



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO A FENITOÍNA.
REPORTE DE UN CASO CLÍNICO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CUAUHTÉMOC MAYORGA RANGEL

TUTORA: C.D. ERÉNDIRA RUIZ GONZÁLEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Agradecimientos

A mis padres:

A mi mamá, que siempre me brindó su confianza y el más grande apoyo que tuve durante mi formación como estudiante, mi crecimiento como persona y sus lecciones y valores inculcados a lo largo de mi vida.

A mi papá, que siempre ha sido mi inspiración y modelo a seguir como profesional y como persona.

A mi familia:

A mi hermana, que siempre ha estado a mi lado en los momentos importantes de mi vida, su apoyo y cariño me han ayudado a poder seguir adelante.

A mis tíos María de los Ángeles, Francisco, Carlos y Soledad, que nunca me abandonaron ni dejaron de creer en mí, incluso en los momentos más difíciles.

A mis primos Ernesto, Carlos, Eréndira, Brenda, Francisco y Annel, que me han demostrado que no existe diferencia alguna entre primos y hermanos.

A mis amigos:

Daniel Ávila, Mauricio, Daniel Medrano, Guadalupe, Aniela, Samanta, Ángelo, Magdihel, Mary, Karla, Jacqueline, Alondra, Miriam, Diana y a mis compañeros con los que tuve el gusto de compartir la carrera de odontología.

A mis compañeros y amigos del seminario de Periodoncia.



A la Esp. Eréndira Ruiz González por su apoyo, tiempo, disposición, ayuda y consejos en la elaboración de este trabajo.

A la Mtra. Amalia Cruz Chávez por su apoyo y dedicación en el seminario de titulación de Periodoncia.

A la Esp. Ivonne González Estrella, ya que sin su ayuda este trabajo no podría haberse realizado.

A la Universidad Nacional Autónoma De México y a la Facultad de Odontología, por brindarme la oportunidad de tener una formación académica profesional.

“Por mi raza hablará el espíritu”



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	7
3. ENCÍA.....	8
3.1 Características macroscópicas.....	9
3.1.1 División anatómica.....	9
3.1.2 Características generales de la encía.....	11
3.2 Características microscópicas.....	13
3.2.1 Epitelio.....	13
3.2.2 Tejido conectivo gingival.....	15
4. AGRANDAMIENTO GINGIVAL.....	18
4.1 Ubicación y distribución.....	19
4.2 Índices de medida de agrandamiento gingival.....	19
5. AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FÁRMACOS.....	21
5.1 Clasificación.....	21
5.2 Características clínicas.....	22
5.3 Histopatología.....	24
6. EPILEPSIA Y FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS.....	25
6.1 Epilepsia y convulsión.....	25
6.2 Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos.....	25
6.3 Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos.....	27
6.4 Consideraciones odontológicas en pacientes con epilepsia.....	29



7. AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO A FENITOÍNA.....	30
7.1 Fenitoína.....	30
7.2 Agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.....	33
7.2.1 Prevalencia.....	33
7.2.2 Características clínicas.....	33
7.2.3 Diagnóstico diferencial.....	34
7.2.4 Factores de riesgo.....	35
7.2.4.1 Variables demográficas.....	36
7.2.4.2 Variables farmacológicas.....	37
7.2.4.3 Variables periodontales.....	39
7.2.4.4 Factores genéticos.....	41
7.2.5 Factores etiológicos (patogénesis).....	43
7.2.5.1 Síntesis y degradación de colágeno.....	44
7.2.5.2 Deficiencia de ácido fólico.....	49
7.2.5.3 Apoptosis.....	50
7.2.5.4 Inflamación, citoquinas y factores de crecimiento.....	51
7.2.6 Tratamiento.....	62
7.2.6.1 Tratamientos no quirúrgicos.....	63
7.2.6.2 Tratamientos quirúrgicos.....	69
8. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO.....	76
9. CONCLUSIONES.....	88
10. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	90



1. INTRODUCCIÓN

En Latinoamérica aproximadamente de 5 a 17 personas por cada 1000 habitantes sufren de desordenes cerebrales como la epilepsia, actualmente existen en el mercado una gran cantidad de fármacos anticonvulsivos que controlan correctamente estos padecimientos, a pesar de esto, la mayoría de los pacientes son prescritos con Fenitoína como el fármaco principal en su tratamiento.

Como cualquier otro fármaco la Fenitoína presenta una serie de efectos secundarios durante su administración, entre estos efectos secundarios puede llegar a presentarse agrandamiento gingival, teniendo un gran impacto para el tratamiento odontológico.

Se estima que un 52 % de los pacientes que están bajo tratamiento con Fenitoína llegan a presentar este efecto adverso indeseado.

