidos como fosfatidilcolina, y fosfatidiletanolamina, el grupo fosfato (cabeza) es polar hidrófila y las colas son relativamente insolubles no polares o hidrófobas. Los extremos hidrófilos están expuestos al ambiente acuoso que baña el exterior de las células y al citoplasma, también acuoso. Los extremos hidrófobos se encuentran en el interior de la membrana, donde el agua es escasa.

Las membranas celulares contienen varios glucoesfingolípidos, esfingomielina y colesterol.

Hay muchas proteínas diferentes incluidas en la membrana, varias atraviesan por completo la membrana (proteínas integrales) mientras que otras (proteínas periféricas) asoman en la cara interna o externa de la membrana.

3, 14

Llevan a cabo diversas funciones entre las cuales están:

- Proteínas estructurales



- Bombas (transportan de manera activa iones a través de la membrana)
- Transportadoras a favor de gradientes electroquímicos por difusión facilitada
- Conductos iónicos
- Receptores a los que se unen neurotransmisores y hormonas
- Enzimas que catalizan reacciones sobre la superficie de la membrana
- Glucoproteínas para el procesamiento de anticuerpos

Distribución de iones a través de la membrana celular

Las proteínas de transporte son proteínas transmembranales que facilitan el movimiento selectivo de pocas o con frecuencia de sólo una sustancia a través de la membrana. La difusión de sustancias como los iones es muy lenta, sin embargo utilizan conductos iónicos y otras proteínas de transporte para atravesar las membranas celulares.

Algunas proteínas de transporte son simples conductos iónicos acuosos, algunos de éstos están continuamente abiertos, mientras que otros presentan compuertas que se abren y se cierran. Algunas de estas compuertas se controlan por variaciones en el potencial de membrana (compuertas de voltaje), mientras que otras se abren o se cierran cuando se unen a un ligando (compuertas de ligando), el ligando con frecuencia es externo, por ejemplo un neurotransmisor, o una hormona; sin embargo también puede ser interno; el Ca^{++} intracelular puede unirse de manera directa a los conductos y activarlos. Algunos conductos de calcio se abren también por estiramiento mecánico

La mayor parte de los conductos iónicos evolucionaron quizá por duplicación de genes y por divergencia a partir de una molécula ancestral, con seis segmentos que se extienden a través de la membrana. La diversidad amplia en las propiedades de los conductos iónicos permite



que el transporte de iones se adapte a las necesidades de los tejidos individuales.

Transporte activo secundario

En el corazón, la Na-K-ATPasa afecta de modo indirecto el transporte de Ca^{++} . Un antiportador de las membranas de los cardiomiocitos intercambia en condiciones normales el Ca^{++} intracelular por Na^{+} extracelular, la velocidad de dicho intercambio es proporcional al gradiente de concentración de éste último ion a través de la membrana celular. Si la operación de esta enzima es inhibida la concentración intracelular de Na^{+} aumenta, disminuye el gradiente por este ion a través de la membrana celular y la extrusión de Ca^{++} disminuye, el aumento resultante en la concentración intracelular de Ca^{++} facilita la contracción del músculo cardíaco (efecto inotrópico positivo).

Ca^{++} intracelular

La concentración de Ca^{++} libre en el citoplasma se mantiene alrededor de 100 nmol/L la concentración de Ca^{++} en el líquido intersticial es de alrededor de 12 000 veces más que la concentración citoplasmática, de manera que hay un gradiente de concentración hacia adentro, y también se orienta hacia adentro el gradiente eléctrico.

Cantidad importante de Ca^{++} está en el retículo endoplásmico u en otros organelos, por lo cual estos últimos proporcionan una reserva desde la cual el Ca^{++} puede movilizarse para aumentar la concentración libre de este ion en el citoplasma. El calcio iónico aumentado en el citoplasma se une a



proteínas captadoras de calcio y las activa, lo cual a su vez activa varias proteincinasas.

El Ca^{++} entra a las células a través de dos tipos de conductos: Los que tienen compuertas de voltaje y los que las tienen de ligando.

Los conductos para este ión con compuertas de voltaje, de las cuales hay por lo menos cuatro tipos, se activan por la despolarización, mientras que los conductos con compuertas de ligando lo hacen por la acción de muchos neurotransmisores y hormonas diferentes. Además parece haber conductos de Ca^{++} que se activan por estiramiento.

El calcio se bombea, asimismo, hacia fuera de las células intercambiándolo por 2 H^+ por la acción de una enzima y se transporta hacia fuera de la célula por un antiportador conducido por un gradiente de Na^+ que intercambia tres de éstos últimos iones por cada Ca^{++} .

Algunos segundos mensajeros actúan aumentando la concentración citoplasmática de calcio. El aumento se produce por la liberación de calcio desde almacenes intracelulares (principalmente retículo endoplásmico) o aumentando la entrada del ion a las células, o por ambos mecanismos.³

5.2 Propiedades químicas:

Existen nueve bloqueadores de los canales de Ca^{++} . Se han examinado cinco clases de compuestos:

- Dihidropiridinas (nifedipina)
- Fenilalquilaminas (verapamil)
- Benzotiazepina (diltiazem)



- Difenilpiperazinas
- Diarilaminopropilamina (bepridil)

La **Nifedipina**, es el fármaco prototipo estudiado más extensamente de la familia de las dihidropiridinas, utilizado como bloqueador de los canales de calcio. Otros derivados de éste grupo son: amlodipina, felodipina, nicardipina, nitrendipina, isradipina, por mencionar algunos.

