



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO
A FÁRMACOS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

EMMA RAQUEL CÁZARES MEJÍA

TUTOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

ASESOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Mis más sinceros agradecimientos a:

La UNAM, La Facultad de Odontología y sus académicos por las enseñanzas, experiencias y orgullo que me llevo, esperando siempre poner su nombre en alto.

Mi familia: Raquel, David y Ricky. Gracias por su incondicional apoyo y cariño en todo momento, a pesar de lo difícil que ha sido últimamente. Los quiero muchísimo

Mi novio: Ernesto. Gracias por estar en todo momento conmigo y ser mi mejor amigo.

Mis amigos de la facu: BK, Erika, Virginia, Rafa, Kike, Pollo, Paquito, Fidel, Javier, Haru, Josué, Alfred, Garo, I tze, Angie, Neto, Marquez, Jefe y Olivia

Sin ustedes no habría pasado en esta escuela los mejores años de mi vida.

A mi asesor para este trabajo el doctor Eduardo Andrade Rodríguez y mi tutor Rodrigo Guzmán Álvarez.

ÍNDICE

	Pág.
Introducción.....	6
1.- Periodonto.....	7
2.-Encía.....	9
2.1.-Anatomía macroscópica de la encía.....	9
2.1.1.-Encía marginal.....	10
2.1.2.-Encía adherida o insertada.....	10
2.1.3.-Encía interdental.....	11
2.1.4.-Líquido gingival.....	12
2.2.-Anatomía microscópica de la encía.....	12
2.2.1.-Epitelio gingival.....	12
2.2.2.-Epitelio del surco gingival.....	14
2.2.3.-Epitelio de unión.....	14
3.-Tejido conectivo.....	16
3.1.-Componentes celulares.....	16
4.-Matriz extracelular.....	19
4.1.-Sustancia básica.....	20
4.2.-Fibras.....	21
4.2.1.-Colágeno.....	22
4.2.1.1.-Síntesis del colágeno.....	24
4.2.1.2.-Degradación del colágeno.....	25
4.2.1.2.1.-Intracelular.....	25
4.2.1.2.2.-Extracelular.....	26
4.2.2.-Elastina.....	28
5.- Inflamación y respuesta inmune.....	29
5.1.-Inflamación.....	29
5.1.1.- Procesos de reparación y regeneración.....	31
5.1.1.1.-Fibrosis.....	31
5.1.2.-Factores de crecimiento.....	32
5.1.2.1.-Factor de crecimiento epidérmico (EGF).....	33
5.1.2.2.-Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).....	33
5.1.2.3.-Factor de crecimiento transformador β (TGF- β).....	33
5.1.2.4.-Factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF)	34

5.1.2.5.-Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF).....	34
5.1.2.6.-Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)	34
5.2.-Prostaglandinas.....	34
5.3- Respuesta inmune.....	35
5.3.1.-Inmunidad humoral.....	36
5.3.2.-Inmunidad celular.....	36
5.4.-Citocinas.....	37
6.- Agrandamiento gingival.....	39
6.1.-Clasificación del agrandamiento gingival.....	39
7.-Agrandamiento gingival asociado a fármacos.....	41
7.1.-Características generales.....	41
7.2.-Historia.....	42
7.3.- Fármacos asociados al agrandamiento gingival.....	43
7.3.1.- Fenitoína.....	43
7.3.2.- Ciclosporina.....	49
7.3.3.- Antagonistas de los canales de calcio.....	55
7.4.-Prevalencia.....	60
8.-Patogenia del agrandamiento gingival inducido por fármacos	61
8.1.-Poblaciones fibroblásticas	61
8.2.-Interacción con la placa dentobacteriana.....	62
8.3.-Relación con la homeostasis del colágeno.....	64
8.4.-Aumento de glucosaminoglucanos en la matriz extracelular.....	66
8.5.-Relación con el metabolismo hormonal.....	67
8.6.-Influencia del flujo del ion calcio.....	68
8.7.-Efecto inmunosupresor.....	68
8.8.-Factores de crecimiento.....	69
9.- Hallazgos histológicos.....	72
9.1.-Fenitoína.....	72
9.2.-Ciclosporina.....	72
9.3.-Antagonistas de los canales de calcio.....	73
10.-Factores de riesgo.....	74
10.1.-Variables demográficas.....	74
10.2.-Variables de los medicamentos.....	75
11.3.- Medicación con múltiples fármacos.....	75

10.4.- Variables periodontales.....	76
10.5.-Factor genético.....	77
11.- Diagnóstico.....	78
11.1.- Diagnóstico clínico.....	78
11.2.- Diagnóstico diferencial.....	79
12.- Índices de medida del agrandamiento gingival.....	81
13.- Prevención.....	83
14.-Tratamientos.....	84
14.1.- No quirúrgicos.....	84
14.1.1.-Eliminación de placa dentobacteriana.....	84
14.1.2.-Enjuagues bucales antisépticos.....	84
14.1.3.-Uso de antibióticos sistémicos.....	86
14.1.4.-Cambio de medicamentos.....	87
14.2.- Quirúrgicos.....	88
14.2.1.-Gingivectomía con bisturí.....	88
14.2.2.-Gingivectomía con electrocirugía.....	90
14.2.3.-Gingivectomía láser.....	90
14.2.4.-Cirugía con colgajo.....	91
15.- Conclusiones.....	92
16.-Referencias bibliográficas.....	93

INTRODUCCIÓN.

El agrandamiento gingival asociado a fármacos seguirá siendo un tema en el cual el cirujano dentista este involucrado, principalmente porque el aumento de volumen es lo que motiva a los pacientes con este problema a asistir al consultorio dental.

La etiología del agrandamiento gingival asociado a fármacos aún es incierta, pero se asocian su prevalencia y grado con la presencia de placa dentobacteriana, que es una agente etiológico que el dentista puede llegar a eliminar, de igual forma factores de riesgo como prótesis desajustadas, infecciones de origen periodontal o dental, fracturas dentales, caries o traumas oclusales.

Los principales fármacos con los cuales se asocia al agrandamiento gingival como efecto adverso son fenitoína, ciclosporina y los fármacos bloqueadores de canales de calcio, estos medicamentos aunque son usados para distintos fines terapéuticos , provocan agrandamientos muy similares clínica e histológicamente.

Conocer las interacciones farmacológicas de los medicamentos asociados al agrandamiento gingival es indispensable para poder recetar correctamente a los pacientes atendidos en el consultorio y de ser necesario realizar interconsultas con el médico para su mejor manejo integral.

El adecuado diagnóstico, tratamiento y prevención de este efecto adverso de algunos fármacos son obligación del cirujano dentista.

1.-PERIODONTO.

El periodonto es el conjunto de estructuras tisulares que protegen y soportan los dientes por lo que también se conoce como aparato de inserción. ¹

Está formado por la encía, el cemento radicular, el hueso alveolar y el ligamento periodontal. (Fig. 1)

La función principal del periodonto es unir el diente al tejido óseo de los maxilares y conservar la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad oral.

Su formación se produce simultáneamente a la formación de los dientes a partir de las células mesenquimatosas del primer arco branquial procedentes de la cresta neural. ²

Ligamento periodontal: Es el tejido conectivo que rodea a la raíz y la conecta con el hueso.

Se continúa con el tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares a través de los conductos vasculares del hueso.

Cemento radicular: Es el tejido mesenquimatoso calcificado que constituye la cubierta exterior de la raíz anatómica.

Son dos los tipos principales de cemento radicular: cemento acelular (primario) y celular (secundario). Ambos constan de una matriz interfibrilar calcificada y fibrillas colágenas.

Hueso Alveolar.-Es la porción del maxilar y la mandíbula que forma y apoya a los alvéolos dentarios.

Se forma cuando el diente erupciona, a fin de proveer la inserción ósea para constituir el ligamento periodontal; desaparece de manera gradual luego de que se pierde el diente. ¹

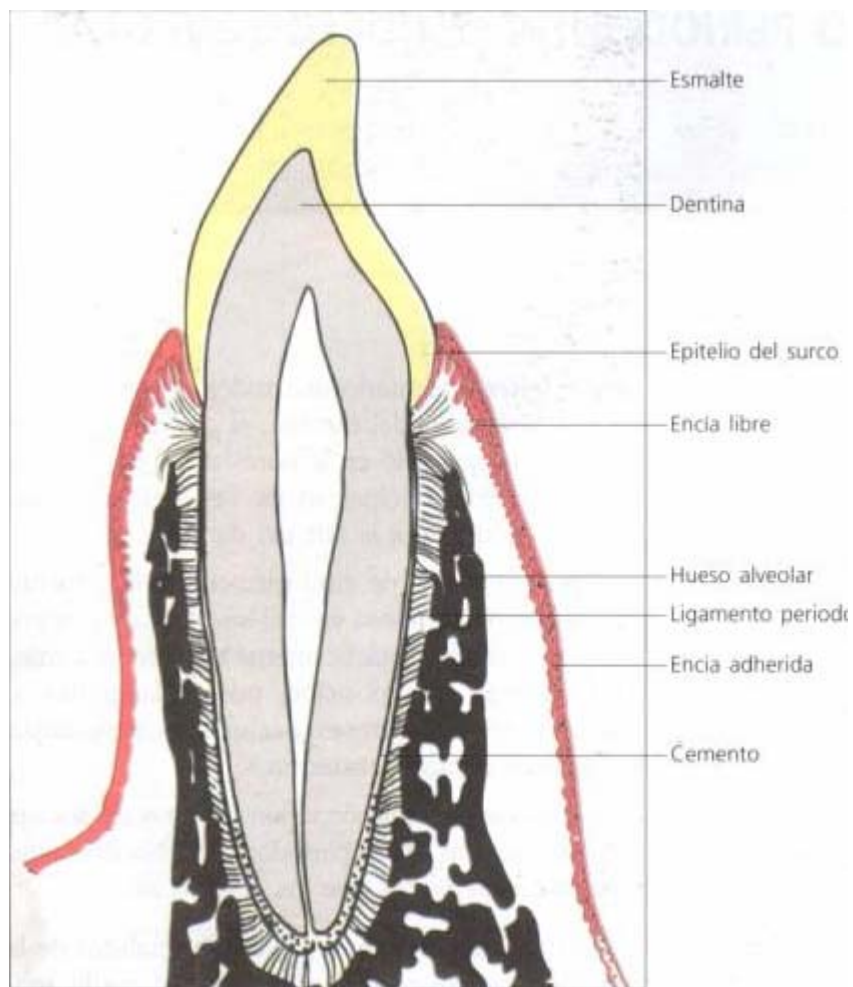


Figura 1. Dibujo esquemático del diente con su periodonto ²

2.- ENCÍA.

La encía es la parte de la mucosa bucal que reviste los procesos alveolares del maxilar superior y mandíbula y rodea los cuellos de los dientes. ³

2.1.-ANATOMÍA MACROSCÓPICA DE LA ENCÍA.

En términos anatómicos, la encía se divide en marginal, insertada y de las áreas interdentes. (Fig. 2)

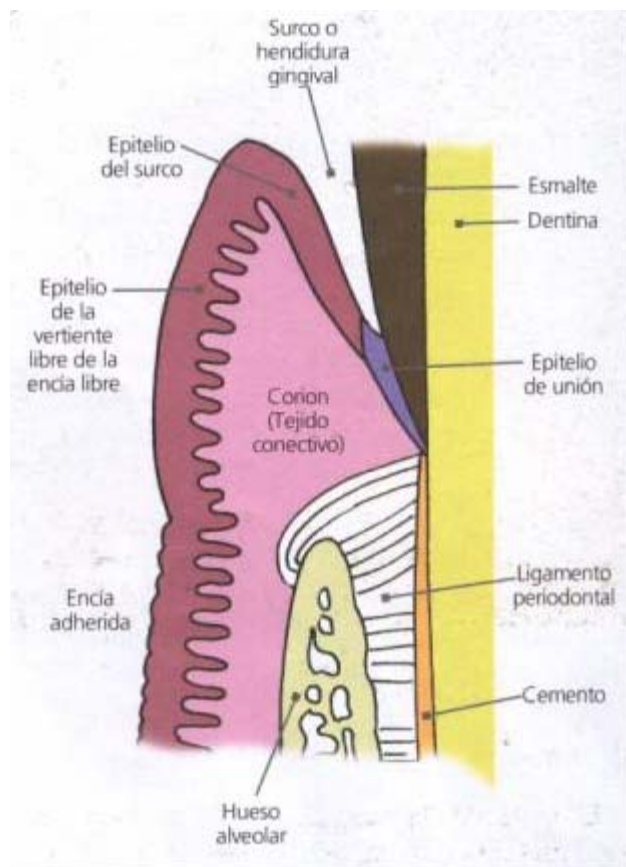


Figura 2. Dibujo esquemático de corte histológico que describe la composición de la encía. ²

2.1.1.-ENCÍA MARGINAL.

También conocida como no insertada o libre, corresponde al margen terminal o borde de la encía que rodea los dientes como un collar.

El margen gingival libre suele estar rodeado de manera tal que se forma una invaginación, surco o hendidura entre el diente y la encía. (Fig. 3)

La profundidad de este surco es un parámetro importante para el diagnóstico de la enfermedad periodontal si supera el sondaje los 2-3 mm que mide en estado de salud.

Durante la exploración la sonda periodontal penetra el epitelio de unión hasta llegar a la inserción conectiva.

La encía libre es de color coral, tiene una superficie opaca y consistencia firme.

2.1.2.-ENCÍA ADHERIDA O INSERTADA.

Este tipo de encía se continúa con la encía marginal. Es firme, resilente y se fija con firmeza al periostio subyacente del hueso alveolar.

Corresponde a la franja de encía más apical, desde la base del margen gingival en donde se corresponde con el punto de la inserción conectiva del diente , hasta el límite con la mucosa alveolar – línea mucogingival. La anchura varía en distintas zonas de la boca, por lo general es mayor en la región incisiva y menor en los segmentos posteriores.

La encía adherida tiene una textura firme, rosa coral, y suele mostrar un punteado delicado que le da el aspecto de cáscara de naranja, que corresponde a la inserción del tejido conectivo en el epitelio.

2.1.3.-ENCÍA INTERDENTAL.

Ocupa el espacio interproximal gingival, que es el ámbito entre los dientes por debajo de su área de contacto. En las regiones anteriores de la dentadura, la papila dental tiene forma piramidal, mientras que en las regiones molares, las papilas suelen estar más aplastadas en sentido vestibulo-lingual y se denomina “col o collado”. (Fig. 4)

Las superficies vestibular y lingual convergen hacia el área de contacto interproximal, los márgenes laterales y el extremo de las papilas interdentes están formados por una continuación de la encía marginal de los dientes contiguos.^{1,3}

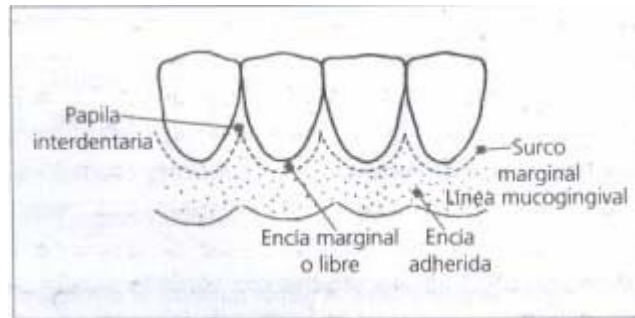


Figura 3. Zonas de la mucosa gingival²



Figura 4. Encía interdental²

2.1.4.-LÍQUIDO GINGIVAL.

El surco gingival contiene un líquido que filtra hacia él desde el tejido conectivo a través del delgado epitelio del surco, también se le conoce como fluido crevicular y posee propiedades antimicrobianas además de contener proteínas plasmáticas que podrían mejorar la adhesión del epitelio con el diente.

La función de la encía es de protección estructural – frente a traumatismos de masticación – y defensiva – por la acción que realiza la saliva en la superficie al actuar como lubricante con la descamación de las células epiteliales.

El flujo crevicular y el epitelio de unión aportan inmunoglobulinas y células inflamatorias frente a los microorganismos presentes en el surco gingival.¹

2.2.-ANATOMÍA MICROSCÓPICA DE LA ENCÍA.

La encía incluye una porción central de tejido conectivo cubierto por epitelio escamoso estratificado, con diferentes características según la zona anatómica.

2.2.1.- EPITELIO GINGIVAL.

El epitelio gingival se continúa con el epitelio bucal, cubre la superficie del margen gingival de la cresta a la línea mucogingival, donde termina la encía insertada.

Es escamoso, estratificado y queratinizado. Se compone de capas celulares de maduración de la lámina basal que limita con el tejido conectivo hasta la superficie cornea de la que se descaman las células.