El mecanismo celular para desarrollar agrandamiento gingival en respuesta al tratamiento con Fenitoína es complejo e incluye una serie de interacciones entre factores de crecimiento, diversas citoquinas, factores genéticos, producción y degradación de colágeno y una relación entre la placa dentobacteriana y la inflamación.

Actualmente existen diversos enfoques para el tratamiento de este efecto secundario, en los que se incluyen tratamientos no quirúrgicos enfocados a la higiene oral del paciente, y tratamientos quirúrgicos para eliminar el agrandamiento cuando este llega a interferir con la alimentación, la higiene oral o la apariencia estética del paciente.



2. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Presentar el reporte de un caso clínico de agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.

Objetivos específicos:

- Conocer el mecanismo de acción de la Fenitoína en el organismo y sus posibles efectos adversos en los tejidos periodontales.
- Conocer los diferentes factores de riesgo del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.
- Conocer los mecanismos biológicos que influyen en la patogénesis del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.
- Conocer el tratamiento del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.
- Conocer el manejo del paciente con agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.

3. ENCÍA

El periodonto también llamado “aparato de inserción” o “tejidos de sostén del diente” está formado por los tejidos de soporte y protección del diente, estos son: la encía, el ligamento periodontal, el cemento y el hueso alveolar. (Figura 1)

El periodonto se ha dividido en dos partes: la encía, cuya función principal es proteger los tejidos; y el aparato de inserción, compuesto por el ligamento periodontal, el cemento y el hueso alveolar.

La encía es la parte de la mucosa masticatoria que recubre los procesos alveolares y rodea la porción cervical de los dientes. La encía adquiere su forma y textura finales con la erupción de los dientes.^{1, 2, 3}

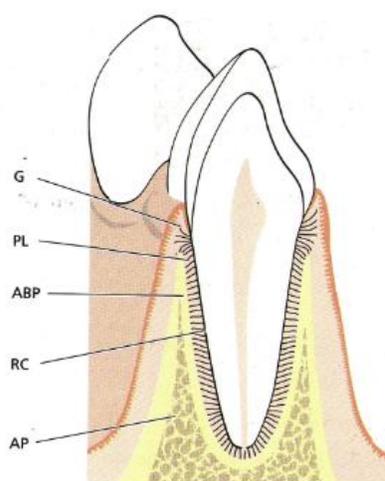


Figura 1. Dibujo esquemático del diente con su periodonto: la encía (G), el ligamento periodontal (PL), el cemento radicular (RC), el hueso alveolar propio (ABP) y la apófisis alveolar (AP)²



3.1 Características macroscópicas

3.1.1 División anatómica

Anatómicamente la encía se divide en:

- Encía marginal
- Encía insertada
- Encía interdental

En sentido coronario, la encía termina en el margen gingival libre, que tiene un contorno festoneado, en sentido apical, la encía se continua con la mucosa alveolar, laxa y de color rojo oscuro, de la cual está separada por lo que es, habitualmente, un límite fácil de reconocer llamado límite mucogingival o línea mucogingival.²

Encía marginal

La encía marginal o no insertada es el margen terminal o borde de la encía que rodea los dientes a manera de collar, no está unida al hueso alveolar y define el surco gingival.

Suele tener 1 mm de ancho y forma la pared del tejido blando del surco gingival.^{1, 3, 4}



Encía insertada

Es la continuación de la encía marginal, es firme, resistente y está unida fijamente al periostio del hueso alveolar.

La superficie vestibular se extiende hasta la mucosa alveolar, y está delimitada por la unión mucogingival que separa la mucosa masticatoria de la encía de la mucosa alveolar.

El ancho en la superficie vestibular difiere en distintas áreas de la boca, suele ser mayor en la región de los incisivos y menor en los segmentos posteriores.

En el aspecto lingual, la encía insertada termina en la unión de la mucosa alveolar lingual, que es la continuación de la membrana mucosa que recubre el piso de la boca. La superficie palatina de la encía insertada se mezcla de forma imperceptible con la mucosa palatina.^{1, 3}

Encía interdental

La encía interdental ocupa el espacio interproximal debajo del área de contacto del diente. Puede ser piramidal o con forma de “col” o “collado” y se conoce como papila interdental.