Rougier, Coraboeuf y colaboradores presentaron pruebas definitivas de que la despolarización del tejido arterial está mediada por dos corrientes iónicas dirigidas hacia adentro. Cuando el potencial transmembrana de una célula cardiaca alcanza el umbral, hay flujo de entrada rápida del Na^+ . La segunda corriente de entrada depende en gran parte del movimiento del Ca^{++} hacia la célula a través del canal lento o canal del Ca^{++} . El flujo de Ca^{++} hacia adentro contribuye a la conservación de la fase de meseta del potencial de acción cardiaco. Compuestos como la nifedipina, bloquean el movimiento del Ca^{++} por el canal lento y, así, alteran la fase de meseta del potencial de acción cardiaco.

5.3 Propiedades farmacológicas

Efectos en el músculo liso

La mayoría de los tipos de músculo liso dependen de la entrada de calcio transmembrana para mantener su tono normal en reposo y las respuestas contráctiles. Estas células son relajadas por los bloqueadores de los canales de Ca^{++} . Al parecer, el músculo liso vascular es el más sensible pero puede demostrarse una relajación similar en el músculo liso bronquiolar



gastrointestinal y uterino. En el sistema vascular las arteriolas parecen ser más sensibles que las venas. La presión arterial puede reducirse, en especial con la nifedipina.

El descenso en la resistencia vascular periférica es un mecanismo por el cual estos agentes pueden beneficiar al paciente con angina de esfuerzo. Se ha demostrado reducción en el tono arterial coronario en los pacientes con angina variante.

Efectos cardiovasculares

La despolarización de las células del músculo liso vascular depende principalmente del flujo de entrada del Ca^{++} . La contracción de células de músculo liso vascular tal vez dependa de al menos tres mecanismos. En primer lugar, los canales del Ca^{++} sensibles al voltaje se abren en respuesta a la despolarización de la membrana, y el Ca^{++} extracelular se mueve por su gradiente electroquímico hacia la célula. Después del cierre de los canales del Ca^{++} , se requiere un periodo finito antes de que los canales puedan abrirse de nuevo en respuesta a un estímulo. En segundo lugar, las contracciones inducidas por un agonista que ocurren sin despolarización de la membrana dependen de la hidrólisis del fosfatidilinositol de la membrana, con la formación del inositol trifosfato, que actúa como segundo mensajero para liberar Ca^{++} intracelular desde el retículo sarcoplásmico. Esta liberación del Ca^{++} intracelular mediada por receptor puede desencadenar más flujo hacia adentro de Ca^{++} extracelular. En tercer lugar, los canales del Ca^{++} operados por receptor permiten la entrada de Ca^{++} extracelular en respuesta a la ocupación de un receptor.

Un incremento del Ca^{++} citosólico aumenta la unión del Ca^{++} a la proteína calmodulina. El complejo Ca^{++} -calmodulina activa a su vez a la miosina de



cadena ligera cinasa, con fosforilación resultante de la cadena ligera de la miosina. Esa fosforilación favorece la interacción entre actina y miosina y la contracción del músculo liso.

Los bloqueadores de los canales del Ca^{++} inhiben los canales del Ca^{++} dependientes de voltaje en el músculo liso vascular a concentraciones mucho mas reducidas que las necesarias para interferir en la liberación del Ca^{++} intracelular o para bloquear canales del Ca^{++} operados por receptor.

Todos los bloqueadores de los canales del Ca^{++} relajan el músculo liso arterial, pero tienen poco efecto sobre casi todos los lechos venosos, de ahí que no afecten mucho la precarga cardiaca.

Efectos en las células del músculo cardiaco

El músculo cardiaco depende en gran medida de la entrada de Ca^{++} para su funcionamiento normal. La generación de impulsos en el nodo sinoauricular y la conducción en el nodo auriculoventricular llamados potenciales de acción dependientes del calcio o de "respuesta lenta" pueden ser reducidas o bloqueadas por todos los bloqueadores de los canales de calcio. El acoplamiento de la contracción y la excitación en todas las células cardiacas requiere del ingreso del Ca^{++} , de modo que estos medicamentos reducen la contractilidad y el gasto cardiacos de una manera dependiente a la dosis. Esta reducción en la actividad mecánica es otro mecanismo por el cual los bloqueadores de los canales de Ca^{++} pueden reducir el requerimiento de oxígeno en pacientes con angina.¹⁵

Los bloqueadores de los canales del Ca^{++} producen un efecto inotrópico negativo. Si bien esto es cierto para todas las clases de bloqueadores de los canales del Ca^{++} , el mayor grado de vasodilatación periférica que se



observa con las dihidropiridinas se acompaña de suficiente incremento del tono simpático (mediados por barorreflejo) para superar el efecto inotrópico negativo.

El efecto bloqueador de los canales del Ca^{++} sobre la conducción auriculoventricular y sobre la frecuencia del marcapasos del nodo sinusal depende de si el fármaco retrasa o no la recuperación del canal lento. Si bien la nifedipina reduce la corriente de entrada lenta de una manera dependiente de la dosis, no afecta la tasa de recuperación del canal lento del Ca^{++} . El bloqueo de canal causado por la nifedipina también muestra poca dependencia de la frecuencia de estimulación. En la dosis que se utiliza en clínica, la nifedipina no afecta la conducción por el nodo.