La diferencia con el epitelio de la piel es la carencia del estrato lúcido que se sitúa entre el granuloso y el córneo. ^{1,3} (Fig. 5)

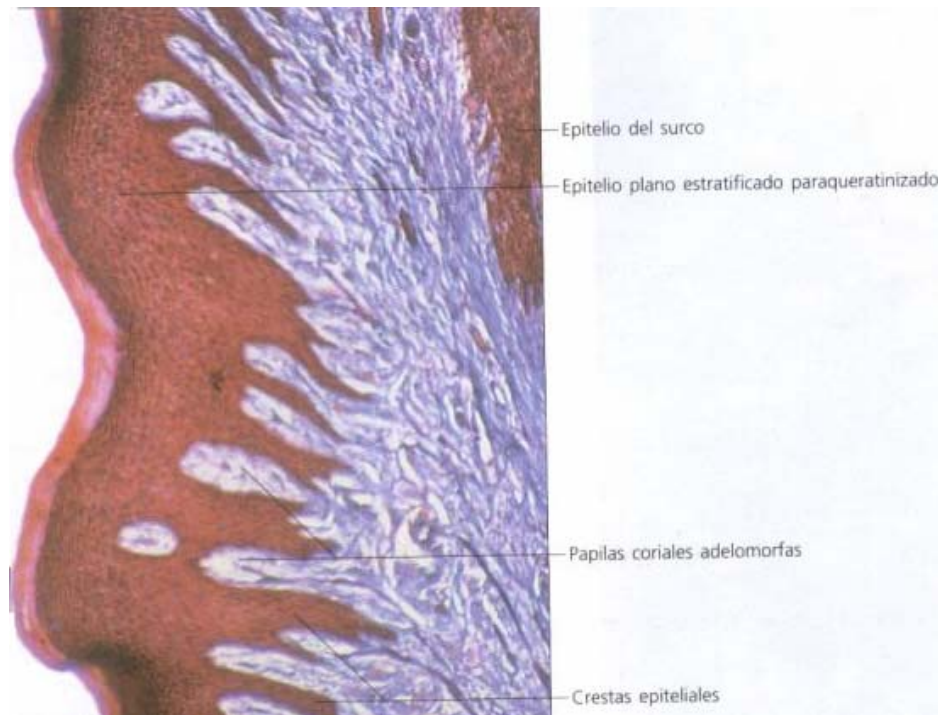


Figura 5. Detalle de la vertiente libre de la encía marginal ²

Según el grado de diferenciación de las células productoras de queratina, puede ser dividido en las siguientes capas celulares:

- estrato córneo
- estrato granuloso
- estrato espinoso
- estrato basal

El epitelio se une al tejido conectivo subyacente por medio de una lámina basal.

La lámina basal consta de 2 láminas llamadas lúcida y densa, esta última es adyacente al tejido conectivo.

Su característica principal son las zonas de unión electrodenensas entre células epiteliales basales y la lámina lúcida que se llaman hemidesmosomas.

2.2.2.-EPITELIO DEL SURCO GINGIVAL.

Este epitelio tapiza el surco gingival desde el punto más coronal del epitelio de unión hasta la cresta.

Es escamoso, estratificado, no queratinizado.

2.2.3.-EPITELIO DE UNIÓN.

Consta de una banda tipo collar de epitelio no queratinizado, escamoso estratificado.

El epitelio de unión se fija a la superficie dental mediante una lámina basal interna y con el tejido conectivo gingival por medio de una lámina basal externa. Adyacente a la línea amelocementaria, en la superficie radicular, se une también al cemento. ^{1, 3} (Fig. 6)

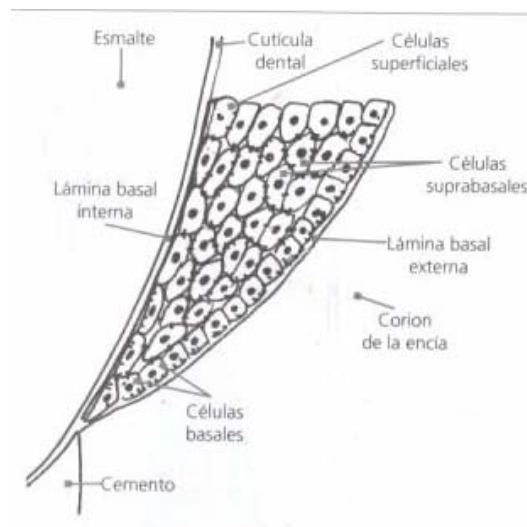


Figura 6. Organización del epitelio de unión ²

Las células que conforman el epitelio son:

-Queratinocitos.- Es el tipo celular principal del epitelio gingival, su proliferación ocurre por mitosis en la capa basal y su diferenciación es una secuencia de eventos bioquímicos y morfológicos a medida que migran desde la capa basal.

El cambio morfológico principal es un aplanamiento de la célula, prevalencia creciente de tonofilamentos y disminución de organelos.

-No queratinocíticas

* Células de Langerhans.- Presentadoras de antígenos

* Células de Merkel.-Receptores táctiles

* Melanocitos: Sintetizan el pigmento melanina.

Este tipo de células también denominadas “células claras” por su color mas blanquecino en los cortes histológicos se encuentran en la capa basal y espinosa del epitelio.

* Fibras colágenas : Su función es adosar y mantener firme la encía alrededor del diente y del hueso alveolar , así como proporcionar resistencia y defensa de las fuerzas masticatorias y se conocen como fibras gingivales.

1, 2

3.-TEJIDO CONECTIVO.

El tejido conectivo como su nombre lo implica, forma una continuidad con los tejidos y sus componentes para conservar al cuerpo integrado desde el punto de vista funcional.

Al igual que los otros 3 tipos de tejidos (epitelial, muscular y nervioso) este tejido está compuesto por células y matriz extracelular, que consiste en sustancia básica y fibras.

El Tejido conectivo funciona también como medio para el intercambio de dentritus metabólicos, nutrientes y oxígeno entre la sangre y muchas de las células del cuerpo.⁴

El tejido predominante de la encía y el ligamento periodontal es el conectivo, los componentes principales del tejido conectivo son las fibras colágenas (alrededor del 60% del volumen del tejido conectivo), fibroblastos (alrededor del 5%), vasos, nervios y matriz (alrededor del 35%).¹

3.1.-COMPONENTES CELULARES.

Los diferentes tipos de células presentes en el tejido conectivo son:

- 1.-Fibroblastos
- 2.-Mastocitos
- 3.-Macrófagos
- 4.-Granulocitos neutrófilos
- 5.-Linfocitos
- 6.-Plasmocitos

-Fibroblastos: Las células se agrupan en dos categorías células fijas y células transitorias. Las células fijas constituyen una población de células estables y de vida prolongada de las cuales las principales en este estudio son los fibroblastos los cuales sintetizan la matriz extracelular del tejido conectivo pueden encontrarse en estado inactivo o activo.

Los fibroblastos activos suelen residir en relación estrecha con haces de colágena, en los que se encuentran situados de manera paralela al eje de la fibra, los fibroblastos pueden diferenciarse en células adiposas, condrocitos y osteoblastos. ⁴ (Fig. 7)



Figura 7 Fibroblasto visto con aumento de microscopio electrónico. ³

-Mastocitos: Producen sustancias vasoactivas, que pueden afectar a la función del sistema microvascular y controlar el flujo de la sangre a través del tejido.

Sus gránulos citoplasmáticos contienen histamina, heparina, factor de anafilaxia quimiotáctico eosinofílico y bradicinina, todos son liberados en reacciones de anafilaxia.

-Macrófagos: Tiene una cantidad de diferentes funciones fagocíticas y sintéticas dentro el tejido, abundan en especial en tejido inflamado.

La capacidad de los macrófagos para ingerir, matar y digerir microorganismos depende de la interacción con otros leucocitos, elementos del sistema inmunitario en general y el complemento.

Los macrófagos también son importantes dado que secretan Interleucinas 1, 6, 8, y 10, factor de necrosis tumoral gama, interferónes alfa y gama prostaglandinas y colagenasa.

La colagenasa de los macrófagos puede tener una función importante en la destrucción de la colágena en los tejidos periodontales enfermos.

-Granulocitos neutrófilos: También llamados leucocitos polimorfonucleares en el citoplasma contiene numerosos lisosomas, que contienen enzimas lisosómicas.

-Linfocitos: Incluyen tres tipos de células

1.- Linfocitos T derivados del timo y con función en la inmunidad celular

2.- Linfocitos B derivados del hígado, bazo y médula ósea precursores de las células plasmáticas que intervienen en la inmunidad humoral

3.- Células asesinas naturales (NK).⁴

4.- MATRIZ EXTRACELULAR.

La matriz extracelular es un complejo de macromoléculas no vivientes elaboradas por las células y exportadas por ellas hacia el espacio extracelular.

La matriz extracelular del tejido conectivo propiamente dicho, está compuesta por una sustancia básica hidratada del tipo de los geles con fibras embebidas en ella.⁴ (Fig. 8)

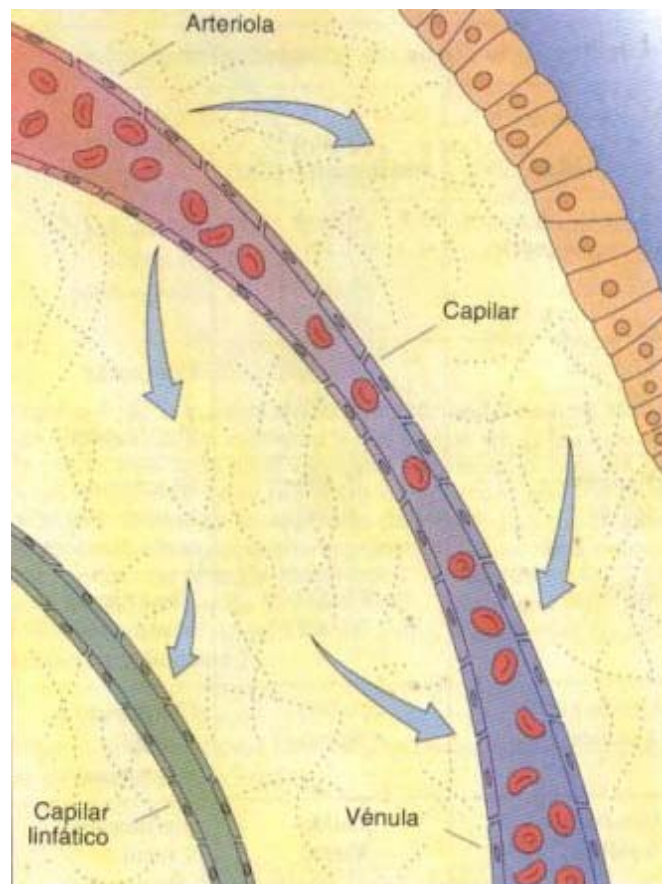


Figura 8. Esquema del flujo del líquido tisular⁴

4.1.-SUSTANCIA BÁSICA.

La sustancia básica está compuesta por glucosaminoglucanos, proteoglucanos y glucoproteínas de adhesión.

Los glucosaminoglucanos (GAG) son polisacáridos largos no flexibles y sin ramificaciones compuestos de cadenas unidas repetitivas de disacáridos , salvo el ácido hialurónico, todos los glucosaminoglucanos de la matriz extracelular están sulfatados y unidos de manera covalente a moléculas proteínicas para formar proteoglucanos (Fig. 9)

Cuando los GAG sulfatados forman enlaces covalentes con un centro proteínico constituyen los proteoglucanos, muchos de los cuales ocupan dominios gigantes, al ocupar un gran volumen resisten a la compresión y retrasan el movimiento rápido de microorganismos y células metastásicas.

La capacidad de las células para adherirse a los componentes de la matriz intracelular se encuentra mediada en gran medida por las glucoproteínas de adhesión. Las más importantes son la fibronectina y la laminina.

La fibronectina puede inducir la migración de muchos tipos celulares y participar en la reparación y regeneración de las heridas, con la organización del depósito de la matriz.

La laminina promueve la adhesión e interacción de las células epiteliales a los componentes de la membrana basal.⁴

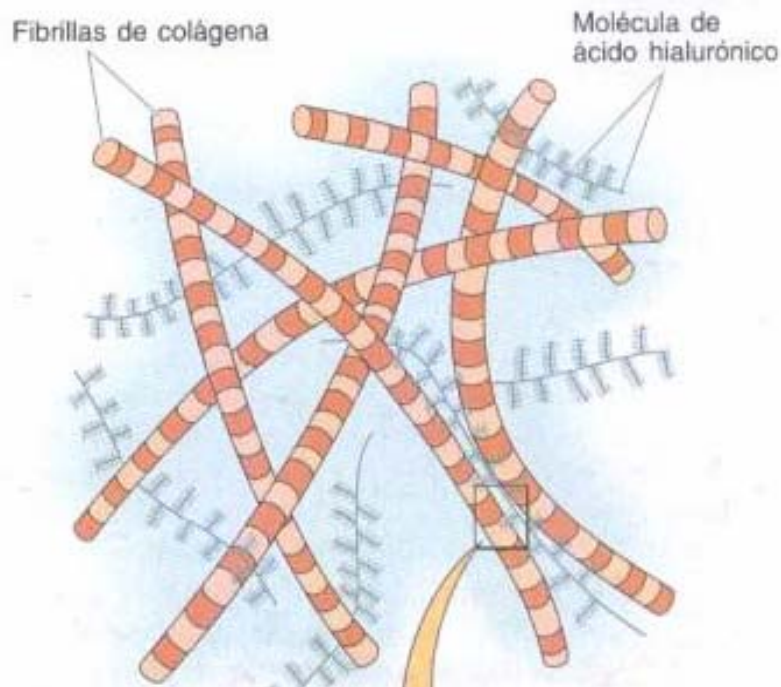


Figura 9. Esquema de la relación entre los proteoglucanos y las fibras de colágeno. ⁴

4.2.-FIBRAS.

Las fibras de la matriz extracelular brindan resistencia tensil y elasticidad a esta sustancia.

Los tipos de fibra son colágena, reticular y elásticas. Las fibras reticulares son de un tipo de colágena que se glucosila en grado elevado y forma fibras delgadas (Tipo III), muchos histólogos han conservado el término fibras reticulares por comodidad para la descripción de los órganos que poseen grandes cantidades de este tipo particular de colágena.

Las fibras del tejido conectivo son producidas por los fibroblastos.

4.2.1.-COLÁGENO.

Esta familia de proteínas es muy abundante, y constituye cerca del 20% de todas las proteínas del cuerpo.

La colágena forma una fibra flexible cuya resistencia a la tensión es superior a la del acero inoxidable de diámetro equivalente las cuales suelen medir menos de 10 μm de diámetro.

Estas fibras se forman a partir de fibrillas más delgadas elaboradas con un ensamblaje muy regular de subunidades uniformes más pequeñas, moléculas de tropocolágena.

Las moléculas de tropocolágena individuales están compuestas por tres cadenas polipeptídicas, denominadas cadenas alfa envueltas la una sobre la otra en una configuración helicoidal triple.

Cada cadena alfa posee cerca de 1000 residuos de aminoácidos, de los que cada tercer aminoácido es glicina, y la mayor parte de los restantes consisten en prolina, hidroxiprolina e hidroxilisina.

Aunque existen por lo menos 15 tipos de colágena, según la secuencia de aminoácidos de sus cadenas alfa, en la encía encontramos una mayor cantidad de colágeno tipo I, aunque también se encuentran otros tipos en menores proporciones.⁴

Muchas de las fibras colágenas en la encía y el ligamento periodontal están distribuidas irregular o aleatoriamente, la mayoría tienden a estar dispuestas en grupos de haces con una clara orientación.

Pueden dividirse en los siguientes grupos:

- Fibras circulares
- Fibras dentogingivales
- Fibras dentoperiósticas
- Fibras transeptales. ¹ (Fig. 10 y 11)

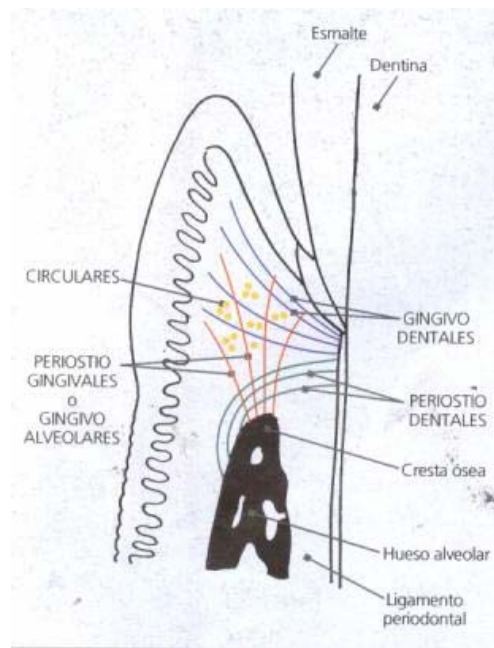


Figura 10. Fibras gingivales (corte vestibulolingual) ²

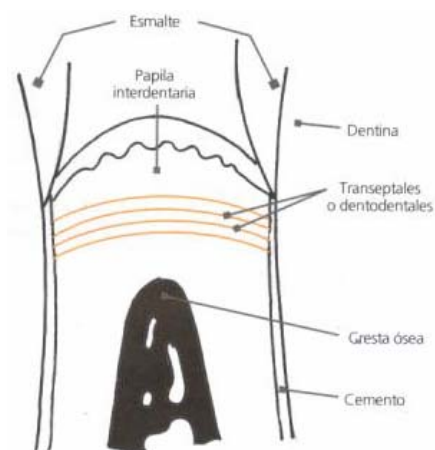


Figura 11. Fibras gingivales (corte mesiodistal) ²

4.2.1.1.-SÍNTESIS DEL COLÀGENO.

Antes de su secreción al espacio extracelular, es sintetizado como un precursor: procolágeno.

Las cadenas que constituyen esta molécula son sintetizadas por el RNAm específico que traducen su mensaje en el retículo endoplásmico rugoso (RER).

En este órgano se produce el metabolismo previo a la secreción extracelular con una hidroxilación de los residuos específicos de prolina y de lisina por los enzimas específicos. Posteriormente hay una glicosilación de la hidroxilisina y una adición de glucosa. En los extremos de la molécula los péptidos desprenden los grupos N terminales antes de ser liberados de los ribosomas como cadenas alfa-completadas.

Estas cadenas se reconocen a través del pro péptido C-terminal y permite su unión por medio de puentes di sulfúricos para ensamblar las 3 cadenas, formando la triple hélice.