Efectos hemodinámicos

Todos los bloqueadores de los canales del Ca^{++} que se han aprobado para uso clínico disminuyen la resistencia vascular coronario y aumentan el flujo sanguíneo coronario, los efectos hemodinámicos de cada uno de esos compuestos varían, dependiendo de la vía de administración y de la magnitud de la disfunción del ventrículo izquierdo.

La nifedipina por vía intravenosa aumenta el flujo sanguíneo hacia el antebrazo, con poco efecto sobre el estancamiento venoso; eso indica dilatación selectiva de los vasos de resistencia arterial. El decremento de la presión arterial desencadena reflejos simpáticos con taquicardia e inotropismo positivo resultantes. La nifedipina también genera efectos inotrópicos negativos directos *in Vitro*. No obstante dicho fármaco relaja el músculo liso vascular a concentraciones mucho menores que las que se requieren para lograr efectos directos notorios sobre el corazón. De este modo, disminuyen la resistencia arteriolar y la presión arterial, mejoran la



contractilidad y la función ventricular segmentaria y se observa incremento moderado de la frecuencia y el gasto cardiacos. Después de administrar nifedipina por vía oral, la dilatación arterial incrementa el flujo sanguíneo; el tono venoso no cambia.¹⁶

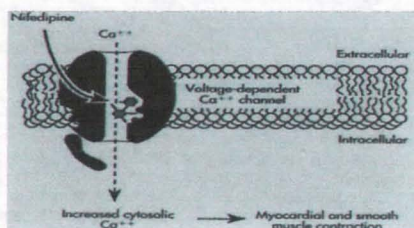


Fig. 7 La nifedipina alcanza su receptor dentro del canal iónico y bloquea la cascada de eventos que se disparan por la entrada de iones Ca⁺⁺.¹⁴

5.4 Farmacocinética

Absorción, destino, y eliminación

La nifedipina es bien absorbida por la vía oral, su biodisponibilidad es del 50%, se halla reducida, a veces de manera notoria, debido al metabolismo hepático de primer paso, esta es la vía de inactivación dominante. Los efectos de este compuesto quedan de manifiesto en el transcurso de 30 a 60 minutos luego de una dosis oral, además, se une en un alto grado a proteínas plasmáticas (70-98%) la vida media de este agente, es comparativamente breve, 3 a 4 horas. Durante administración repetida por vía oral, la biodisponibilidad y vida media tal vez se incrementen a causa de la saturación del metabolismo hepático.



Los metabolitos de la nifedipina son ácidos piridín –carboxílicos farmacológicamente inertes o débilmente activos.¹⁷

5.5 Indicaciones

Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho estable de esfuerzo, sin pruebas de vasospasmo. Angina vasospástica o de Prinzmetal.

En hipertensión arterial, como fármaco único o en combinación con otros antihipertensivos.

5.6 Contraindicaciones y precauciones

La Nifedipina está contraindicada en casos de hipersensibilidad a éste fármaco, choque cardiogénico, infarto miocárdico reciente, bloqueo AV, insuficiencia cardiaca o renal grave, durante el embarazo. Se recomienda tomar precauciones cuando se administra simultáneamente con beta bloqueadores, por el riesgo de que ocurra hipotensión grave o bradicardia. Su efecto hipotensor se suma al de otros medicamentos antihipertensivos, por lo que es necesario ajustar la dosis en caso de administración simultánea. Los antiinflamatorios no esteroideos aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal, lo mismo sucede con la warfarina. La fenitoína, el fenobarbital, y carbamazepina hacen que disminuya la biodisponibilidad de la nifedipina. El jugo de toronja la cimetidina aumentan las concentraciones de éste fármaco y puede producirse hipotensión grave; por otra parte, la rifampicina disminuye la eficacia de la nifedipina. Si se administra



concomitantemente con digoxina, se aumentan los síntomas tóxicos del digitalico.¹⁸

5.7 Toxicidad y respuestas adversas

Los efectos adversos más frecuentes causados por los bloqueadores de los canales de Ca⁺⁺ en particular las dihidropiridinas se deben a vasodilatación excesiva, estos efectos se expresan como desvanecimiento, hipotensión, cefalalgia, rubor, disestesia digital y náusea, también es posible que haya estreñimiento, edema periférico, tos, silvancias y edema pulmonar. Los hallazgos secundarios menos frecuentes incluyen exantemas, somnolencia u en ocasiones, aumentos menores de las pruebas de función hepática; entre los efectos tóxicos menores (que no suelen requerir la suspensión del tratamiento) se incluyen, edema, **agrandamiento gingival**, vértigo y estreñimiento⁽¹⁵⁾. Estos efectos adversos lo general se abaten con el tiempo o con el ajuste de la dosis. Se ha informado empeoramiento de la isquemia miocárdica con las dihidropiridinas, tal vez a causa de hipotensión excesiva y decremento de la perfusión coronaria vasodilatación coronaria selectiva en regiones no isquémicas del miocardio.

5.8 Dosis y administración

La nifedipina (Adalat, Procardia, Corotrend) se presenta en cápsulas de 10 mg y en un preparado de liberación retardada 20 mg. La dosis inicial usual es de tres cápsulas en el día, una dosis diaria en caso de Procarida XL, 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 y el espectro efectivo usual de las dosis es de 30 a 60 mg/día. ¹⁶



CAPITULO 6

AGRANDAMIENTO GINGIVAL RELACIONADO A LA INGESTA DE NIFEDIPINA

Actualmente se acepta llamar a la enfermedad de la encía que consiste en un aumento de tamaño como **agrandamiento gingival**, éste es un término estrictamente descriptivo, y evita connotaciones patológicas equivocadas que se utilizaron en el pasado como gingivitis hipertrófica o hiperplasia gingival.

6.1 Factores causales

Las múltiples clases de agrandamiento gingival se clasifican según sus factores causales y los cambios patológicos:

I. Agrandamiento inflamatorio

- A. Crónico
- B. Agudo

II. Agrandamiento gingival por fármacos

III. Agrandamiento relacionado con enfermedades sistémicas

- A. Agrandamiento condicionado
 - 1. Embarazo
 - 2. Pubertad
 - 3. Deficiencia de vitamina C
 - 4. Gingivitis plasmacitaria
 - 5. Agrandamiento condicionado inespecífico (granuloma piógeno)
- B. Enfermedades sistémicas que son causa de agrandamiento

VI. Agrandamiento neoplásico (tumores gingivales)



A. Tumores benignos

B. Tumores malignos

V. Agrandamiento falso

El agrandamiento gingival es una consecuencia bien reconocida de la administración de ciertos anticonvulsivos, inmunosupresores y **bloqueadores de los canales de Ca⁺⁺** (nifedipina, diltiacem, felodipina, nitredipina y verapamilo) y pueden crear trastornos de fonación, masticación, erupción dentaria y estéticos, aunque hasta el presente los mecanismos no han sido determinados del todo.

Las características clínicas y microscópicas de los agrandamientos causados por los diferentes fármacos son similares. aunque Nurmenniemi y col. (2002) señalan en su estudio que existen algunas diferencias en la inmunopatogénesis del agrandamiento gingival entre CsA y nifedipina sobre subpoblaciones de macrófagos que son importantes mediadores del volumen, mantenimiento y reparación del tejido conectivo.

Los mecanismos patogénicos involucran también factores entre los cuales se encuentran: placa dental, presencia de fibroblastos genéticamente predeterminados, el efecto del fármaco por sí mismo sobre otras células y componentes del tejido gingival.^{13, 20, 21}

6.2 Características clínicas del agrandamiento gingival causado por fármacos

En la cavidad oral, la nifedipina puede afectar solamente al tejido gingival.²² La proliferación inicia alrededor de los 3 meses como un agrandamiento



circular de las papilas interdentes y se extiende a los márgenes gingivales vestibular y lingual.

Conforme la lesión avanza, los agrandamientos marginal y papilar se unen, puede transformarse en un pliegue de tejido grande que cubre una parte considerable de las coronas y a veces interfiere con la oclusión.

Cuando la inflamación no la complica, la lesión tiene forma de mora, es firme, de color rosa pálido y resiliente. Posee una superficie con minúsculos lóbulos y no tiende a la hemorragia. Es característico que el agrandamiento se proyecte desde abajo del margen gingival, del cual lo separa un surco lineal.

Todos los segmentos de la dentición son susceptibles al agrandamiento inducido por dihidropiridinas, pero los afectados con mayor frecuencia y gravedad, son los segmentos anteriores superior e inferior. Existe una prevalencia más alta en niños, y se cree que sobre todo aquellos que llevan una terapia inmunosupresora con ciclosporina A, combinada con nifedipina. Se presenta donde hay dientes, no en espacios desdentados, el agrandamiento desaparece en las regiones en las que se extraen los dientes, aunque Miranda y col (2001) menciona que también puede afectar segmentos desdentados, pero esto es poco frecuente.^{21, 24, 23}

El agrandamiento gingival provocado por nifedipina podría favorecer la aparición de signos y síntomas clínicos que incluyen dolor, sangrado, friabilidad del tejido, movimiento anormal de los dientes, cambios en la apariencia, fonéticos y oclusión así como también la aparición de caries dental y otros trastornos periodontales.²¹

La higiene bucal con cepillo dental y pastas dentales con clorhexidina reduce la inflamación pero no disminuye ni previene el agrandamiento.

El agrandamiento por fármacos puede producirse en bocas que tienen poca placa o ninguna, y es posible que no se observe en bocas con placa



abundante. Linden y col. (2001) mencionan que la presencia de un agrandamiento dificulta la eliminación de la placa, lo que suele repercutir en inflamación secundaria que complica la proliferación gingival excesiva causada por el fármaco. Así, el agrandamiento resultante es una combinación del aumento del tamaño generado por el fármaco y la inflamación complicante ocasionada por las bacterias.²⁵

Las alteraciones inflamatorias secundarias no sólo se agregan al tamaño de la lesión causado por el fármaco si no que también provocan una coloración roja o rojo azulado, borran la superficie lobulada e incrementan la tendencia a la hemorragia.¹³

No hay pruebas de que exista una relación con los índices de placa o con el nivel sérico o las concentraciones gingivales. Por otra parte, la relación con la concentración sérica de nifedipina está bien establecida y la reducción de la dosis (que no puede ser justificada sólo por el crecimiento gingival) disminuye el volumen gingival en 2 semanas.²⁶