El procolágeno, sale del RER en el complejo de Golgi es almacenado en las vesículas que los secretaran por exocitosis con la pérdida de sus extensiones terminales obteniéndose tropocolágeno.⁵ (Fig. 12)

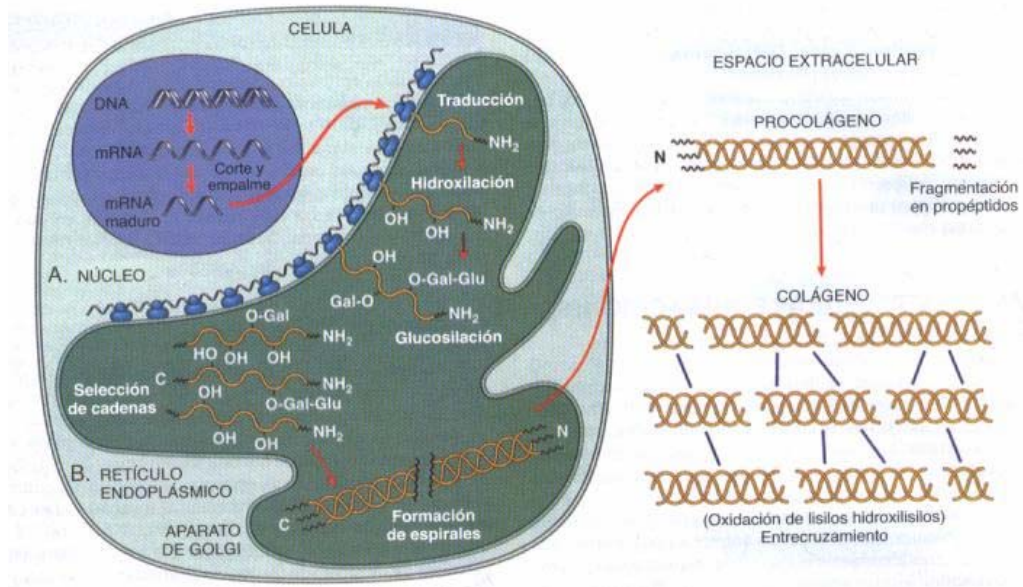


Figura 12. Pasos para la síntesis del colágeno.⁵

El metabolismo del colágeno puede estar alterado por diversos factores que modifican la actividad ya sea de forma directa o indirecta, entre estos factores se puede citar a los linfocitos T estimulados por antígenos, monolitos estimulados por fitohemaglutinina, citocinas, glucocorticoides.⁵

4.2.1.2.-DEGRADACIÓN DEL COLÁGENO.

El fibroblasto participa de forma activa en la degradación ya sea intracelular o extracelular el proceso por el que se lleva a cabo.

4.2.1.2.1.-INTRACELULAR.

Consiste en la fagocitosis como un mecanismo fisiológico. En situaciones patológicas disminuye su acción.

En esta función intervienen proteinasas y citocinas que modulan la acción, el factor de crecimiento transformador B (TGF B) aumenta la fagocitosis y la Interleucina 1B (IL-1B) la disminuye.

4.2.1.2.2.-EXTRACELULAR.

La metaloproteinasas es una familia de 23 miembros, son enzimas colagenolíticas, las cuales son necesarias para llevar a cabo la degradación de los componentes de la matriz extracelular en condiciones patológicas.

La degradación del colágeno tipo 1 se lleva a cabo mediante la acción de la colagenasa o también denominada metaloproteinasa 1 (MMP-1) y mediante productos microbianos que estimulan las citocinas.

Las enzimas colagenolíticas actúan en forma óptima con un pH neutro, no se almacenan en el interior de las células, se secretan de forma inactiva o unidas a inhibidores, presentan un núcleo metálico de zinc y son inhibidas por agentes quelantes.

La homeostasis entre la síntesis y degradación del colágeno es la que da por resultado el mantenimiento en la cantidad de colágeno en la matriz extracelular.

La colagenasa (MMP-1) actúa degradando el colágeno tipo I, II y VIII y tiene un papel fundamental en la inducción del agrandamiento gingival asociado a fármacos.

En la degradación del colágeno se conocen al menos 2 metaloproteinasas titulares distintas a la colagenasa que tienen función importante en la degradación de la matriz: Las gelatinasas que actúan sobre sustratos solubles y las proteogluconasas que facilitan la degradación de colágeno por la remoción de proteoglucanos protectores.

Los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP s) se contraponen al efecto catabólico de las metaloproteinasas y también los producen los fibroblastos mediante genes que los codifican. ⁶ (Fig. 13)

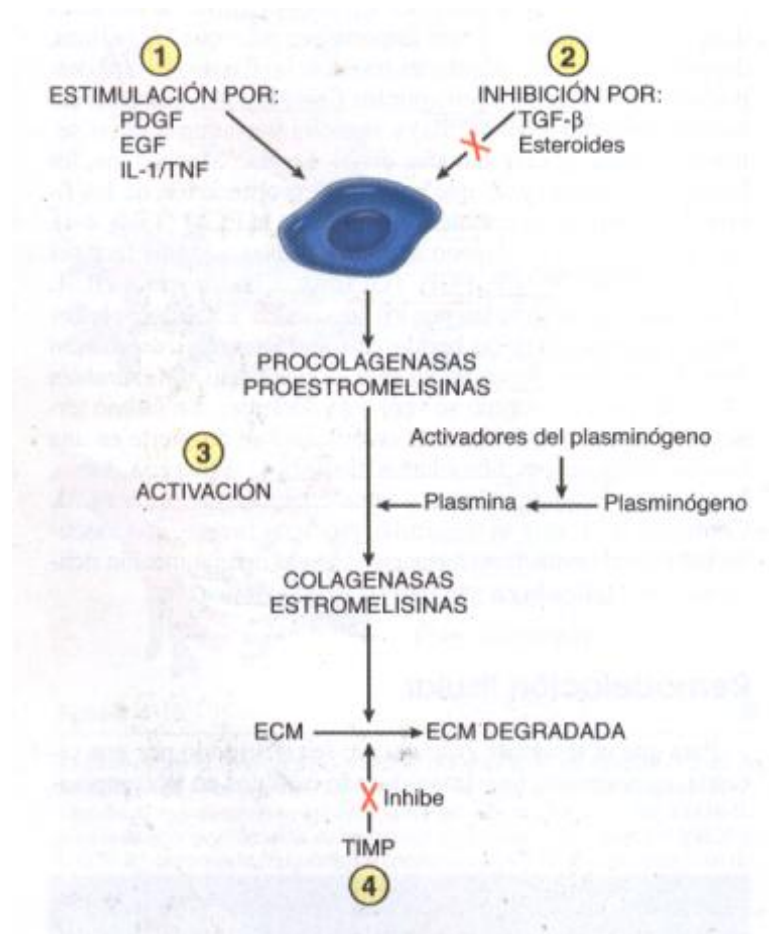


Figura 13. Regulación de las metaloproteinasas de la matriz ⁶

Estimuladores de la producción de colagenasa

Los mediadores de la producción son las citocinas en especial la Interleucina 1*B* (IL-1*B*) en su expresión por los fibroblastos. También se pueden citar a la prostaglandina E2 (PGE2) y el lipopolisacárido bacteriano.

Inhibidores de la producción de colagenasa

Sus inhibidores fisiológicos son los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) son glicoproteínas expresadas en muchas líneas celulares en concreto fibroblastos humanos, macrófagos y plaquetas.

La hidrocortisona y la dexametasona inhiben la expresión de la colagenasa en fibroblastos, macrófagos y en cultivos de órganos así como la fenitoína, ciclosporina y bloqueadores de canales de calcio aunque no de manera directa.⁶

4.2.2.-ELASTINA.

Es una proteína fibrosa fundamental rica en glicina y prolina que concede a los tejidos la propiedad de la flexibilidad y elasticidad. Es hidrofóbica por el predominio de grupos no polares.

Las fibras elásticas suelen asociarse a la red vascular y aparecen en el tejido conectivo de la mucosa alveolar.

Se ha comprobado que la lámina propia rica en fibras elásticas induce a la formación superficial del epitelio no queratinizado en cambio la que no presenta estas fibras favorece la expresión genética de epitelio queratinizado.⁵

5.-INFLAMACIÓN Y RESPUESTA INMUNE.

Los procesos inflamatorios e inmunes actúan en los tejidos gingivales para protegerlos contra el ataque microbiano y evitan que los microorganismos se extiendan o invadan los tejidos.

Durante el agrandamiento gingival asociado a fármacos el sobrecrecimiento está asociado casi siempre a procesos inflamatorios que prolongan y agudizan el mismo.

La respuesta adaptativa inmunitaria está relacionada con la participación de los microorganismos de la cavidad oral y sus toxinas que condicionan en la mayoría de los casos las respuestas defensivas.⁵

5.1.-INFLAMACIÓN.

Es el proceso básico de defensa del organismo ante una agresión. Se caracteriza por ser innata.

Se establecen dos fases de defensa:

Vascular: Cuyo objetivo es identificar y destruir al agente agresor

Reconstructiva: Reparación y Regeneración de la lesión producida.

Durante el proceso de inflamación existen cambios vasculares que consisten en dilatación de los capilares. La presión hidrostática aumentada permite una permeabilidad microvascular mayor con extravasación de células de defensa.

En estos cambios también intervienen prostaglandinas, histamina, factor activador de plaquetas, cininas, etc.

Normalmente las células ocupan la parte central del torrente sanguíneo teniendo muy poco contacto con el endotelio. Al aumentar la permeabilidad vascular, el flujo sanguíneo se hace más lento, lo que permite a los leucocitos acercarse al endotelio vascular, a este proceso se le denomina marginación.

La adherencia a la pared del vaso permite la emigración y quimiotaxis al espacio extravascular hacia el foco por acción de factores bacterianos solubles, leucotrienos, complemento, citocinas, Interleucina 1, factor de necrosis tumoral (TNF) y adhesinas.

Los monocitos tienen una gran capacidad de fagocitosis y se transforman en macrófagos en cuanto maduran y proceden de la circulación vascular.

Las células inflamatorias se concentran en áreas localizadas ahí fagocitan componentes bacterianos o eliminan el tejido dañado.⁵ (Fig. 14)

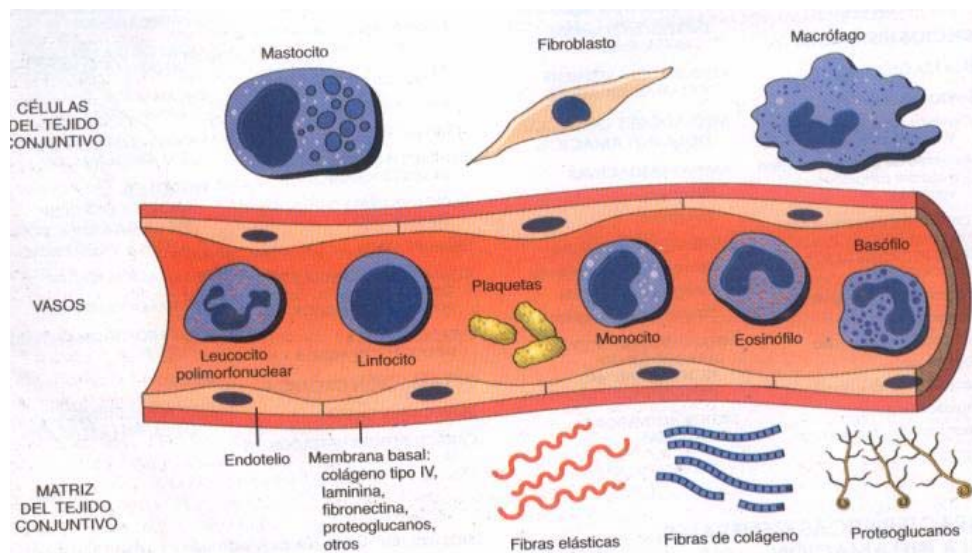


Figura 14. Células intravasculares y del tejido conectivo implicadas en la respuesta inflamatoria.⁵

5.1.1.-PROCESOS DE REPARACIÓN Y REGENERACIÓN.

Una lesión tisular grave e inflamación con daño a las células parenquimatosas conduce a una situación donde la reparación no se puede lograr por la simple regeneración del parénquima lo que provoca la liberación de señales químicas, que sirven para modular ordenadamente la migración, proliferación y diferenciación de las células, así como la síntesis y degradación de las proteínas que regulan la actividad celular.

5.1.1.1.-FIBROSIS.

Es un proceso de reparación ante una agresión que se lleva a cabo en el tejido conectivo específicamente en la armazón de los vasos nuevos de un tejido de granulación en la matriz extracelular y consta de 2 pasos:

- 1.-Emigración y proliferación de los fibroblastos
- 2.-Depósito de matriz extracelular

Proliferación: En el tejido de granulación se forman muchos vasos sanguíneos nuevos (angiogénesis), aumenta la permeabilidad y por ello de la matriz extracelular entran a los vasos fibroblastos.

La proliferación es estimulada por factores de crecimiento y citocinas que son producidos por las plaquetas y células inflamatorias.

Depósito de matriz extracelular: Conforme avanza la reparación, va disminuyendo el número de células endoteliales y de fibroblastos que proliferan y aumenta la capacidad de los fibroblastos de sintetizar colágena y de matriz extracelular.

La remodelación depende de la inhibición y síntesis de la colágena, los factores de crecimiento pueden estimular su síntesis pero también la pueden inhibir por activación de las metaloproteinasas.

5.1.2.-FACTORES DE CRECIMIENTO.

Los factores de crecimiento son proteínas mitógenas que son liberadas de manera autócrina, parácrina y endócrina y actúan sobre diferentes células por medio de receptores de membrana y sobre genes (prooncogenes).

Cuando se llega a juntar el factor de crecimiento con el receptor se forman segundos mensajeros para una cascada de reacciones para que se pueda actuar sobre el núcleo y activar a las células desencadenando la respuesta deseada. Poseen efectos como la locomoción, contractilidad y diferenciación celular. ⁵ (Fig. 15)

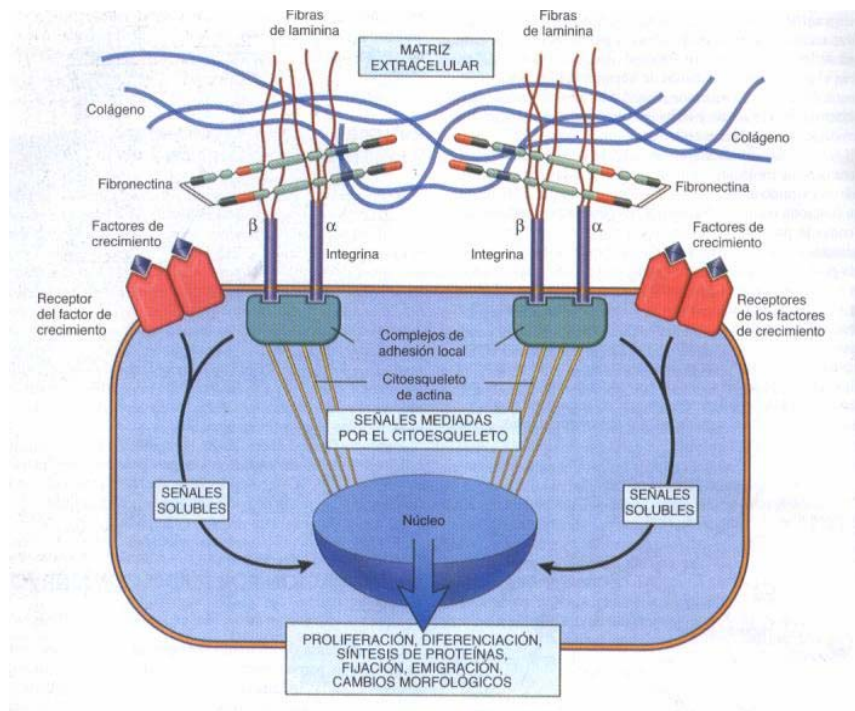


Figura 15. Esquema de los mecanismos por los que la matriz extracelular y los factores de crecimiento pueden influir sobre las proteínas. ⁵

Se clasifican en diferentes familias, en asociación con el agrandamiento gingival asociado a fármacos se han encontrado los siguientes:

5.1.2.1.-FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF).

Produce mitosis de células epiteliales y fibroblastos entre otros, participa en la regeneración y reparación de los tejidos, promueve la producción de glucosaminoglucanos y estimula el flujo del ion calcio, en la encía inflamada se localiza en concentraciones importantes.^{7,8}

5.1.2.2.-FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF).

Estimula la proliferación fibroblástica y la síntesis del colágeno III y IV así como de glucosaminoglucanos y fibronectina.⁵

5.1.2.3.-FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR β (TGF- β).

El factor de crecimiento transformador es una proteína que permite la distinción de 2 tipos: alfa y beta.

El alfa está relacionado químicamente con el factor de crecimiento epidermoide (EGF) por lo que presentan acciones en común y se unen al mismo receptor.

Son capaces de estimular a las células epiteliales, liberar iones calcio del hueso con inhibición de la actividad osteoblástica y facilitar la angiogénesis.⁵

5.1.2.4.-FACTOR DE CRECIMIENTO DE LOS QUERATINOCITOS (KGF).

El Factor de Crecimiento de los queratinocitos (KGF) es sintetizado y secretado por células mesenquimatosas como los fibroblastos y es un potente mitógeno para varios tipos de células epiteliales.

Se ha demostrado que este factor de crecimiento se encarga de la proliferación y migración de queratinocitos y se involucra en la remodelación de la matriz extracelular.^{5, 9, 10,11}

5.1.2.5.-FACTOR DE CRECIMIENTO DE LOS FIBROBLASTOS (FGF).