Fig. 8 Hiperplasia gingival inducida por nifedipina²⁷



6.3 Histopatología

Actualmente los mecanismos por medio de los cuales se induce el agrandamiento gingival con nifedipina no han sido determinados con certeza, aun que ha habido varias hipótesis tratando de explicar este proceso.²⁸

El agrandamiento consiste en **hiperplasia** marcada del tejido conectivo y el epitelio. Recordemos que la hiperplasia representa un incremento en el número de células, la hiperplasia tiene lugar si la población celular tiene capacidad para sintetizar ADN, lo que les permite la división mitótica.⁴

Fujimori y col. (2001) Menciona que la presencia de inflamación es la responsable de incrementar la prevalencia de hiperplasia gingival durante la terapia con nifedipina. Los resultados de su estudio sobre la proliferación y sobrevivencia de los fibroblastos gingivales sugirieron que el aumento gingival producido por bloqueadores de calcio puede ser el resultado de una ruptura en el balance entre proliferación y muerte celular y puede ser separada en dos tipos:

- La adherencia inductora de la muerte celular, es inhibida por todos los bloqueadores de los canales de Ca^{++} probablemente a través de un mecanismo afin a la concentración reducida de calcio intracelular como resultado del bloqueo de los canales de calcio tipo L en la membrana celular de los fibroblastos.
- Inhibición durante el proceso inflamatorio de la inducción por medio de lipopolisacáridos (estimuladores de la inflamación) de productos de macrófagos (óxido nítrico sintetiza, peroxinitrato).



Por lo tanto estos fármacos pueden causar hiperplasia gingival por diferentes mecanismos con o sin condiciones estimulantes tales como inflamación.²⁸

Hay **acantosis** epitelial (hiperplasia de la epidermis), proliferaciones reticulares alargadas que se extienden en la profundidad hacia el tejido conectivo, que muestra haces de colágena densos con un incremento en la cantidad de fibroblastos que contienen abundantes gránulos secretores con mucopolisacáridos, y nuevos vasos sanguíneos.^{13, 29}

El epitelio consiste de queratinocitos los cuales emergen por proliferación en la capa basal, se dirigen a través del epitelio escamoso estratificado para finalmente morir.

Para mantener la arquitectura normal del epitelio gingival, los eventos consecutivos de crecimiento diferenciación y muerte, son estrictamente modulados, éste balance homeostático indudablemente involucra una integración entre la diferenciación epitelial y **apoptosis** (muerte celular programada) La apoptosis juega un rol importante en el control del agrandamiento gingival y su inhibición puede indicar un incremento en este proceso patológico. En cultivos, la apoptosis en los queratinocitos gingivales se inhibe cuando hay bajos niveles de Ca^{++} , además tanto nifedipina como verapamil han inhibido la apoptosis en células del epitelio renal y células del músculo liso de aorta de seres humanos *in Vitro*.

En este estudio los resultados mostraron que la hiperplasia epitelial en el agrandamiento gingival producida por nifedipina no es inducida por un incremento en la proliferación de queratinocitos pero si por una prolongación en la vida celular, es decir por una inhibición de la apoptosis.²² Una encía hiperplásica muestra además, características tales como un epitelio escamoso paraqueratinizado grueso.

Las células epiteliales de la capa basal están relacionadas con la capacidad mitótica, su continua migración, está estrechamente vinculado con un



proceso dinámico de diferenciación de las células, en las que pierden sus organelos y núcleos, proceso precedido por apoptosis y descamación de las células epiteliales de la superficie queratinizada. Por lo tanto la paraqueratinización observada, en la hiperplasia gingival sugiere que la apoptosis es suprimida en la fase final de diferenciación. Además la acantosis en el epitelio podría estar asociada a un trastorno en la homeostasis del epitelio conduciendo a la acumulación de células de la capa suprabasal lo cual es causado no solo por un aumento en la actividad mitótica son también por la inhibición de la apoptosis.

La oncoproteína c-Myc, que está implicada en el desarrollo neoplásico, cuando es activada por ciertos procesos moleculares, también se ha encontrado expresada en tejido sano, cuando hay una proliferación celular activa de un tejido en crecimiento y se ha reportado que ésta oncoproteína juega un papel importante en la activación proliferativa de queratinocitos de humano y ratones incluyendo células epiteliales orales.

Por otro lado la oncoproteína bcl-2 es una proteína asociada a la membrana mitocondrial, del núcleo y retículo endoplásmico que se encuentra en tejidos sanos así como en varios cánceres y ha mostrado tener efectos inhibitorios en la apoptosis de diversos tipos celulares, por lo que ésta oncoproteína anula los efectos de este proceso en la oncoproteína c-Myc y falla al afectar las habilidades de ésta al promover un continuo crecimiento celular. Por lo tanto, un aumento de la proliferación celular en el epitelio hiperplásico gingival se puede atribuir a la sobreexpresión sinérgica de las oncoproteínas c-Myc y bcl-2.

Así es que a la conclusión que llega este investigador es que a falta de regulación en la expresión de éstas dos oncoproteínas, aumentan las anomalías en la homeostasis del epitelio lo cual lleva a una acumulación de las células de la capa suprabasal resultando en acantosis, sin embargo



los mecanismos moleculares por medio de los cuales la farmacocinética de la nifedipina y fenitoína desencadenan trastornos en la expresión de estas oncoproteínas requieren de más estudios para que sean aclarados.³⁰

También en el proceso del agrandamiento gingival, se informa abundancia de **sustancia fundamental amorfa**, en donde hay una acumulación de matriz extracelular en el tejido conectivo particularmente de colágena. Kataoka y col. (2001) mencionan en su artículo que la colágena es la proteína más abundante en mamíferos y su metabolismo es balanceado por una precisa síntesis y degradación para mantenerse estable en el tejido conectivo. En general la colágena es degradada por una vía extracelular involucrando la secreción de colagenasas (inflamación) y una vía intracelular que involucra la fagocitosis (estado normal de la encía). Los resultados de sus investigaciones indican que el agrandamiento gingival se debió a un exceso en la acumulación de colágena tipo I por la disminución de su degradación y no por un aumento en la síntesis de esta proteína en el tejido conectivo. También menciona que hay factores de crecimiento específicos expresados en los macrófagos tales como PDGF y el factor beta transformante del crecimiento (TGF- β) que se han asociado fuertemente al agrandamiento gingival cuando existe inflamación.³¹

Hikka y col. (2001) Señalan en su investigación que tanto la nifedipina como la CsA tienen efectos inmunomoduladores por lo que sugiere que una respuesta inmune alterada está asociada al agrandamiento gingival.³²

En los resultados de su estudio hecho en muestras de encía de seres humanos observo un aumento de células CD8 (células T citotóxicas) lábiles en el tejido conectivo que se localiza bajo el epitelio del surco gingival, esta es un área respuesta inmunológica a la placa dentobacteriana, y tanto en el grupo que tomaba CsA como el que tomaba nifedipina, se encontraron altas proporciones de células CD68 (macrófagos) lábiles en el tejido conectivo bajo



el epitelio del surco gingival , tejido conectivo medio y tejido conectivo bajo el epitelio oral.

Spolidorio menciona que hay algunos reportes acerca de la nifedipina, administrada sola o junto con ciclosporina daña la densidad ósea, en su estudio con ratas tratadas con nifedipina junto con CsA los resultados mostraron una significativa disminución en el volumen del hueso alveolar en comparación con las ratas control, esta fue mas alta que en el hueso alveolar de ratas tratadas solamente con nifedipina; lo que lleva a pensar que hay efectos sobre el metabolismo mineral óseo el cual puede predisponer a una severa destrucción progresiva de hueso en presencia de placa bacteriana.³³

6.4 Tratamiento

El tratamiento del agrandamiento gingival por fármacos debe basarse en la medicación usada y las características clínicas del caso:

- **Primero**, hay que tomar en cuenta la posibilidad de suspender el fármaco, se examina con el médico del paciente, una opción viable sería **cambiar la medicación**. Si se intenta un reemplazo es importante dejar que pase un periodo de seis a 12 meses entre la suspensión del fármaco agresor y la posible resolución del agrandamiento gingival antes de tomar la decisión de instituir el tratamiento quirúrgico. Para individuos que consumen nifedipina, que tiene una incidencia registrada de agrandamiento gingival hasta de 44%, las alternativas posibles son otros bloqueadores de los canales de calcio, como diltiacem o verapamilo, cuya prevalencia de agrandamiento gingival publicada es de 20 y 4% respectivamente,



- Westbrook y col. (1997) Reportaron que reemplazando la nifedipina por isradipina, se redujo la severidad de agrandamiento gingival en un 60% de los pacientes. Además debe tenerse en cuenta otra clase de medicaciones antihipertensivos diferentes de los bloqueadores de los canales de calcio que no produzcan agrandamiento gingival.^{13, 34}
- **Segundo**, el odontólogo debe poner énfasis en un **riguroso control de la placa** como primer paso del tratamiento gingival por fármacos, ya que se ha demostrado que el agrandamiento gingival puede ser reducido gracias a un buen control con el objeto de reducir la inflamación gingival.^{21, 28} Con el agrandamiento por fármacos se reconoce la formación de bolsas falsas, muchas veces con acumulación abundante de placa, lo cual incrementa las posibilidades de desarrollar periodontitis; por ello, el control a fondo de la placa ayuda a mantener los niveles de inserción, asimismo, contribuye a evitar o retrasar la recidiva del agrandamiento gingival en los casos tratados con intervenciones quirúrgicas.
- **Tercero**, cuando el agrandamiento gingival persiste después de tomar en cuenta las consideraciones anteriores, dichos casos tienen que tratarse mediante **intervenciones quirúrgicas**, sea gingivectomía o colgajo periodontal.

La **gingivectomía** se recomienda cuando hay zonas pequeñas de agrandamiento gingival (hasta 6 dientes), sin signos de pérdida de inserción, una consideración importante es la cantidad de tejido queratinizado existente.



Las zonas más grandes de agrandamiento gingival (mas de 6 dientes), o áreas donde se observa pérdida de inserción y defectos óseos, se tratan mediante la **técnica por colgajo**.¹³

6.5 Otros fármacos que inducen agrandamiento gingival

Difenilhidantoína (Fenitoína)

La fenitoína tiene propiedades anticonvulsivas útiles en el control de diversas formas de **epilepsia**: crisis generalizadas tónicas o tonicoclónicas (gran mal), crisis parciales simples, crisis parciales complejas, estado epiléptico. Su sitio de acción primaria es la corteza motora donde inhibe la propagación de la actividad convulsiva, efecto que se atribuye a su acción estabilizadora de las membranas excitables de diversas células. En las neuronas, el efecto estabilizante de membranas se relaciona con su capacidad para reducir el paso de los iones de sodio y de calcio al interior de las células, acción causada por la prolongación del tiempo de inactivación del conducto durante la generación del impulso nervioso. En la sinapsis, disminuye la potenciación postetánica y las posdescargas repetitivas.