Se forma en diferentes células y se puede asociar con el heparán sulfato de la matriz que sirve como reservorio de los factores de crecimiento, activa la angiogénesis, migración de macrófagos, fibroblastos y células endoteliales en tejido lesionado

5.1.2.6.-FACTOR DE CRECIMIENTO DEL TEJIDO CONECTIVO (CTGF).

Actúa como mediador directo de las acciones del factor de crecimiento transformador B en la estimulación de la matriz extracelular, favorece la producción de colágeno tipo I, Integrina $\alpha 5$ y fibronectina desde los fibroblastos en forma de cascada en relación con TGF- β .⁵

5.2.-PROSTAGLANDINAS.

Los metabolitos del ácido araquidónico tienen una especial importancia en la patogenia de la inflamación por sus propiedades y relaciones con otras moléculas y elementos biológicos en procesos de gingivitis y con reabsorción de hueso alveolar en periodontitis.

La Prostaglandina E2 (PGE2)

Estimula la secreción de enzimas lisosomales y colagenasa por los macrófagos y regula directamente la producción del factor activador de los osteoclastos. Es vasodilatador e induce la producción de citocinas por diversas células.

Muchos estudios han examinado la asociación de esta prostaglandina con la enfermedad periodontal y sugirieron que su concentración en el líquido crevicular gingival aumenta en la gingivitis con respecto de la encía sana y está en concentraciones muy elevadas durante los periodos de progresión de la enfermedad.⁵

5.3.-RESPUESTA INMUNE.

El sistema linfoide es el encargado de las defensas inmunológicas del cuerpo. Las células del sistema linfoide protegen al cuerpo contra las macromoléculas extrañas así como de microorganismos invasores.

La reacción inmunológica manifiesta cuatro propiedades distintivas: especificidad, diversidad, memoria y reconocimiento de lo propio y lo extraño.

Los linfocitos B y T son los que manifiestan estas 4 características y junto con las células presentadoras de antígenos inician la reacción inmunológica y participan en ella.

Estas células se comunican entre sí mediante moléculas de señalamiento conocidas como citocinas, que se descargan como reacción a los encuentros con antígenos.

El reconocimiento de una sustancia como extraña estimula la producción de anticuerpos llamados inmunoglobulinas que se fijan al antígeno y los inactivan.

5.3.1.-INMUNIDAD HUMORAL.

Cuando se produce la presentación del antígeno a los linfocitos B estos inician un proceso de crecimiento y diferenciación a células plasmáticas que son las que producen las inmunoglobulinas. Por tanto la inmunidad humoral depende de la formación de anticuerpos.

Linfocitos B

Son linfocitos pequeños que se originan y se vuelven inmunocompetentes en la médula ósea .La célula B activada experimenta mitosis y forma células plasmáticas productoras de anticuerpos y células B de memoria

La inmunidad humoral se produce en caso de infecciones bacterianas agudas y en periodos cortos de tiempo.

5.3.2.-INMUNIDAD CELULAR.

También se le conoce como reacción inmunológica mediada por células.

Corresponde a los linfocitos T este tipo de defensa , los cuales son sensibilizados ante un antígeno específico , permanecen en tejido linfoide y son conocidos como linfocitos T de memoria, se mantienen como reserva a futuros ataques , por lo que las reacciones son mas enérgicas que en la primera exposición al antígeno. ⁵

Linfocitos T

Son varios los subtipos de linfocitos T que modulan la reacción celular, estos incluyen células T cooperadoras (T_H) que ayudan a la reacción celular de las células B para que se diferencien en células plasmáticas y produzcan anticuerpos, células T citotóxicas, T supresoras y T de memoria.^{3,4}

5.4.-CITOCINAS.

Son moléculas proteicas que actúan como reguladores del crecimiento y diferenciación celular, son mensajeros para la transmisión de señales a otras células y participan en la iniciación y el mantenimiento de las respuestas inflamatoria e inmunitaria.

Se distinguen por su función en: proinflamatorias, quimiotácticas, señaladoras linfocitarias y factores de crecimiento.

Originalmente las citocinas fueron denominadas por su actividad biológica pero la mayor parte de estas se denominaron Interleucinas (IL), las principales son:

IL-1-(a y B) :Estimula la proliferación de células T, fomenta la maduración de células B, la quimiotaxia de neutrófilos y macrófagos, aumenta la procolágena de los fibroblastos, la prostaglandina E2 (PGE2) y la actividad de la resorción ósea. Es secretada por monocitos, macrófagos, células B, fibroblastos, neutrófilos y células epiteliales entre otras.

IL-2: Fue llamada originalmente factor de crecimiento de las células T por su efecto sobre las células T activadoras de mitógenos o antígenos, estimula también la actividad funcional de los macrófagos es secretada por los linfocitos T cooperadores.

IL-3: Apoya el crecimiento y la diferenciación de las células hematopoyéticas.

IL-4 : Activa las células B , el crecimiento de los linfocitos T , la función de macrófagos y el crecimiento de mastocitos , también motiva la síntesis de Inmunoglobulina E por las células B.

IL-5: Motiva la proliferación de linfocitos B y de Inmunoglobulinas A y E.

IL-6: Estimula la producción de inmunoglobulinas por las células plasmáticas y junto con IL-1 activa la producción de linfocitos T cooperadores, la secretan macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales.

IL-7: Motiva la proliferación de linfocitos T estimulando la producción de IL-2 y sus receptores.

IL-8: Es quimiotáctica para los neutrófilos e incrementa su adhesión a las células endoteliales.

IL-9: Motiva la proliferación de linfocitos T en ausencia de un antígeno o las células que presentan antígenos.

Interferón gama (IFN g): Inhibidor de la síntesis del colágeno, lo elaboran leucocitos, fibroblastos y linfocitos T. ^{4,5}

6.-AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

El agrandamiento gingival es una alteración morfológica innata o adquirida parcial o total de la encía.

6.1.-CLASIFICACIÓN DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

El agrandamiento de la encía es una característica frecuente de la enfermedad gingival, son muchos los tipos de incremento de la masa gingival, y varían según los factores y los procesos patológicos que los producen.

I.- Incremento de volumen inflamatorio

- a) Crónico
- b) Agudo

II.- Aumento de volumen fibrótico

- a) Provocado por medicamentos (Fig. 16)
- b) Idiopático

III.- Incremento de volumen combinado (inflamatorio + fibrótico)

IV.- Incrementos de volumen relacionados con estados o enfermedades sistémicos

A) Aumento de volumen condicionado

- 1.- Pubertad
- 2.- Embarazo
- 3.- Deficiencia de vitamina C
- 4.- Gingivitis de células plasmáticas
- 5.- Incremento de volumen condicionado inespecífico (granuloma piógeno)

B) Enfermedades sistémicas que motivan aumento de volumen gingival

- 1.- Leucemia
- 2.- Trastornos granulomatosos

V.- Incremento de volumen neoplásico

- A) Tumores benignos
- B) Tumores malignos. ¹

Cuando se emplean los parámetros de localización y distribución se utilizan los siguientes parámetros.

Localizado: Se limita a la encía contigua a un solo diente o grupo de dientes.

Generalizado: Afecta a la encía en toda la boca

Marginal: Se limita a la encía marginal

Papilar: Confinado a la papila interdental

Difuso: Afecta a la encía marginal, a la insertada y a las papilas.

Discreto: Incremento de volumen aislado, sésil o pedunculado.



Figura 16. Aumento de volumen fibrótico ocasionado por el consumo de ciclosporina ²

7.-AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO A FÁRMACOS.

Se le denomina agrandamiento gingival farmacológico o asociado a fármacos al sobrecrecimiento gingival presentado como efecto adverso de la administración de algún fármaco, aunque se reconoce que su origen es en realidad multifactorial.

7.1.-CARACTERÍSTICAS GENERALES.

- Se presentan con mayor frecuencia en los sectores anteriores de la boca (incisivos, caninos y premolares)
- Tiene mayor prevalencia en personas jóvenes
- La aparición del agrandamiento se da, por lo general, dentro de los 3 primeros meses del uso del fármaco
- Comienza a nivel de papilas gingivales
- Indoloro
- Puede haber o no pérdida ósea
- No se asocia a pérdidas dentales
- Crecimiento rosa pálido, en forma de mora y de consistencia firme a la palpación.
- Nula tendencia a la hemorragia
- Existencia de sangrado cuando se asocia a placa dentobacteriana
- Deficiencia en los niveles séricos de ácido fólico
- Por lo general se presenta en zonas dentadas aunque se reportan casos en zonas edéntulas.
- El grado de agrandamiento varía en cada paciente
- Posible predisposición genética. ^{8,9, 13, 14, 15, 16,17}

7.2.-HISTORIA.

El agrandamiento gingival inducido por fármacos está documentado desde 1939 cuando Kimball observó cambios gingivales en pacientes epilépticos sometidos a terapia con difenilhidantoina sódica ó también llamada fenitoína.

Desde entonces se han iniciado estudios de agrandamiento gingival por administración de fenitoína y se han comunicado más casos incluso con otros fármacos antiepilépticos como fenobarbital y primidona.^{8,18}

Otros clínicos e investigadores observaron el mismo efecto en las papilas gingivales con la administración terapéutica de otros fármacos Rateitschak y Wisocki en 1983 con ciclosporina, que es un fármaco inmunosupresor descubierto por Borel en 1972.¹⁹

Lederman y Ramon de forma independiente en 1984 observaron en pacientes tratados con un fármaco antianginoso e hipotensor – nifedipina- un aumento de volumen de la encía con inflamación y mayor tendencia al sangrado.

Se han implicado con el agrandamiento gingival otros fármacos antagonistas de calcio en menor incidencia y prevalencia que nifedipina como verapamilo y Diltiazem, nitrendipina, felodipina, amlodipina, nicardipina y oxodipina.²⁰

7.3.-FÁRMACOS ASOCIADOS AL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

Principalmente se ha asociado a los fármacos: fenitoína, ciclosporina y bloqueadores de canales de calcio (nifedipina, verapamil, etc.) con el efecto adverso del agrandamiento gingival, aunque también se han documentado el uso de otros anticonvulsivantes, tracolimo, testosterona y anticonceptivos entre otros que se presentan con mucho menor frecuencia

7.3.1.-FENITOÍNA.

La fenitoína ó difenilhidantoína se utiliza por vía oral y parenteral como anticonvulsivo. (Fig. 17)

Se prescribe en el tratamiento profiláctico de las convulsiones tónico-clónicas y crisis parciales con sintomatología compleja

La fenitoína ha sido empleada en muchas otras condiciones incluyendo el tratamiento del dolor neuropático y arritmias cardíacas.

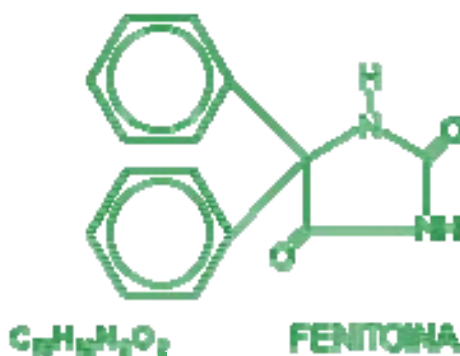


Figura 17. Estructura química de la fenitoína.²¹

Mecanismo de acción: los fármacos anticonvulsivantes elevan el umbral de las convulsiones y/o reducen la intensidad de la descarga. La fenitoína ejerce su efecto limitando la difusión de las descargas y su propagación. Los efectos de la fenitoína están relacionados con su acción sobre los canales de sodio de la membrana de la célula neuronal. En grandes dosis, la fenitoína se muestra excitatoria e induce convulsiones. Por sus efectos sobre los canales de sodio, la fenitoína es ligeramente antiarrítmica, actuando sobre las fibras de Purkinje. (Fig. 18)

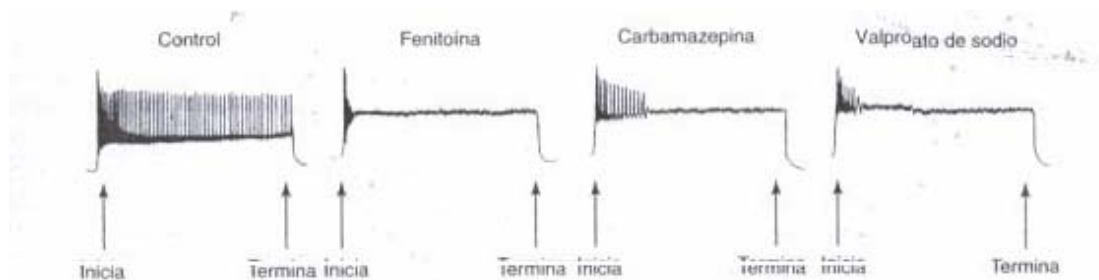


Figura 18. Efectos de los Anticonvulsivos sobre la descarga sostenida de alta frecuencia de los potenciales de acción por neuronas cultivadas.²¹

Farmacocinética: En general la absorción es lenta debido a la baja solubilidad de la fenitoína. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan a las 1.5 a 6 horas con las formulaciones "normales" mientras que en las formulaciones retardadas, el pico se alcanza a las 12 horas.

La fenitoína se une extensamente a las proteínas del plasma (90-95%) aunque este porcentaje puede ser menor en los pacientes con hipoproteinemia o en los sujetos con insuficiencia renal.

Atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la saliva, el semen, la bilis y los fluidos gastrointestinales. La fenitoína atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

En las mujeres embarazadas, las concentraciones fetales de fenitoína son idénticas a las de la madre.

Se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo. Es un teratógeno conocido que produce una serie de malformaciones fetales (conocidas como síndrome hidantoínico fetal). También se han descrito varios casos de cánceres, incluyendo neuroblastomas, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

A pesar de que es un hecho probado de que la fenitoína (y otros anticonvulsivantes) producen efectos teratogénicos, existe una controversia acerca de si estos fármacos deben ser o no usados durante el embarazo ya que las convulsiones son igualmente lesivas para los fetos.

Es aconsejable la administración de ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre. También es recomendable la monitorización de los niveles plasmáticos debido que existe una correlación entre las concentraciones en la sangre de la madre y la incidencia de malformaciones en el feto. Especialmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo, pueden alterarse su unión a las proteínas del plasma y su metabolismo siendo necesaria una monitorización adecuada.

Indicaciones: Tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas y la epilepsia de sintomatología compleja.

Contraindicaciones: La fenitoína no es eficaz en las convulsiones debidas a una hipoglucemia u otras causas metabólicas como por ejemplo, la hiponatremia.

La retirada abrupta del medicamento puede desencadenar crisis convulsivas o un estado epiléptico.

Se debe utilizar con precaución en los pacientes con discrasias sanguíneas producidas por fármacos o por alguna enfermedad hematológica debido al aumento potencial de toxicidad hemática por parte de la fenitoína.

No se recomienda la administración intramuscular de la fenitoína, debido a su errática absorción por esta vía. Además, el pH de 10-12 de la solución inyectable origina una fuerte irritación local y un intenso dolor, sin contar que puede producirse una necrosis aséptica.

Puede ocasionar visión borrosa, somnolencia, mareos y fatiga, reduciendo el estado de alerta del paciente.

Puede estimular la secreción del glucagón y alterar la secreción de insulina. Estos efectos combinados pueden producir hiperglucemia.

Se han descrito casos de eritema multiforme en pacientes tratados con fenitoína que fueron irradiados en la cabeza.

Interacciones: Los fármacos cuyo metabolismo se estimula con la fenitoína son los corticoesteroides , doxiciclina , metadona , mexiletina , quinidina , teofilina , aumenta el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio y de la ciclosporina.

Los fármacos que inhiben el metabolismo de la fenitoína son la amiodarona , capecitabina , cloranfenicol, felbamato , fluorouracilo, fluvoxamina, isoniacida, miconazol , ticlopidina.

La rifampicina disminuye sus valores séricos.

Otros fármacos que posiblemente sean afectados por la fenitoína son el paracetamol, el alosetrón, el bexaroteno, , la cevimelina, el citalopram, la disopiramida, el donepezilo, el estazolam, la galantamina, la levobupivacaina, la levodopa, la lidocaína, el mebendazol, la mexiletina, la mifepristona, el montelukast, el praziquantel y el zaleplon.

Reacciones adversas: Los principales signos de toxicidad asociados con la administración intravenosa son colapso cardiovascular y/o depresión del sistema nervioso central. Cuando se administra rápidamente puede aparecer hipotensión.

Trastornos cardíacos: reacciones cardiotóxicas graves con depresión de la conducción atrial y ventricular, y fibrilación ventricular.

Reacciones adversas sobre el tracto digestivo: incluyen las náuseas/vómitos, constipación, dolor abdominal y anorexia.

La hiperplasia gingival es una reacción adversa relativamente frecuente en los pacientes tratados crónicamente con fenitoína. (Fig. 19 y 20)

Es potencialmente hepatotóxica, aunque raras veces se observe esta reacción adversa. Se han descrito manifestaciones benignas de esta toxicidad caracterizadas por elevación de las enzimas hepáticas, o casos más graves de necrosis hepática focal o hepatomegalia. También puede producirse colestasis con ictericia.

Efectos metabólicos: Interfiere con el metabolismo de la glucosa, incrementando la secreción de glucagón y reduciendo la secreción de insulina.

Efectos hematológicos: Se pueden desarrollar varios tipos de discrasias sanguíneas durante un tratamiento con fenitoína. Se han descrito trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, macrocitosis, y anemia megaloblástica.^{21, 22,23}



Figura 19.-Agrandamiento gingival asociado al consumo de fenitoína.⁸



Figura 20. Agrandamiento gingival asociado al consumo de fenitoína.¹⁵

7.3.2.-CICLOSPORINA.