Por otro lado, también tiene propiedades antiarrítmicas clase I; es decir, pertenece al grupo de fármacos que impiden la despolarización de la membrana cardiaca y se emplea en las **arritmias** cardiacas asociadas a intoxicación digitálica.¹⁸

Aunque usualmente no hay diferencias clínicas en el agrandamiento gingival inducido por fármacos, se ha reportado un grado más severo en pacientes tratados con este fármaco.²¹



Ciclosporina

La ciclosporina A pertenece a una familia de polipéptidos cíclicos obtenidos del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. Tiene un efecto inhibidor altamente selectivo contra los linfocitos T y suprime la respuesta celular temprana a estímulos antigénicos y reguladores. No se conoce con detalle su mecanismo de acción. Se supone que penetra las células y se une a la ciclofilina. Esta unión determina la inhibición de la respuesta antigénica de los linfocitos T y suprime la producción de interleucina-2, factor proliferativo necesario para la inducción de linfocitos T citotóxicos en respuesta al estímulo aloantigénico que participa en forma importante en la respuesta inmunitaria celular y humoral. También se une a la calmodulina y puede bloquear la fosforilación proteínica.

La ciclosporina no altera la respuesta sistémica inespecífica del huésped ni produce mielosupresión. Por estas propiedades farmacológicas, es que la ciclosporina A está indicada para la prevención del rechazo de injerto en transplantes alógenos renal, hepático y cardíaco.¹⁸

Entre los efectos adversos en la terapia con éste fármaco se encuentran hipertensión, disfunción renal, hepatotoxicidad, inductor en el desarrollo de linfoma. Para prevenir efectos como hipertensión se utiliza una terapia combinada con nifedipina, por lo que se han descrito casos en los que se encuentra un efecto potencializado de agrandamiento gingival por lo que la hipótesis sugiere que la nifedipina agrava el agrandamiento inducido por ciclosporina A. Chiu y col. (2001) realizaron un estudio en ratas para evaluar si es que la nifedipina, tomada en combinación con ciclosporina A agrava el agrandamiento gingival, los resultados mostraron que las dimensiones gingivales fueron mas bajas que en ratas tratadas solamente con ciclosporina A, por lo que se ha sugerido que existe una vía común en el agrandamiento gingival cuando se combinan estos dos medicamentos, por lo que una vez



activada esta vía, pudiera no existir señales adicionales de agrandamiento, así es que la potencialización del agrandamiento gingival en pacientes que llevan una terapia combinada con ciclosporina y nifedipina podría resultar por otros cofactores como la placa dentobacteriana antes que solo el efecto farmacológico.³⁵



CONCLUSIONES

Existe un grupo de fármacos antagonistas de los canales de Ca^{++} entre los que se encuentra la Nifedipina, que ha sido ampliamente utilizado para la profilaxis y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como, angina de pecho estable de esfuerzo y angina variante de Prinzmetal, ya que relaja el músculo liso arterial y aumenta el flujo sanguíneo coronario.

En la hipertensión arterial, la participación del ion Ca^{++} en la vía final de una parte de los mecanismos fisiopatológicos de esta anomalía, ha colocado a los bloqueadores de los canales de calcio en un lugar de importancia para el tratamiento de esta enfermedad, ya que también relaja el músculo cardíaco, disminuye la presión arterial y reduce la contractilidad y gasto cardíaco.

Existe un elevado número de personas con hipertensión arterial, muchas de las cuales no son diagnosticadas, y el cirujano dentista puede desempeñar un papel importante en la detección de ésta; es importante que en el consultorio dental se identifique al paciente con angina de pecho y con hipertensión arterial, para valorar el diagnóstico y tratamiento médico y así estar prevenidos ante una emergencia.

No hay contraindicaciones para dar atención odontológica a pacientes que padecen angina de pecho estable así como personas con hipertensión, siempre y cuando se tengan las debidas precauciones en su tratamiento.

El principal efecto colateral debido a un tratamiento prolongado en el tejido bucal de este fármaco, es el agrandamiento gingival, el cual es caracterizado por una acumulación de matriz extracelular en el tejido conectivo, hiperplasia epitelial en los que el proceso inflamatorio puede o no estar presente, sin



embargo los mecanismos por los que se induce al agrandamiento gingival no han sido determinados con certeza.

Dentro del tratamiento periodontal es muy importante un control riguroso de higiene bucal para que el proceso no se agrave y así disminuya la severidad del agrandamiento.

La seguridad y efectividad de la terapia periodontal en estos pacientes, requiere, entre otras cosas un conocimiento general de las enfermedades cardiovasculares, su tratamiento, así como una estrecha colaboración con el médico para poder brindar así, un tratamiento odontológico adecuado.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Geneser F. *Histología*. 3ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2000. p 299-325.
2. Gartner L. *Histología: Texto y atlas*. 1ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana; México 1997. p 137-161, 224-241.
3. Ganong W. *Fisiología médica*. 16ª ed. Ed. Manual moderno; México 1998. p 3-53, 73-95, 609-639.
4. Cotran R. *Robbins: Patología estructural y funcional*. 6ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana; México 2000. p 519-542, 571-595.
5. Netter F. *Colección Ciba de ilustraciones médicas: Corazón*. Tomo V. 1ª ed. Ed. Salvat; España 1976. p 25, 212-225.
6. Castellanos J. *Medicina en odontología: Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas*. 2ª ed. Ed Manual moderno; México 2002. p 2,12-20, 389-396.
7. Brounwald E. *Tratado de cardiología*. Vol. II. 5ª ed. Ed. McGraw Hill-Interamericana; México 1999. p 1408-1474.
8. The Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *Periodontal Management of Patients With Cardiovascular Disease*. *Journal of Periodontology*. 2002;73;8:954-968.
9. Little J. *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico*. 5ª ed. Ed. Harcourt; España 1998. p 6-10, 82, 192-203.



-
10. Dvorkin M, Cardinali D. *Best y Taylor: Bases fisiológicas de la práctica médica*. 13ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2003. p 241-261.
 11. Rosas M, et al. *Guías de Hipertensión: Hipertensión arterial en México*. Archivos de Cardiología de México. 2004;74;2:134-157.
 12. Glick M. *New guidelines for prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*. Journal of American Dental Association. 1998;129:1588-1594.
 13. Newman M, Takei H. *Carranza: Periodontología clínica*. 9ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana; 2004. p 297-315, 558-582.
 14. Yagiela J. *Pharmacology and therapeutics for dentistry*. 4ª ed. Ed. Mosby; E.U. 1998. p 333-348, 362-369.
 15. Katzung B. *Farmacología básica y clínica*, 6ª ed. Ed Manual Moderno; México 1998. p 222-230.
 16. Goodman G. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol I. 9ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana; 1996. p 813-836, 856-858, 867, 899-901.
 17. Smith M. *Farmacología*. 1ª ed, Ed. Médica Panamericana; México 1993. p 453-463
 18. Rodriguez R. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 4ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana; México 2004. p 157-158, 242-243, 595-596.



-
19. Lynch M. *Medicina bucal de Burket: Diagnóstico y tratamiento*. 9ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana; 1996. p 453-477.
20. Nurmenniemi P, Pernu H., Laukkanen P. *Macrophage subpopulations in gingival overgrowth induced by nifedipine and immunosuppressive medication*. Journal of Periodontology. 2002;73:1323-1330.
21. Miranda J, Brunet LI, Roset P, Berini L. *Prevalence an risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine*. Journal of Periodontology. 2001;72:605-611.
22. Shimizu Y, Kataoka M, Seto H. *Nifedipine induces gingival epithelial hyperplasia in rats through inhibition of apoptosis*. Journal of Periodontology. 2002;73:861-867.
23. Genco R. *Periodoncia*. Ed McGraw-Hill Interamericana; México 1993. p 70, 287-288.
24. Morisaki I, Fukuy N, Fujimori Y, Murakami J, *Effects of combined oral tratments with cyclosporine A and nifedipine or diltiazem on drug-induced gingival overgrowth in rats*. Journal of Periodontology. 2000;71:438-443.
25. Linden G, Haworth S, Maxwell A. *The influence of transforming growth factor β -1 gene polymorphisms on the severity of gingival overgrowth associated with concomitant use of cyclosporin A and calcium channel blocker*. Journal of Periodontology . 2001;72:808-814.
26. Lindhe J. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 3ª ed. Ed. Médica Panamericana; España 2000. p 10-36.



-
27. Sapp P. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. Ed Elsevier; España 1998. p 373-375.
28. Fujimori Y, Maeda S, Saeki M, Morisaki I, Kamisaki Y. *Inhibition by nifedipine of adherence and activates macrophage-induced death of human gingival fibroblasts*. *European Journal of Pharmacology*. 2001;415:95-103.
29. Lucas R, Howell L, Wall B. *Nifedipine induced giniva hyperplasia: A hystochemical and ultraestructural study*. *Journal of Periodontology*. 1985;56:211-215.
30. Saito K, Mori S, Tanda N, Sakamoto S. *Immunolocalization of c-myc and bcl-2 proto-oncogene products un gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin*. *Journal of Periodontology*. 2000;71:44-49.
31. Kataoka M, Shimizu Y, Kunikyo K. *Nifedipine induces gingival overgrowth in rats through reduction in collagen phagocytosis by gingival fibroblasts*. *Journal of Periodontology*. 2001;72:1078-1083.
32. Hikka E, Pernu and Matti L, Knuttila E. *Macrophages and lymphocyte subpopulations in nifedipine and cyclosporin A associated human gingival overgrowth*. *Journal of Periodontology*. 2001;72:160-166.
33. Spolidorio L, Spolidorio D, Nassar P, Nassar C, Holzhausen M, Almeida O. *Influence of age on combined effects of cyclosporin and nifedipine on rat alveolar bone*. *Journal of Periodontology*. 2004;75:268-272.
34. Wertbrook P, Bednarczyk E, Carlsson M. *Regression of nifedipina-induced gingival hyperplasia following switch to a same class calcium channel blocker*. *Journal of Periodontology*. 1997;68:645-650.



35. Chiu H, Fu E, Chiang Ch, Liu D. *Does nifedipina aggravate cyclosporin induced gingival overgrowth? An experiment in rats.* Journal of Periodontology. 2001;72:532-537.

36. www.salud.gob.mx