La ciclosporina es un agente inmunosupresor activo por vía oral y parenteral. La ciclosporina un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, producido por un hongo, el *Beauveria nivea* que se utiliza para prevenir el rechazo de los trasplantes.

También es efectiva en varias condiciones autoinmunes tales como la uveítis, la diabetes tipo I, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y algunas nefropatías.

Mecanismo de acción: La ciclosporina induce la inmunosupresión inhibiendo la primera fase de la activación de las células T. En esta fase se produce la activación transcripcional de los algunos productos (interleucinas IL-2, IL3 e IL-4, TNF-a e interferón g) que permiten que la célula progrese desde la fase G0 a la fase G1.

La ciclosporina se une a una inmunofilina llamada ciclofilina (CpN). Las inmunofilinas son unas proteínas distribuidas por todos los compartimentos celulares que fijan a los inmunosupresores.

Seguidamente, se forma el complejo ciclofilina-ciclosporina que inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina (CaN), una enzima que es activada por la calmodulina y el calcio.

La calcineurina promueve la migración del Factor nuclear activador de células T NF-AT del citoplasma al núcleo donde activaría la transcripción del gen de la Interleucina 2 IL-2. Por este motivo, la inhibición de la calcineurina resulta en el bloqueo de las señales de transducción del factor nuclear de las células T activadas y actúa bloqueando el paso de la fase G0 a G1 del ciclo celular. (Fig. 21)

Entre las proteínas cuya transcripción se encuentra inhibida se incluyen la interleucina-4, el ligando a CD40 y las que se requieren para la activación de las células Y (IL-2 e interferón gamma).

La ciclosporina no afecta la producción de anticuerpos que son independientes de las células T. ^{21, 22, 23,24}

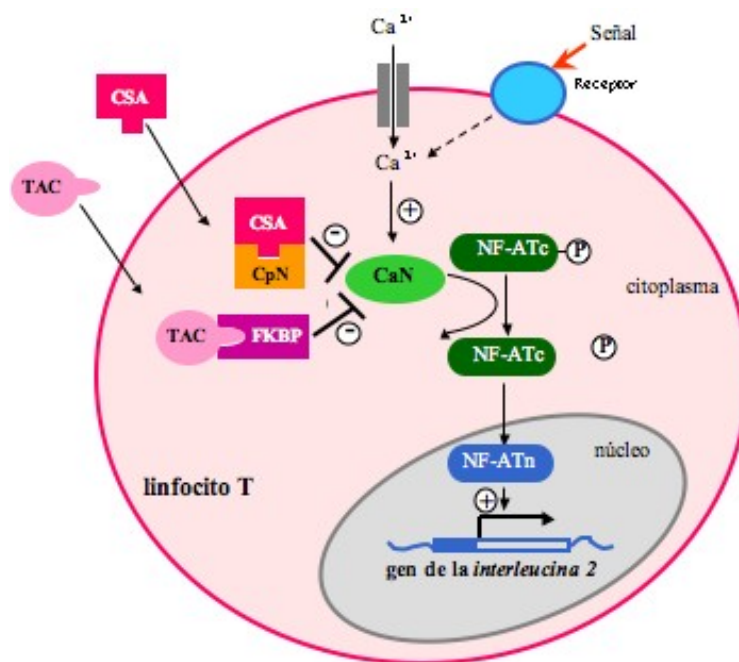


Figura 21. Mecanismo de acción de la ciclosporina y el tacrolimo. ²⁴

Farmacocinética: Se puede administrar por vía oral o intravenosa. Sin embargo, debido a su baja solubilidad en medios acuosos, la absorción oral es impredecible, por lo que es difícil encontrar la equivalencia entre las dosis orales y las intravenosas.

Se distribuye ampliamente por todo el organismo, cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

El fármaco muestra una distribución mayor en el hígado, páncreas y tejido adiposo, mientras que su penetración en el sistema nervioso central es escasa, la ciclosporina se fija a las proteínas del plasma en un 90% siendo esta unión dependiente de la temperatura y de otros parámetros.

Indicaciones: Profilaxis del rechazo en los trasplantes de riñón y de hígado y para la prevención de enfermedad injerto frente al huésped.

Contraindicaciones y Precauciones: La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad del paciente hacia las infecciones y al desarrollo de neoplasias, especialmente los linfomas y cánceres de piel.

Durante un tratamiento inmunosupresor pueden desarrollarse infecciones bacterianas, víricas, protozoarias o fúngicas que pueden ser potencialmente fatales. Además, cualquier infección vírica latente, como por ejemplo una infección por herpes, puede reactivarse al iniciar un tratamiento con ciclosporina.

La ciclosporina está contraindicada en pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que padezcan una insuficiencia o enfermedad renal. Además, todos los pacientes que reciban al mismo tiempo que la ciclosporina otros fármacos nefrotóxicos deberán ser cuidadosamente monitorizados para evitar el riesgo de una nefrotoxicidad.

El riesgo de toxicidad renal aumenta a medida que se aumentan las dosis.

Debido a sus efectos sobre el sistema nervioso simpático, puede aumentar la presión sanguínea arterial. En cualquier paciente con hipertensión diagnosticada antes de iniciar un tratamiento con ciclosporina, se deberá ajustar de forma precisa la medicación antihipertensiva para un buen control de la presión arterial en el momento en el que se inicie la medicación inmunosupresora.

La ciclosporina se excreta en la leche materna, debiéndose evitar la lactancia.

La hiperuricemia se produce en el 85% de los trasplantes renales tratados con ciclosporina por lo que es conveniente monitorizar cuidadosamente los niveles de ácido úrico.

Interacciones : Puede ocurrir una nefrotoxicidad aditiva si la ciclosporina se administra con otros fármacos nefrotóxicos tales como la amfotericina B, aciclovir, antibióticos aminoglucósidos, bacitracina sistémica, cisplatino, foscarnet, melfalan, polimixina B, y vancomicina.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroídicos (AINES) pueden ocasionar un efecto aditivo sobre la nefrotoxicidad, se recomienda utilizar las dosis más bajas posibles.

Fármacos que aumentan las concentraciones en sangre de la ciclosporina: Diltiazem, Verapamil, Nicardipina, felodipina, Mibefradil, Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Claritromicina, Eritromicina, Quinupristina, Troleandomicina, Metilprednisolona, Mifepristona Alopurinol, Bromocriptina, Danazol, Metoclopramida, Colchicina, Amiodarona, Troglitazona, Nefazodona.

Fármacos que reducen las concentraciones en sangre de la ciclosporina: Rifampina, Nafcilina, Rifabutina, Clindamicina, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Octreotide, Ticlopidina, Orlistat, Pioglitazona, Hierba de San Juan.

Reacciones adversas: La reacción adversa más frecuente observada es la nefrotoxicidad que se ha documentado en todo tipo de pacientes.

Algunos pacientes tratados con ciclosporina, especialmente después de un trasplante de médula ósea, desarrollan un síndrome similar a la púrpura trombótica trombocitopénica idiopática o al síndrome hemolítico-urémico que puede resultar en el fracaso del trasplante.

Durante el tratamiento puede desarrollarse una hipertensión ligera o moderada, disminuyendo su incidencia a medida que se prolonga el tratamiento.

La toxicidad hepática, se manifiesta por Hiperbilirrubinemia en el 4-7% de los pacientes trasplantados.

En el 4-16% de los pacientes se produce hiperplasia gingival, aunque en un estudio la incidencia de esta alcanzó el 30%. (Fig. 22 y 23)

La hiperplasia gingival es similar a la que se produce con la fenitoína y suele ser más frecuente en pacientes pediátricos. Es reversible al discontinuar el tratamiento con el fármaco.^{21,22, 23,25}



Figura 22.- Agrandamiento gingival asociado al consumo de ciclosporina⁸



Figura 23. Agrandamiento gingival asociado al consumo de ciclosporina²⁶

7.3.3.-ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO.

El ion calcio (Ca^{++}) juega un importante papel en muchos procesos biológicos, vitales para el organismo.

Su presencia es indispensable para la coagulación de la sangre, el acoplamiento estimula la secreción de las glándulas exócrinas y endocrinas, la liberación de los neurotransmisores en el sistema nervioso, participando también en los procesos de excitación. (Fig.24)

Las drogas bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la entrada de calcio en el corazón y en el músculo liso representan el adelanto más importante de la terapéutica cardiovascular de la década de los 70s.

Los bloqueadores de los canales de calcio comprenden un grupo muy amplio de fármacos de diferentes características farmacológicas pero con una acción similar en el manejo y control de los trastornos cardiovasculares, especialmente indicados en la insuficiencia coronaria aguda y crónica (por espasmos o por arteroesclerosis) la hipertensión arterial y las arritmias cardíacas.

Su denominación obedece al bloqueo molecular de los canales de calcio (Ca^{++}) en las membranas celulares de las células miocárdicas y en las células del músculo liso arterial.

Mecanismo de acción: El incremento de la concentración de Ca^{++} citosólico aumenta la contracción de las células de músculo liso cardíacas y vasculares. A fin de iniciar la contracción de miocitos cardíacos, es más importante el ingreso de calcio extracelular.

La liberación de Ca^{++} de sitios de depósito extracelulares también contribuye a la contracción en músculo liso vascular, de modo particular en algunos lechos vasculares.

Las concentraciones de Ca^{++} citosólico pueden aumentar por diversos estímulos contráctiles. Por tanto muchas hormonas aumentan la entrada de Ca^{++} a través de los canales llamados operados por receptor, en tanto que las concentraciones externas altas de potasio (K^+) y los estímulos eléctricos despolarizantes incrementan la entrada de Ca^{++} a través de canales sensibles a voltaje.

Los antagonistas de canales de calcio actúan por unión a la subunidad α_1 de los canales de calcio tipo L y disminución del flujo de calcio a través del canal.

Muchos antagonistas del calcio muestran dependencia del uso (es decir, bloquean con mayor eficacia las células en donde los canales de calcio son más activos).

Por la misma razón también muestran acciones bloqueantes dependientes del voltaje y el bloqueo inducido es mas intenso cuando la membrana está despolarizada, lo que provoca la apertura e inactivación del canal de calcio.

21,22, 23,25

Efectos farmacológicos:

Acciones cardiacas: Los antagonistas del calcio pueden provocar bloqueos atrioventriculares y reducir la frecuencia cardiaca al actuar sobre los tejidos de conducción, pero este efecto es contrarrestado por un aumento reflejo de la actividad simpática, secundario a los efectos vasodilatadores.

Por ejemplo, la nifedipina provoca típicamente una taquicardia refleja; diltiazem modifica poco o nada la frecuencia cardiaca y verapamilo reduce la frecuencia cardiaca.

Músculo liso vascular: Los antagonistas del calcio producen una vasodilatación arterial generalizada, reduciendo por tanto la tensión arterial, pero no actúan sobre las venas.

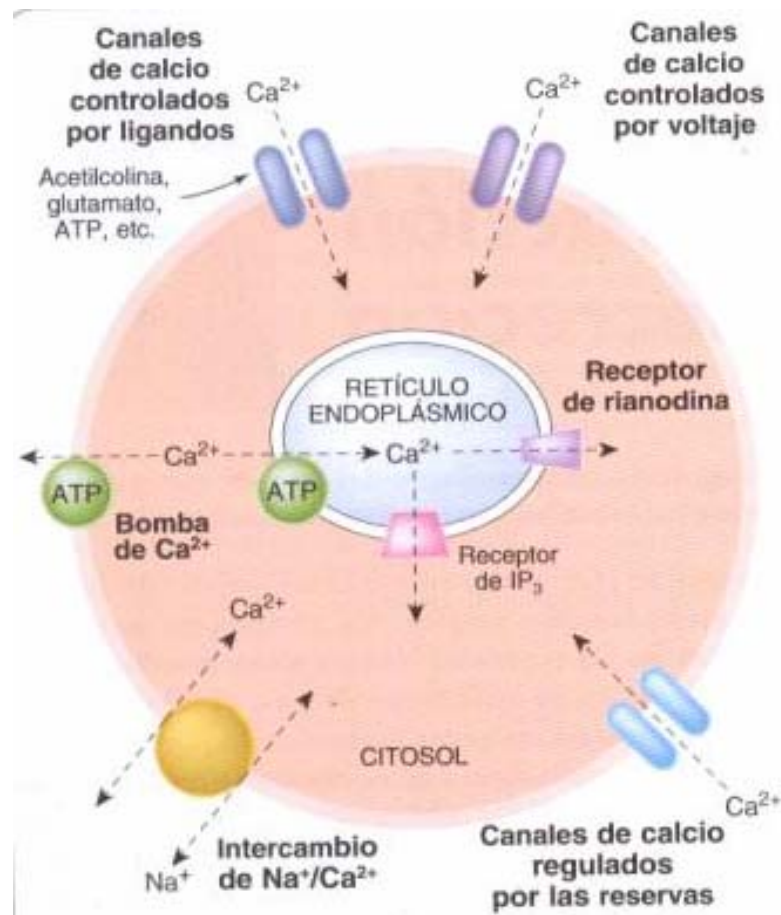


Figura 24. Regulación del calcio intracelular. ²²

Farmacocinética: Los antagonistas del calcio utilizados clínicamente se absorben bien en el tubo digestivo y se administran por vía oral, salvo en algunas indicaciones especiales, como la hemorragia subaracnoidea, para la que existen preparados intravenosos. Son ampliamente metabolizados.

Clasificación

Los antagonistas de los canales de calcio se clasifican por su naturaleza química en:

Dihidropiridinas: Nifedipina, nicardipina, isradipina, amlodipina, felodipina, nimodipina, nisoldipina, lacidipina.

Derivados de fenilalquilamina : Verapamil

Derivados de las benzodiazepinas : Diltiazem

Interacciones: El verapamil, diltiazem y nicardipina (pero no la nifedipina) inhiben a las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y el metabolismo de la ciclosporina.

La cimetidina disminuye el metabolismo de los bloqueadores de canales de calcio, la fenitoína y rifampicina aumentan su metabolismo.

Efectos adversos: Las dihidropiridinas de vida corta provocan sofocos y cefalea debido a su acción vasodilatadora.

El verapamil puede causar estreñimiento, probablemente por sus efectos sobre los canales de calcio de los nervios gastrointestinales o del músculo liso.^{21, 22, 23,25}

El agrandamiento gingival es otro efecto adverso de estos fármacos. (Fig. 25, 26 y 27)



Figura 25. Agrandamiento gingival asociado al consumo de nifedipina.⁸



Figura 26. Agrandamiento gingival asociado al consumo de amlodipina.⁷



Figura 27. Agrandamiento gingival asociado al consumo de nifedipina.²⁷

7.4.-PREVALENCIA.

Fenitoína: La incidencia de agrandamiento gingival asociado a este fármaco varía desde un 3 a un 84 % de los pacientes que la consumen.

Ciclosporina: Su incidencia varía de un 10 a un 70 % en los pacientes bajo este tratamiento inmunosupresor.

Bloqueadores de canales de calcio: Su incidencia es de aproximadamente un 20 a 30 % de los pacientes que los consumen.^{7,13 26}

8.-PATOGENIA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO A FÁRMACOS.

A lo largo del tiempo en que se ha estudiado el agrandamiento gingival asociado a fármacos se ha demostrado que su origen es multifactorial y muy similar en cuanto a su histología y manifestaciones clínicas en los distintos fármacos que lo inducen.

8.1.-POBLACIONES FIBROBLÁSTICAS.

Los estudios de investigación han puesto en evidencia la existencia de subpoblaciones de fibroblastos.

Una subpoblación serían los reactivos, denominados *responder* que incrementan su actividad de síntesis intracelular y extracelular ante terapia con fármacos inductores.

Otra subpoblación sería la conocida como *non responder* que no manifiesta cambios a pesar de la inducción farmacológica y con menor síntesis proteica.

La proporción de cada subpoblación estaría determinada genéticamente, lo que explica la susceptibilidad mayor de algunas personas al agrandamiento gingival.^{12, 28, 29, 30}

La prueba de esta influencia genética se da en estudios de cultivo de fibroblastos procedentes de gemelos sometidos a fenitoína, los gemelos monoigóticos presentan una similitud en la síntesis de proteínas que no ocurre en los gemelos dizigóticos.

De esta manera la fenitoína o sus metabolitos tendrían efectos sobre la población de fibroblastos *responder* de forma directa o a través de mediadores que facilitarían su proliferación o una alteración en su morfología, lo que no ocurriría con los fibroblastos de baja actividad o *non responder*.³⁰

Podría haber acción farmacológica de la ciclosporina inhibiendo a nivel celular la apoptosis de los fibroblastos programada genéticamente, ya que al parecer se ha encontrado una correlación positiva entre la concentración plasmática de ciclosporina y la expresión de la proteína bcl-2 que reduce la muerte celular mediante diferentes estímulos, a diferencia de la proteína p53 que produce la acción contraria.^{31,32}

8.2.-INTERACCION CON LA PLACA DENTOBACTERIANA.

En la mayoría de los estudios es mencionada la interacción existente entre la placa bacteriana con el agrandamiento gingival asociado a fármacos.

Se dice que la presencia de placa es un factor exacerbante del agrandamiento.^{15, 32,34}

El sangrado gingival, no habitual en este tipo de agrandamientos nos indica la existencia de un componente inflamatorio anexo que es originado por el biofilm bacteriano.^{12, 29}

De igual manera la presencia del incremento de volumen dificulta el control de la placa. Esto origina un proceso inflamatorio secundario que complica el aumento de volumen que el fármaco causa.

Incluso se han encontrado mayores concentraciones de ciclosporina y sus metabolitos en sitios en donde la inflamación es mayor debido a la presencia de placa por lo que esta podría actuar como reservorio del fármaco incrementando la severidad del agrandamiento.^{12,29}

Los grados e inflamación de cada individuo dependen de la producción de citocinas proinflamatorias como las interleucinas que estimulan la proliferación de fibroblastos gingivales y potencializan el metabolismo del colágeno en los fibroblastos.³⁵

Se menciona que ciclosporina y fenitoína podrían reducir el número de neutrófilos y linfocitos en las fases aguda y crónica de la inflamación.³⁶

Según algunos estudios *in vitro*, la ciclosporina y la nifedipina disminuyen la acción del lipopolisacárido (LPS), procedente de algunos microorganismos, que tiene un efecto inhibitorio sobre la proliferación de fibroblastos gingivales y en la expresión de RNA m de la colagenasa en los mismos por lo que se reduce la degradación del colágeno.

No se ha relacionado este mismo efecto con el uso de fenitoína.^{35,36}

Un estudio *in vitro* puso en evidencia la interacción de nifedipina con la inflamación al observar un aumento máximo de la proliferación y síntesis de DNA de fibroblastos cuando había presencia combinada de nifedipina e interleucina 1 α (IL-1 α) la cual se encuentra durante los procesos inflamatorios, en este caso asociado a placa dentobacteriana.³⁷ (Fig. 28)

La ciclosporina también podría influir en la síntesis de prostaglandinas , disminuiría de forma significativa la síntesis vascular de prostaglandina 1, la cual tiene una función de regulación de la proliferación celular y de la matriz extracelular en la encía , por lo que la influencia de la ciclosporina tendría un efecto estimulante de la actividad proliferativa y mitótica de los fibroblastos , también influye en la síntesis de Prostaglandina E (PGE) de forma directa a través de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF α).

La fenitoína actúa a través de citocinas como Interleucina 1B o factor de necrosis tumoral aumentando la síntesis de PGE. ^{37,29}



Figura 28. Agrandamiento gingival asociado a nifedipina y en relación con placa dentobacteriana. ¹⁶

8.3.-RELACION CON LA HOMEOSTASIS DEL COLÁGENO.

La mayor parte de los autores sugieren como mecanismo de inducción del agrandamiento un desequilibrio entre la síntesis y degradación del colágeno. ^{6, 8,35}

La colágena tipo I es la proteína mas abundante en los mamíferos y se ha encontrado que los fármacos inducen la excesiva acumulación de este tipo de colágeno en la matriz extracelular.

La fibrosis sería una consecuencia del fracaso en el equilibrio de la síntesis y degradación del colágeno con un incremento y/o una disminución en su degradación, como resultado estaría la acumulación de fibras colágenas y por consiguiente el aumento de volumen gingival .^{6, 38}

Algunos investigadores creen que esta fibrosis es consecuencia del aumento en la síntesis de colágeno.^{30, 39}

En un estudio con fibroblastos *responder* sometidos a bloqueadores de canales de calcio y fenitoína y se observó un aumento significativo sobre la síntesis de colágeno y su DNA al comparar con fibroblastos *non responder*.³⁰

Pero la mayoría de los autores coinciden en que la fibrosis se debe a la disminución en la degradación del colágeno.

En diversos estudios se ha encontrado que la nifedipina y ciclosporina reducen la actividad de la colagenasa y disminuyen la fagocitosis del colágeno tipo I dependiente de fibroblastos , además de observarse reducción de los receptores de superficie del colágeno (integrinas $\alpha 1$, $\beta 1$ para colágeno IV y $\alpha 2 \beta 1$ para colágeno I).^{6, 35, 40,41}

En algunos estudios realizados en tejido obtenido de agrandamientos gingivales asociados al uso de nifedipina se encontró que se encuentra incrementada la cantidad de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP s) así como del RNA mensajero para su activación.

En un estudio *in vitro* fueron sometidos fibroblastos gingivales humanos a diferentes dosis de fenitoína y se comprobó por técnicas de proliferación celular, que se producía una reducción de la degradación del colágeno en sus 2 vías o sea afectación de la colagenasa y sus inhibidores y disminución de los receptores de superficie $\alpha 2 \beta 1$ para la endocitosis.^{6, 13, 40}

En otro estudio se encontró que el colágeno tipo VI y el RNA mensajero para su activación incrementan significativamente en fibroblastos gingivales de tejido tomado de agrandamientos gingivales asociados a nifedipina y fenitoína, este tipo de colágeno es resistente a las colagenasas bacteriales y a las metaloproteinasas de la matriz, incluyendo MMP-1 por lo que puede permanecer en el tejido aún durante condiciones inflamatorias ocasionando su acumulación y por tanto agrandamiento gingival.⁷

Lo que demuestra por distintos autores que la fenitoína es capaz de inducir la síntesis del colágeno y la reducción de su degradación lo que podría explicar la mayor incidencia de agrandamiento con este fármaco en comparación con ciclosporina o bloqueadores de canales de calcio.

8.4.-AUMENTO DE GLUCOSAMINOGLUCANOS EN LA MATRIZ EXTRACELULAR.

Otro hallazgo importante en los agrandamientos gingivales es que la acumulación de colágeno es acompañada por la importante expresión de elementos no colágenos en la matriz extracelular.⁴²

En un estudio realizado en muestras de agrandamiento gingival asociado a ciclosporina se encontró mayor expresión de RNA m para betaglicano que es el receptor para factor de crecimiento transformador β .

El factor de crecimiento transformador β se encuentra en niveles aumentados en fibroblastos y células inflamatorias de agrandamientos asociados a nifedipina y fenitoína, esto se asocia a su vez con el incremento en la síntesis del proteoglucano heparán sulfato.^{28,42}

La inflamación gingival favorece una reducción de la actividad fagocítica de los fibroblastos en el tejido inducido por ciclosporina o fenitoína, lo que podría explicar el aumento de tejido sintetizado y acumulado en la matriz extracelular.

Se ha observado en encía de pacientes con agrandamiento gingival un incremento intra y extracelular de glucosaminoglucanos.⁴³

8.5.-RELACIÓN CON EL METABOLISMO HORMONAL.

Se ha comprobado que los andrógenos se metabolizan usualmente en la encía, sus productos activos (5 α -dihidrotestosterona y 4-androsteneidona) promueven una proliferación de los fibroblastos con un efecto estimulador de su actividad sintética.

Este proceso aumentaría por la inflamación gingival asociada a la placa bacteriana, de forma más evidente en la mujer al comparar su capacidad metabólica con el hombre.

De esta manera por influencia de hormonas sexuales al agrandamiento gingival sería mas prevalente en edades tempranas.

Se ha comprobado *in vitro* con sustratos de testosterona y de 5^a-dihidrotestosterona que su síntesis se encuentra aumentada en cultivos de fibroblastos sometidos a fenitoína, IL-1B y EGF. Este metabolito activo participaría en la producción de matriz extracelular.

Por el mismo motivo la acción de sustancias antagónicas como algún inhibidor de la fosfatasa alcalina o un antiandrógeno como el finasteride , podría influir en la reducción en los niveles de andrógenos en los fibroblastos estimulados por fenitoína y disminuir el agrandamiento gingival.^{25,28}

8.6.-INFLUENCIA DEL FLUJO DEL ION CALCIO.

A pesar de sus distintos fines terapéuticos los fármacos asociados con agrandamiento gingival actúan como antagonistas de canales de Ca⁺⁺ es decir que bloquean el flujo de iones calcio dentro de las células.

Las integrinas regulan muchas señales de transducción, la integrina $\alpha 2 \beta 1$ regula la fagocitosis de el colágeno en fibroblastos gingivales y es regulada por calcio intracelular, al bloquear los canales de calcio los fármacos disminuyen su acción.⁴⁴

El calcio además activa la proteína cinasa C que juega un papel importante en la regulación de la expresión del gen de las metaloproteinasas.^{6,35}

8.7.-EFECTO INMUNOSUPRESOR.

Los fármacos asociados disminuyen la respuesta inmune, lo cual desarrolla un papel importante en el agrandamiento gingival.

La ciclosporina inhibe específicamente los linfocitos T cooperadores y la activación de los macrófagos, por lo que inhibe la degradación del colágeno por sus dos vías.

Se ha comprobado una disminución en la secreción de Inmunoglobulina A (IgA) durante el tratamiento con fenitoína y otros antiepilépticos como carbamazepina lo que provoca una dificultad para el reconocimiento de los antígenos, favoreciendo la acción de la placa dentobacteriana y aumentando por tanto la respuesta inflamatoria de esta.

Los antagonistas de los canales de calcio presentan un efecto inhibitorio de la activación linfocitaria después de la estimulación por mitógenos, la migración linfocítica inducida por citocinas, su actividad citotóxica y la síntesis protéica intracelular. La reducción de los linfocitos T podría ocurrir por interferencia con las células fagocíticas y con cambios entre las proporciones de linfocitos y macrófagos.^{10, 45}

8.8.-FACTORES DE CRECIMIENTO.

*Factor de crecimiento epidermoide (EGF)

La fenitoína regula su metabolismo en la membrana plasmática para que se produzca la estimulación del fibroblasto en la unión con el ligando .Es capaz de disminuir esta unión y por tanto aumentar el número de receptores para este factor de crecimiento.

Bajo tratamiento con ciclosporina se detectaron niveles elevados de factor de crecimiento epidermoide.

En muestras de agrandamiento gingival procedentes de nifedipina y nicardipina se produjo un aumento en la proliferación celular con incremento en el número de receptores para este factor de crecimiento.

*Factor de crecimiento transformador β (TGF β)

El TGF β participa como inductor de procesos de regeneración y reparación de la matriz extracelular al estimular la síntesis de proteínas –fibronectina, colágeno y proteoglicanos a través de la expresión de colagenasa y de los inhibidores de la misma así como de las integrinas que son receptores celulares para proteínas de la matriz.

Las plaquetas lo liberan en altas concentraciones en puntos donde es necesaria la regeneración y reparación, favorece la síntesis de anticuerpos IgA por inducción sobre los linfocitos B.

Es secretado por linfocitos T cuando son estimulados por antígenos y fagocitos mononucleares activados por lipopolisacáridos .

Este factor de crecimiento aumenta la proliferación de fibroblastos y su migración quimiotáctica, con el desarrollo de fibrosis en diversos procesos patológicos. ^{10, 32,37, 45}

El factor de crecimiento transformador β (TGF β) reduce la producción de MMP-1 (colagenasa)

Se han encontrado niveles incrementados de TGF – β en el líquido gingival en agrandamientos gingivales asociados a terapia con ciclosporina. ^{13, 37,45}

*Factor de crecimiento de los Queratinocitos (KGF)

La fenitoína incrementa la secreción del factor de crecimiento de los queratinocitos y la transcripción del gen que lo codifica por lo que se ha utilizado fenitoína para aplicación tópica cutánea en heridas, este también puede ser un posible factor que se asocie al agrandamiento gingival de este fármaco.^{9, 10, 11}

Los tres tipos de fármacos asociados al agrandamiento gingival aumentan la transcripción del RNA m del factor de crecimiento queratinocítico y la síntesis de sus receptores.

*Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)

Se encuentra elevado en los estudios *in vitro* realizados en agrandamientos asociados a fenitoína y ciclosporina.^{25,34}

*Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)

Los pacientes con agrandamiento gingival asociado a fenitoína tienen mayores niveles séricos de este factor de crecimiento y se ha comprobado que tanto fenitoína como su metabolito actuarían sobre células de la circulación para liberar factores de esta familia que potencializan la síntesis de DNA de fibroblastos gingivales para su proliferación.

Este factor de crecimiento en conjunto con otros como el endotelial y vascular son angiogénicos y participan en el desarrollo de la red vascular en tejidos en crecimiento como es el caso del agrandamiento gingival.^{6,46}

9.-HALLAZGOS HISTOLÓGICOS.

En el caso de los agrandamientos gingivales asociados a fármacos es inapropiado utilizar el término hiperplasia ya que según los hallazgos histológicos encontrados no se incrementa el número de células en el tejido, sino que el aumento se da en los componentes de la matriz extracelular. (Fig. 29)

9.1.-FENITOÍNA.

Los hallazgos histológicos muestran aumento en la colágena, acantosis epitelial, proliferaciones reticulares elongadas que se extienden a profundidad hacia el tejido conectivo, aumento en la cantidad de fibroblastos y angiogénesis.

Los aumentos de volumen recurrentes aparecen como tejido de granulación así como fibrillas de colágena dispuestas de manera irregular con linfocitos ocasionales. ^{3, 12, 14,34}

9.2.-CICLOSPORINA.

Histológicamente se presenta incremento de fibras colágenas cubiertas por múltiples capas de epitelio paraqueratinizado con proliferaciones reticulares elongadas , tejido muy vascularizado con focos de células inflamatorias crónicas en particular células plasmáticas , lo que indicaría que el aumento de volumen es una reacción de hipersensibilidad a la ciclosporina. ^{3, 12, 14,34}
(Fig.29)

9.3.-ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO.

En los bloqueadores de canales de calcio se encontraron hallazgos histológicos muy similares a los como aumento en la cantidad de colágena, angiogénesis y células inflamatorias

Estudios inmunológicos han reportado aumento en el número de células de Langerhans en el epitelio adyacente a sitios de inflamación en agrandamientos asociados fármacos.^{12, 14, 34}

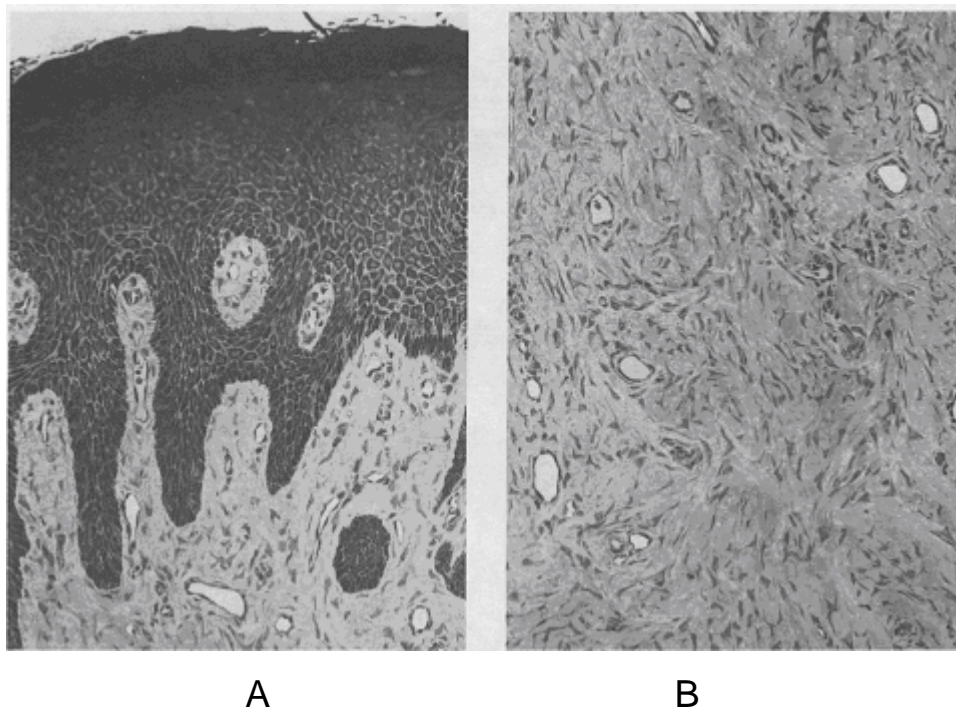


Figura 29. Corte histológico de papila interdental de agrandamiento gingival asociado al consumo de ciclosporina. A (infiltrado inflamatorio, proliferaciones reticulares) B (angiogénesis)²⁵

10.-FACTORES DE RIESGO.

Se han identificado una gran variedad de factores de riesgo para el agrandamiento gingival que se asocia al consumo de fármacos que influyen en la prevalencia y severidad del mismo aunque estos datos son muy variables según el fármaco a considerar y los estudios presentados por los distintos autores.

10.1.-VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

La edad es un factor de riesgo importante en el consumo de ciclosporina y fenitoína, los niños y adolescentes son mas susceptibles al agrandamiento gingival, esto se sugiere que es debido a que secretan mayor cantidad de hormonas que estimulan a su vez a los fibroblastos gingivales a una mayor síntesis de colágena y/o inhibición de la degradación de esta.^{13,46}

La variable de edad no es aplicable en los bloqueadores de los canales del calcio ya que por su uso terapéutico que generalmente es la hipertensión es consumido por personas adultas.

En cuanto al género se han realizado menos estudios de prevalencia y se menciona en la mayoría de las investigaciones que no es un factor de riesgo para el agrandamiento gingival, aunque en un estudio realizado con nifedipina se demostró que es tres veces mas frecuente en hombres que en mujeres ya que el género masculino tendría un umbral plasmático mas bajo a partir del cual se produciría agrandamiento gingival.

No existen estudios que relacionen la prevalencia o grado del agrandamiento gingival en asociación con alguna raza.^{12, 47}

10.2.-VARIABLES DE LOS MEDICAMENTOS.

La presentación del fármaco es otro factor que altera la incidencia del agrandamiento, se ha comprobado que la ciclosporina en solución aumenta la prevalencia y severidad del problema en comparación con la presentación en cápsulas por la exposición directa del principio activo en encías y mucosa bucal, de igual manera se encontraron mayores concentraciones en saliva con la presentación en solución de ciclosporina.

Muchas investigaciones han aportado datos acerca de la posible relación entre las dosis terapéuticas de los fármacos inductores y la aparición del agrandamiento gingival así como sus niveles plasmáticos o el de sus metabolitos aunque las conclusiones a las que se han llegado son muy variadas y en ocasiones contradictorias. ^{29, 34,47}

10.3.-MEDICACION CON MÚLTIPLES FÁRMACOS.

Cuando la ciclosporina es utilizada junto con nifedipina la prevalencia del agrandamiento gingival aumenta significativamente, aunque no aumenta la severidad de este. ^{12,15, 18, 40, 43, 47, 48}

Algunos fármacos que también son recetados a pacientes que consumen ciclosporina después de un transplante son la prednisolona y azatioprina que brindan cierta “protección” al agrandamiento gingival debido a su acción antiinflamatoria.

Otros antiepilépticos pueden afectar el metabolismo hepático de la fenitoína , por ejemplo fenobarbital , piridona y carbamazepina los cuales inducen la enzima hepática P450 provocando un mayor efecto estimulante en

fibroblastos gingivales lo que puede explicar el incremento en la prevalencia de agrandamiento gingival en pacientes que reciben terapia con múltiples antiepilépticos .⁴⁷

10.4.-VARIABLES PERIODONTALES.

La higiene oral representa un papel muy importante en la prevalencia y grado de agrandamiento gingival mientras menor sea el grado de higiene mayor es el riesgo.

De igual manera la presencia de caries, prótesis desajustadas, traumas oclusales, alguna infección ya sea de origen dental o periodontal, fracturas o malposiciones dentales son factores de riesgo predisponentes para que se desarrolle con mayor facilidad un agrandamiento gingival.

Los tratamientos ortodónticos también son considerados como factor de riesgo ya que favorecen la acumulación de placa dentobacteriana.^{13, 29, 33, 47, 49} (Fig 30)

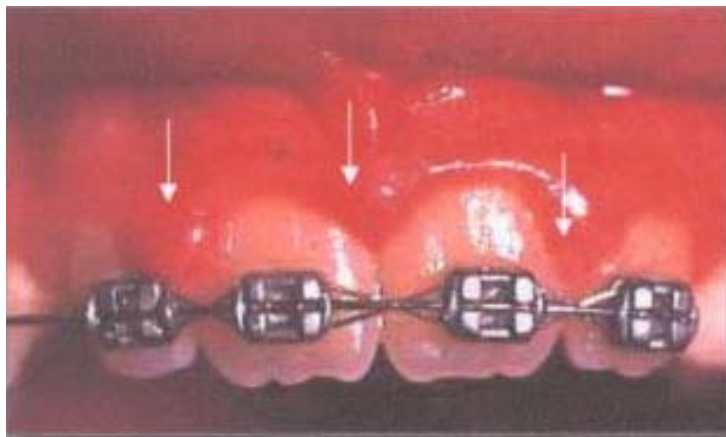


Figura 30. Ortodoncia fija en un paciente de 12 años que favoreció agrandamiento gingival por un control de placa irregular.⁵¹

10.5.-FACTOR GENÉTICO.

Se ha supuesto que la variación de prevalencia y grado del agrandamiento gingival en cada paciente se debe a la heterogeneidad de los fibroblastos la cual, estaría determinada genéticamente.

La fenitoína, la ciclosporina y la nifedipina son metabolizados por las enzimas hepáticas citocromo P450, que son una familia de hemoproteínas presentes en numerosas especies y que son capaces de metabolizar un gran número de substratos entre ellos los fármacos.

Su expresión está regulada por factores genéticos, fisiopatológicos o ambientales, por lo que sus niveles hepáticos varían considerablemente entre cada individuo

Los genes del citocromo P450 exhiben considerables polimorfismos en los resultados de variables individuales en distintos niveles de fármaco.

Esta variación en el metabolismo puede ser un riesgo para el agrandamiento gingival.

En muchas investigaciones se asocia al agrandamiento gingival con las concentraciones del medicamento en plasma por lo que si su metabolismo no se lleva a cabo correctamente debido a algún polimorfismo de estas enzimas hepáticas su concentración aumenta en sangre y por tanto la incidencia y severidad de los agrandamientos.^{30, 48,51}

11.-DIAGNÓSTICO.

Para llegar a un diagnóstico correcto se deben llevar a cabo un diagnóstico clínico así como uno diferencial.

11.1.-DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

El cirujano dentista debe realizar primero un diagnóstico clínico que es fundamental para poder llevar a cabo el tratamiento adecuado, este consta de:

Valoración general del paciente: Considerar su estado mental, su temperamento, actitud y edad fisiológica.

Historia clínica: En su mayor parte se obtiene en la primera visita y puede complementarse con un interrogatorio pertinente en citas posteriores. Puede obtenerse verbalmente interrogando al paciente y registrando sus contestaciones en una hoja o mediante un cuestionario impreso que el paciente llena, con el fin de obtener antecedentes tanto patológicos como no patológicos del paciente.

Antecedentes Bucales: Como son hemorragia gingival, movilidad dental, separación de los dientes, halitosis, etc.

Examen radiográfico: Incluye radiografías periapicales o panorámica.

Modelos de estudio: Indican la ubicación de los márgenes gingivales, y la posición e inclinación de los dientes, las relaciones de contacto proximal, así como las zonas de impactación alimentaria.

Fotografías clínicas: Son útiles para registrar el aspecto del tejido antes y después del tratamiento.

Examen bucal: En este se debe tomar en cuenta la higiene oral del paciente, la existencia de alguna lesión en labios, lengua, carrillos, piso de boca o paladar.

Examen dental: Observar la existencia de abrasión o erosión, manchas dentales, hipersensibilidad, movilidad o algún traumatismo oclusal.

Examen del periodonto: Observar presencia de cálculo o placa dentobacteriana, sondeo periodontal para detectar presencia de hemorragia o bolsas periodontales.

Examen de los ganglios linfáticos: Los padecimientos periodontales, periapicales y otros trastornos bucales pueden derivar en cambios de los ganglios linfáticos, el cirujano dentista que establece el diagnóstico debe examinar de manera sistemática y valorar los ganglios linfáticos de la cabeza y el cuello.

11.2.-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Se debe realizar un diagnóstico diferencial para descartar cualquiera de estas otras posibles causas de agrandamiento gingival además de la presencia de placa dentobacteriana

1.-Enfermedades congénitas y hereditarias

- Fibromatosis gingival
- Tumor granulocitario gingival
- Hemangiomas y linfangiomas

2.-Enfermedades cutáneas

- Ehlers-Danlos
- Epidermólisis ampollar vesicular

3.- Trastornos metabólicos

-Hipopofosfatasa : Mineralización ósea anormal

4.-Infecciones virales

-Gingivitis herpética

-Hérpes soster

- virus del papiloma humano

-VIH

5.-Infecciones micóticas

-Candidiasis

6.- Enfermedades mucocutáneas

-Ulceraciones bucales recidivantes

-Liquen plano

-Penfigoide ampollar benigno

-Pénfigo

-Eritema multiforme

-Lupus eritematoso

7.- Enfermedades metabólicas o trastornos endócrinos

-Diabetes

-Embarazo

-Pubertad

-Insuficiencia renal

-Escorbuto

8.- Enfermedades hematológicas

-Leucemia. ¹

12.-ÍNDICES DE MEDIDA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

Durante los estudios de los agrandamientos gingivales asociados a fármacos existen gran cantidad de autores que no han utilizado ningún índice de medida que indique de manera cuantitativa el grado de severidad de estos agrandamientos.

Existen índices que valoran el agrandamiento gingival en un sentido vertical como son los de Robinson , Harris y Ewalt en 1942 , el de Angelopolus y Goaz en 1972 o el de Addy y cols. en 1983.

En 1985 Seymour y cols. consideraron también un sentido horizontal del agrandamiento gingival y lo clasificaron:

Desde una vista bucal o lingual en:

- 0....No existe Agrandamiento gingival
- 1....Agrandamiento ligero
- 2....Agrandamiento moderado. Ocupa como máximo la mitad de la corona
- 3....Agrandamiento severo. Ocupación de más de la mitad de la longitud de la corona

Desde una vista incisal en:

- 0....Anchura normal del margen gingival libre
- 1....Grosor gingival desde la normalidad hasta 2mm
- 2....Grosor de mas de 2 mm. (Fig. 31 y 32)

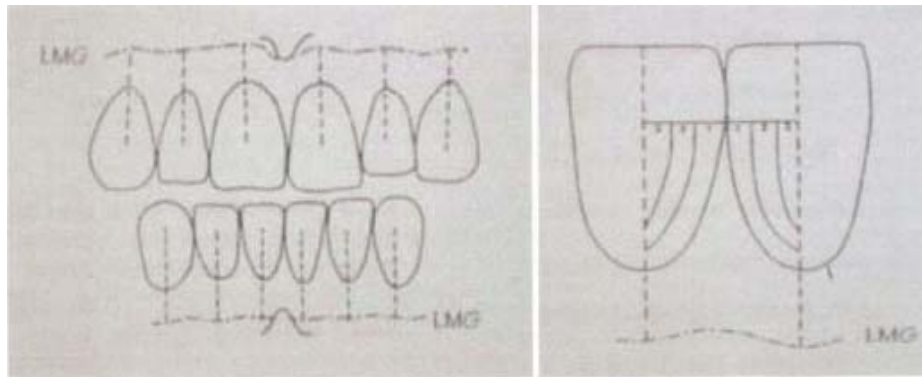


Figura 31. Índice de Seymour. Visión bucal o lingual. LMG: línea mucogingival. ⁵¹

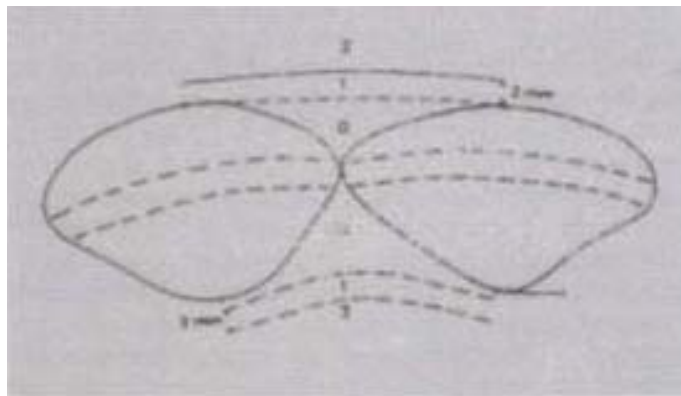


Figura 32. Índice de Seymour. Vista incisal. ⁵¹

Posteriormente Miranda y cols. en el 2001 modificaron este índice agregando el crecimiento observado horizontalmente en sentido buco –lingual y buco – palatino. ⁵¹

13.-PREVENCIÓN.

La prevención para el agrandamiento gingival asociado a fármacos se puede hacer en pacientes que van a ser medicados con alguno de los fármacos asociados o en pacientes que estén recibiendo medicación con estos pero que aún no presenten agrandamiento.

Como medidas de prevención en pacientes que tomarán o están tomando alguno de los medicamentos están en primer lugar la educación acerca de una adecuada higiene oral así como las indicaciones para el seguimiento de una rutina de higiene bucal, incluyendo cepillado, uso de hilo dental o enjuagues bucales. (Fig. 33)

Toma de radiografías para evaluación periodontal o endodóntica, realizar extracciones necesarias, eliminación de posibles orígenes de infecciones.

Cabe recordar que en los pacientes con terapia inmunosupresora tienen el riesgo potencial de sufrir infecciones que pueden ser causadas por la diseminación de microorganismos orales a sitios extraorales .

Las infecciones son la causa más común de mortalidad como complicación en pacientes que reciben algún trasplante. ^{12, 30, 32, 33, 34,36, 48}



Figura 33. Aditamentos para higiene bucal

14.-TRATAMIENTOS.

Para el tratamiento del agrandamiento gingival asociado a fármacos existen dos tipos de tratamientos: los no quirúrgicos y los quirúrgicos.

En primera instancia se debe tratar de recurrir a los no quirúrgicos a menos de que el agrandamiento sea grave y sea necesaria una intervención quirúrgica.

14.1.-NO QUIRÚRGICOS.

14.1.1.-ELIMINACIÓN DE PLACA DENTOBACTERIANA.

El tratamiento de primera elección en los agrandamientos gingivales asociados a fármacos es primeramente reducir los componentes inflamatorios por medio del control de la placa dentobacteriana, mediante un riguroso programa de higiene bucal.

En casos aislados esto soluciona el problema por completo.

También se deberán eliminar los factores locales que permitan la acumulación de placa como son las restauraciones mal ajustadas, caries, fracturas dentales, etc. ^{46, 47}

14.1.2.-ENJUAGUES BUCALES ANTISÉPTICOS.

Estudios en animales han demostrado que la aplicación de solución de clorhexidina en ratas medicadas con ciclosporina reduce significativamente el agrandamiento gingival.

En estudios realizados a pacientes con agrandamiento gingival asociado a fenitoína se ha demostrado que los enjuagues bucales con clorhexidina ayudaron a reducir las recidivas después de la remoción quirúrgica. ^{16, 46, 47}
(Fig. 34)

Tanto fenitoína, bloqueadores de canales de calcio y ciclosporina ocasionan una deficiencia localizada de ácido fólico en los pacientes que los toman.

Un estudio clínico controlado de folato tópico por enjuague (1mg/ml) 3 veces al día comparado con folato sistémico (4mg diarios) en un grupo de pacientes tratados con fenitoína por un mínimo de tres meses, se observó que los enjuagues de folato pueden ser eficaces en la reducción del grado y recurrencia del agrandamiento gingival asociado a fenitoína y que el folato tópico resultó ser más eficaz que el uso de folato sistémico.

Se ha sugerido que el folato tópico puede reducir la inflamación que se deriva de la placa y las toxinas derivadas. (Fig. 35)

El uso de ácido fólico como tratamiento para el agrandamiento gingival asociado a fármacos no hay sido retomado en estudios mas recientes en México, pero ya se encuentran a la venta en otros países enjuagues y dentríficos que tienen ácido fólico en su composición.⁴⁹



Figura 34. Productos que contienen clorhexidina⁵²



Figura 35. Spray que contiene ácido fólico⁵²

14.1.3.-USO DE ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS.

Periodos cortos (por lo general de 7 días) con azitromicina y metronidazol han sido evaluados en el manejo del agrandamiento gingival por fármacos.
65, 47,53, 54, 55

El metronidazol es un antibiótico que es particularmente activo frente a anaerobios asociados a periodontitis, en especial espiroquetas y *A. actinomycetemcomitans* presentes en la placa bacteriana, además de reducir la inflamación lo cual provoca la disminución del agrandamiento gingival. (Fig. 37)

Sin embargo se sabe que reduce el metabolismo hepático de la ciclosporina razón por la cual aumenta el riesgo de nefrotoxicidad de ésta.^{47, 53}

La azitromicina parece ser más efectiva, ya que además de la reducción de la infección bacteriana y de la inflamación, incrementa la actividad fagocítica de los fibroblastos gingivales.^{45, 46,53, 54} (Fig. 36)

Aunque el uso de antibióticos vía sistémica disminuye considerablemente el grado de agrandamiento gingival no lo elimina por completo en la mayoría de las investigaciones, su uso repetitivo no se recomienda sobre todo por sus efectos inesperados en especial en pacientes inmunosuprimidos.^{46, 47, 54}



Figura 36. Azitromicina.⁶⁰



Figura 37. Metronidazol y sus presentaciones. ⁵⁹

14.1.4.-CAMBIO DE MEDICAMENTOS.

Por muchos años no hubo opción para el uso de la ciclosporina, pero con el descubrimiento de nuevos inmunosupresores el cambio puede ser posible.

La principal alternativa para el uso de ciclosporina es el tacrolimo un inmunosupresor el cual también se asocia a agrandamientos gingivales aunque su prevalencia y severidad es mucho menor que con la ciclosporina (50% aprox.).

Por lo general la persistencia de agrandamientos aún con este medicamento se da por lo general en pacientes que también están bajo tratamiento con bloqueadores de canales de calcio. ^{46, 47, 56}

Para la fenitoína existen muchas alternativas de anticonvulsivos que no se asocian con agrandamiento gingival como la carbamazepina o el valproato de sodio.

De igual manera existen diversas alternativas para los bloqueadores de canales de calcio dependiendo de su fin terapéutico, sobre todo de antihipertensivos.

Se ha demostrado que entre los mismos bloqueadores de canales de calcio la prevalencia y severidad varía en cada medicamento siendo la nifedipina el de mayor prevalencia.

También se ha mostrado la disminución del agrandamiento con la reducción de la dosis de estos fármacos.^{47, 48}

14.2.-QUIRÚRGICOS.

Se realizan solamente en casos severos de agrandamiento gingival y es el tipo de tratamiento mas frecuente.^{29, 46,47, 57}

14.2.1.-GINGIVECTOMÍA CON BISTURÍ.

Fue el primer tratamiento usado para agrandamiento gingival asociado a fármacos en 1941, el exceso de tejido es removido particularmente en las regiones interdetales y las coronas de los dientes son totalmente expuestas para mejorar la función, estética y lo mas importante poder realizar una higiene adecuada a fin de evitar recidivas.^{46, 47,57} (Fig. 38, 39 y 40)

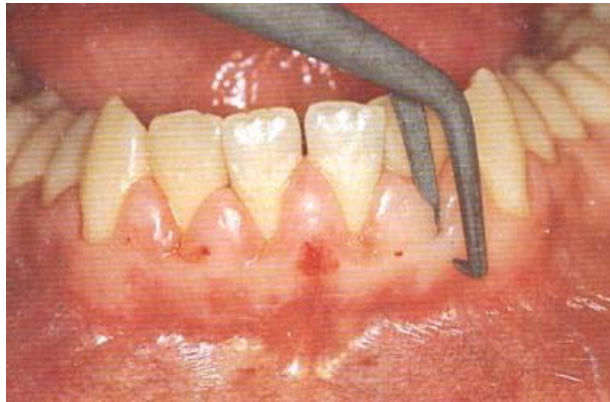


Figura 38. Gingivectomía . Marcador de bolsa realiza perforaciones punteadas que indican su profundidad⁵⁸



Figura 39. Marca de profundidad de la bolsa e incisión biselada se extiende apical a la perforación hecha por el marcador .⁵⁸



Figura 40. Extracción del tejido extirpado.⁵⁸

14.2.2.-GINGIVECTOMÍA CON ELECTROCIRUGÍA.

Ventajas: La técnica con electrocirugía permite un contorneado adecuado del tejido y controla la hemorragia.

Desventajas: no se puede utilizar en pacientes que tienen marcapasos cardíaco no compatible, el tratamiento causa un olor desagradable, si el punto de electrocirugía toca el hueso, se hace un daño irreparable, además el calor generado por un uso inadecuado causa daño en el tejido y pérdida de soporte periodontal cuando el electrodo se utiliza cerca al hueso, por lo que se limita a procedimientos superficiales como en el agrandamiento gingival asociado a fármacos. ^{46, 47, 57}

14.2.3.-GINGIVECTOMÍA LÁSER.

El láser utilizado con mayor frecuencia en odontología es el de dióxido de carbono (CO₂) y los de neodimio: itrio-aluminio - granate (Nd:YAG) , que tienen longitudes de onda de 10 600 nm y 1064 nm, respectivamente, ambos en el rango infrarrojo ; que se deben combinar con otros tipos de láser visible .

En los últimos años han sido muy utilizados y tiene múltiples ventajas como una notable habilidad de corte , generan coagulación en el tejido a lo largo de la incisión y por lo mismo promueve la cicatrización , existe un menor sangrado operatorio y post-operatorio , mínima inflamación y cicatrices, puede ser usado para contornear la encía , mínima necesidad de suturas , recomendado para pacientes con terapia anticoagulante o con problemas de coagulación , puede ser usado sin anestesia , además en estudios hechos con agrandamientos gingivales asociados a fenitoína se ha encontrado una menor recurrencia en la remoción con esta técnica .

Aunque también requiere medidas de precaución para evitar la reflexión del rayo en las superficies de los instrumentos, lo que produce lesión a los tejidos vecinos o a los ojos del operador y su uso requiere de mayor habilidad. ^{46, 47, 57} (Fig 41)



Figura 41. Gingivectomía realizada con láser ⁵¹

14.2.4.-CIRUGÍA CON COLGAJO.

La cirugía a colgajo se emplea para separar una parte de la encía, para facilitar la remoción de depósitos de la superficie radicular bajo visión directa, y para eliminar el tejido enfermo con la esperanza de que se produzca una nueva inserción o la desaparición de la bolsa.

La técnica está indicada en el caso de bolsas infraóseas , bolsas asociadas a una escasa cantidad de encía adherida , cuando la base de la bolsa atraviesa o rebasa la unión mucogingival y cuando la eliminación de la bolsa se considera difícil mediante el curetaje de la misma o mediante una gingivectomía.

Se realiza en casos en los que el agrandamiento asociado a fármacos es severo y se asocia también a periodontitis, con bolsas periodontales sobre todo en espacios interproximales. ^{46, 47, 57, 58}

15.-CONCLUSIONES.

Para el problema de agrandamiento gingival asociado a fármacos, un factor de riesgo muy importante es la presencia de placa dentobacteriana, por tanto el tener un control adecuado en la higiene mediante métodos como la educación del paciente, los controles personales de placa, enseñanza de una técnica de cepillado, uso de hilo dental, enjuagues bucales, profilaxis, eliminación de agentes irritantes o que predispongan a una infección es obligación del cirujano dentista.

Se le debe tomar especial importancia a la prevención en los pacientes que van a ser medicados o están siendo medicados con alguno de los fármacos asociados al agrandamiento gingival

Antes de realizar la intervención quirúrgica para la eliminación del agrandamiento se deben tomar en cuenta los métodos no quirúrgicos.

En caso de realizar alguna técnica quirúrgica el cirujano dentista debe encontrarse capacitado para realizarla y en caso de no ser así se debe realizar una interconsulta con algún especialista en periodoncia o cirujano dentista capacitado.

Es deber del dentista es saber realizar un diagnóstico correcto , así como conocer las interacciones de los fármacos con el que el paciente este siendo medicado a fin de evitar algún efecto adverso indeseable.

Las infecciones al ser la primera causa de mortalidad después de trasplantes y las personas que tiene una terapia inmunosupresora son mas sensibles a estas por lo que el cirujano dentista debe poner mayor atención en la prevención de dichas infecciones de origen bucal y evitar así su extensión extrabucal.

16.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Carranza F.A , Newman M.G. “**Periodontología clínica**”. 8ª ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México, 2001.
- 2.-Gómez de Ferraris Ma. E. Campos Muñoz A. “**Histología y Embriología Bucodental**”. 2ª ed. Editorial Médica Panamericana. España .2003.
- 3.- Lindhe J, Tharkild K, Niklaus P. “**Periodontología clínica e implantología odontológica**”. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana, España 2003.
- 4.- Gartner L, Hiatt J. “**Histología Texto y Atlas**”. Mc Graw –Hill Interamericana. México 1997.
- 5.- Robbins , Ramzi S, Vinay K, Collins T. “ **Patología estructural y funcional** ” . 6ªed. Mc Graw – Hill Interamericana, México .2000.
- 6.- Kataoka M, Kido J, Shinohara Y and Nagato T. “ **Drug induced gingival overgrowth – a review**”. Pharmaceutical Society of Japan . 2005.
- 7.- Cury P , Araujo V, Canavez F, Furuse C, Leite K and Araujo N . “ **The effect of epidermal growth factor on matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase gene expression in cultures human gingival fibroblast** ”. Archives of Oral Biology. Barsil . 2007.
- 8.- Costa S, Gasparini R , Valsecia D , Mabel E. “ **Hiperplasia gingival fibrosa inducida por fármacos en el NEA** ”. Universidad Nacional del Norderste Comunicaciones científicas y Tecnológicas, Argentina, 2003.

9.- Serra- Baldrich E. “**Patología Oral provocada por fármacos**”. Actualidad dermatológica. Alemania 1996; 34: 263-267.

10.- Swarga Jyoty Das and Irwin Olsen “ **Up- Regulation of keratinocyte growth factor and receptor : A posible mechanism of action of phenytoin in wound healing** ”. Biochemical and Biophysical Research Communications . Inglaterra . 2001.

11.-Fu E , Chen Y, Mu M , Cheng L and Yang S . “ **Expression of p21 and p53 in rat gingival and human oral epithelial cells after cyclosporine A treatment** ”. Journal of Periodontal Research ; 2008 ; 43 : 32-39 . China

12.- Swarga Jyoti Das and Irwin Olsen “ **Keratinocyte growth factor is up-regulated by the hyperplasia – inducing drug nifedipine** ”. Cytokine; vol. 12 , nº 10 . Inglaterra ,2000.

13.- Piamkaman Vacharotayangul . “ **Drug – Induced gingival Hyperplasia** ”. University School of Dentistry , Bangkok , Thailand , 2006 .

14.- Wright H, Chapple L , Blair F and Matthews J . “**Crevicular fluid levels of TGF β 1 in drug induced gingival overgrowth** ”. Archives of Oral Biology , USA , 2004.

15.- Monterde M, Martínez J, Moctezuma E, Tenorio F. “**Seguimiento de un caso clínico con Thuya occidentales de hiperplasia gingival secundaria a tratamiento con DFH**”. UNAM, México 2004.

16.- Aquino Medina Lilia “**Efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina - revisión bibliográfica**”. Revista Cubana de Estomatología. Vol. 33, N°3, 1996.

- 17.- Eduardo Rey, Puia S, Mariano V. “ **Resolución terapéutica del agrandamiento gingival por nifedipina en pacientes con terapia anticoagulante crónica – reporte de un caso clínico** ”. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. 2003.
- 18.- Gizgis SS, Staple PH , Millar WA, Thompson T . “ **Dental root abnormalities and gingival overgrowth in epileptic patients recivin anticonvulsant therapy** ” . Journal of Periodontol ; 1980 ; 51: 474-482
- 19.- Wysocky GP, Gretzinger HA, Laupacis A, Ulan RA and Stiller C. “ **Fibrous hyperplasia on teh gingiva ; a side effect of cyclosporin A therapy**”. Oral Surgery , Oral Medicine , Oral Pathology , 1983 ; 55: 274-278
- 20:- Seymour RA, Thomason JM , Ellis JS . “ **The pathogenesis of drug – induced gingival overgrowth** ”. Journal or Clinical Periodontol 1996 ; 23 : 165 – 175.
- 21.- Katzung Bertram G. “**Farmacología Básica y Clínica**”. 9^a ed . Editorial Manual Moderno. México. 2005
- 22.- Goodman GA, Glickman LS. “**Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**”. 11^aed. Mc Graw – Hill, Colombia .2006.
- 23.-Rang HP, Dale M , Ritter J , Moore P. “ **Farmacología** ”5^a ed. ELSEVIER, España. 2002
- 24.- Josefa Gómez Maldonado. “**Los agentes de unión a las inmunofilinas como terapia inmunosupresora**”. Figura 1.Extraída y modificada de Expert reviews in molecular medicine, 2000, Cambridge University.
<http://www.encuentros.uma.es/encuentros117/inmunofilinas.htm>

25.- Thomas M , Hassell and Arthur F. Hefti . “ ***Drug- induced gingival overgrowth : Old Problem , New Problem*** ”. Clinical Reviews in oral Biology and Medicine . 1991; 2(1) : 103-137

26.- www.uv.es/medicina-oral/Docencia/atlas/1/13.jpg

27.- www.fundacioncarraro.org/.../nifedipina02.jpg

28.-Soory M and Suchak A . “ ***The effects of human mast- cell products and phenytoin on androgen 5 α –reductase expression in human gingival fibroblast*** ” . Archives of Oral Biology . Inglaterra . 2001 .

29.-Ciavarella D, Guilia R, Di Coloso M, Di Liberto C, Sabatucci A and cols. “ ***Actualización en sobrecrecimiento gingival producido por la ciclosporina A en transplantes renales*** ”. Medicina Oral, patología Oral, Cirugía Bucal. 2007; 12: 19-25. España.

30.- Ruiz JE, Argoitia A and Sampietro A. “Hiperplasia **gingival inducida por nifedipino** ”. Nefrología. Vol 15, N° 4, 1995. España.

31.- Cockey G , Bougman J , Hassell TM . “ ***Phenytoin response of gingival fibroblast from human twins*** ” . Journal of dental research . 1986 . 65 (special issue) : 320. 1711

32.- Chiang C, Chen Y, Hung F , Tu H , Ju M and Fu E. “ ***Cyclosporin A inhibits the expression of cyclooxygenase – 2 in gingiva*** ” . Journal of Periodontal research . 2007 ; 42: 443-449 .

- 33.- Bahamondes C and Godoy J . “**Hiperplasia gingival por ciclosporina: A propósito de un caso**” . Revista Médica de Chile. 2007; 135: 370-374
- 34.-Galarza –Mariño N, Anglas A, Castelanes P. “**Influencia del tratamiento con fenitoína sódica en el tejido gingival de pacientes epilépticos**”. Revista peruana de Neurología, Vol 7. N° 3, 2001.
- 35.-Thomason J, Cawston T , Lakey R, Jones D , CatterallJ, Sukkar T. “**Gingival fibroblast grown from cyclosporin-treated patients show a reduced production of matrix metalloproteinase -1 (MMP-1) compared with normal gingival fibroblast , and cyclosporin down-regulates gingival fibroblast of MMP-1 stimulated by pro-inflammatory cytokines**” . Journal of Periodontal Research. 2007 ; 42 : 550-588
- 36.-SaraivaL, LotufoR , Pustiglioni A, Silva H and Imbronio A. “**Evaluation of subgingival bacterial plaque changes and effects on periodontal tissues in patients with renal transplants under immunosuppressive therapy**” . oral Surgery , oral Medicine , Oral Pathology , Oral Radiology and Endodontology . Vol 101, N°4 , Brasil
- 37.- Birraux J, Kirby JA , Thomason JM , Taylor JJ. “**The effect of cyclosporin on cell division and apoptosis in human oral keratinocytes**” . Journal of Periodontal Research. 2006 ; 41: 297-302.
- 38.-Sakagami G , Sato E, SugitaY Kosaka T , Kubo K , Maeda H and Kameyama Y. “**Effects of nifedipine and interleukin -1 α on the expression of collagen , matrix metalloproteinase-1 , and tissue inhibitor of metalloproteinase -1 in human gingival fibroblast** “ . Journal of Periodontal Research. 2006 ; 41: 266-272.

39.-Da Costa M , Regan M , Al Sader M , Learder M and Bouchier D. “***Diphenylhydantoin sodium promotes early and marker angiogenesis and results in increased collagen deposition and tensile strength in healing wounds***”. Departments of Surgery and Pathology , Beaumont Hospital . Irlanda ,1998.

40.-Feser G, Funosas E, Gulino M. “ ***Agrandamientos gingivales inducidos por nifedipina*** “ , Argentina ,2004.

41.-Sonmez S , Caudar C, Gunduz C , Nizam N , Biray C , Atila K and Camsari T . “ ***Do MMP-1 levels of gingival fibroblast have a rola in the gingival overgrowth of cyclosporine- treated patients ?*** “ Transplantation Proceedings . USA . 2008

42.-Gnoato N, Lotufo R , Matsuda M , Penna V and Marquezini M. “ ***Expression of cell-surface heparan sulfate proteoglycans in human cyclosporin – induced gingival overgrowth***” . Jornal of Periodontol Research . 2007 ; 42: 553-558.

43.-Flynn JC, Henderson JS , Johnosn RB. “ ***Synergism between nifedipine and cyclosporine A on the incorporation of (S) sulfate into human gingival fibroblast cultures in vitro*** “ . Journal of Periodontol research. 2006 , 41: 316-321.

44.-Fujimori Y , Maeda S , saeki M , Marisaki J , Kamisaki Y. “ ***Inhibition by nifedipine of adherente – and activated macrophage – induced death of human gingival fibroblast*** “ European Journal of Pharmacology , 415: 95-103 , 2001.

- 45.-Mohamed H , Parkar – Farah H , Wickramaratna A and Olsen I . “ ***The immunosuppressant and hyperplasia – inducing drug cyclosporin A regulates the cell cycle and cyclin B1 gene expression in gingival fibroblasts in vitro*** “. Cell Tissue Research . 2004 ; 317 : 221 -225.
- 46.- Mavrogiannis M , Ellis JS , Thomason JM, Seymour RA . “ ***The management of drug-induced gingival overgrowth***” . Journal of Clinical Periodontol .2006 ; 33: 434-439
- 47.- Seymour Robin A . “ ***Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease***”. Periodontology 2000 . Vol 40, 120-129 . 2006
- 48.- Lawrence D , Weart W , Jeffrey L , Brad W. Neville. “ ***Calcium channel blocker –induced gingival hyperplasia : case report and review of this iatrogenic disease*** “. Journal of Family Parctice . Nov 1994.
- 49.- Lynch AN , Brightman V , Greenberg M . “***Medicina Bucal de Burket***“. 9ª ed. Mc Graw Hill Interamericana. USA. 1994
- 50.- Soga Y, Nishimura F, Ohtsuka Y , Araki H and cols. “ ***CYP2C polymorphism , phenytoin metabolism and gingival overgrowth in epileptic subjets*** “. Life Sciences , Japón . 2003.
- 51.- Albert Ramirez R. “ ***Estudio celular y molecular en cultivos de fibroblastos tratdos con fármacos inductores de agrandamiento gingival*** “. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. 2005.
- 52.- <http://www.lef.org/newshop/items/item00803.html>

53.- Mesa FL, Osuna A, Aneiros J, Bravo J, Junco P, Del Moral RG and O' Valle F. "**El metrodinazol en los agrandamientos gingivales secundarios a ciclosporina A**". Avances en Periodoncia e Implantología Oral. Vol 14 N° 2. Madrid .2002

54.-Puig JM, Lloveras J , Bosch JM , Munné A , Mir M, Barbosa F and Masramon J. "**Treatment of gingival hyperplasia secondary to cyclosporine by the new macrolide azithromycin**". Transplantation Proceedings. 1997 ; 29 : 2379-2380.

55.-Wirnsberger GH, Pfragner R, Mauric A, Zach R , Bogiatzis A and Holzer H. "**Effect of antibiotic treatment with Azitromycin on cyclosporine A – induced gingival hyperplasia among renal transplant recipients**". Transplantation Proceedings. 1998; 30: 2117-2119.

56.- Sekiguchi RT, PaixaoCG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM , Lotufo R. "**Incidence of tracolimus – induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blocker : A short –term study**". Journal of Clinical Periodontol. 2007 ; 34 : 545 -550.

57.-Maurogiannis M , Ellis JS, Seymour RA and Thomason JM. "**The efficacy of three different surgical thechniques in the management of drug – induced gingival overgrowth**". journal of Clinical Periodontol . 2006; 33: 677-682.

58.- Rateitschak K, Rateitschak E, Wolf H. "**Atlas de Periodoncia**". Salvat.1987

59.- www.normon.es/media/fotos/Metronidazol.jpg

60.- www.perezgimenez.es/index.php?page=19&liar=78