En el primer caso la punta de la papila se localiza inmediatamente debajo del punto de contacto; la segunda presenta una depresión en forma de valle que conecta una papila vestibular con una lingual o palatina y se adapta a la forma del contacto interproximal.^{1, 3}



Los bordes laterales y las puntas de las papilas interdentes están formados por la encía marginal de los dientes adyacentes. La porción intermedia está compuesta por la encía insertada.^{1, 3}

3.1.2 Características generales de la encía

Color

El color de las encías insertada y marginal se describe como “rosa coral”, el color varía entre diferentes personas y parece estar correlacionado con la pigmentación cutánea y el grado de queratinización del epitelio.^{1, 3}

Tamaño

El tamaño de la encía corresponde a la suma total de elementos celulares, intercelulares y a su suministro vascular. La modificación en el tamaño es una característica común en la enfermedad gingival.¹

Contorno

La encía marginal envuelve los dientes en forma de collar y sigue un contorno festoneado en las caras vestibulares y linguales.¹



Forma

La forma de la encía interdental se determina con el contorno de las superficies dentales proximales y la ubicación y forma de los espacios interproximales. Por tanto, en la región anterior de la dentadura, la papila interdental tiene forma piramidal, mientras que la papila está más aplanada en una dirección bucolingual en la región molar.¹

Consistencia

La encía es firme, elástica y está insertada con firmeza al hueso, excepto en el margen gingival libre que presenta una consistencia blanda o móvil.^{1,3}

Textura superficial

La encía marginal tiene una superficie lisa y brillante, la encía adherida tiene una consistencia firme y de aspecto rugoso que se le conoce como cáscara de naranja el cual está presente en un 40 % de las personas.^{1,3}



3.2 Características microscópicas

3.2.1 Epitelio

Anatómicamente la encía se divide en:

- Epitelio bucal externo
- Epitelio del surco
- Epitelio de unión (*Figura 2*)^{1,2}

Epitelio bucal externo

Cubre la cresta, la superficie externa de la encía marginal y la superficie de la encía insertada, en promedio tiene de 0.2 a 0.3 mm de grosor.

El epitelio bucal externo es un epitelio escamoso estratificado queratinizado, que según el grado de diferenciación de las células productoras de queratina puede ser dividido en cuatro estratos:

- Basal (capa basal)
- Espinoso (capa de células espinosas)
- Granuloso (capa granular)
- Córneo (capa cornificada)^{1,3,4}



El límite entre el epitelio bucal y el tejido conectivo subyacente sigue un curso ondulado. Las porciones de tejido conectivo que se proyectan en el epitelio reciben el nombre de papilas conectivas y están separadas entre sí por las papilas dérmicas o crestas epiteliales, también llamadas plexo epitelial o red de crestas. En la encía normal no inflamada, las papilas conectivas y el plexo epitelial están ausentes en el límite entre el epitelio de unión y el tejido conectivo subyacente.^{2,3}

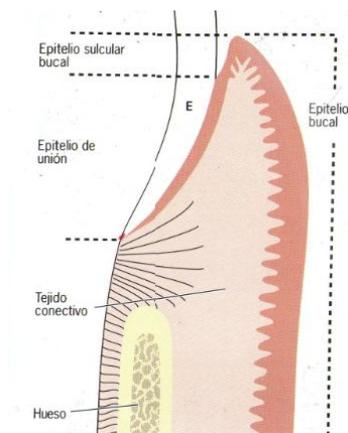
Epitelio del surco

Recubre el surco gingival, es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, sin proyecciones interpapilares que se extiende desde el límite coronario del epitelio de unión hasta la cresta del margen gingival.¹

Epitelio de unión

Consta de una banda de epitelio escamoso estratificado no queratinizado. La longitud del epitelio de unión va de 0.25 a 1.35 mm. Las fibras gingivales refuerzan la inserción del epitelio de unión en el diente y dan firmeza a la encía marginal contra la superficie dental.

El principal tipo celular del epitelio gingival es el queratinocito, comprenden alrededor del 90% total de la población celular. Otras de las células que se encuentran en el epitelio son células claras o no queratinocitos, entre las que se incluyen células de Langerhans, células de Merkel y melanocitos.¹



(Figura 2) Dibujo esquemático de los epitelios en la encía²

3.2.2 Tejido conectivo gingival

Los principales componentes del tejido conectivo gingival son fibras de colágeno (casi 60% de volumen), fibroblastos (5%), vasos, nervios y matriz (casi 35%).¹

Elementos celulares

El elemento celular más importante en el tejido conectivo gingival es el fibroblasto. Los fibroblastos sintetizan colágeno, fibras elásticas, además de glicoproteínas y glucosaminoglucanos. Además de sintetizar los compuestos de la matriz extracelular participan en la remodelación y degradación de la misma, regulan la degradación de colágeno por medio de la fagocitosis y la secreción de colagenasas.^{1, 3}



También contribuyen a la respuesta inflamatoria e inmunitaria sintetizando Interleucinas 1, 6 y 8 y a la regulación parácrina de la actividad funcional de los queratinocitos, sintetizando entre otros compuestos prostaglandinas.

Otros elementos celulares presentes en el tejido conectivo son: mastocitos, macrófagos, células adiposas y eosinófilos; aunque escasas también están presentes linfocitos y plasmocitos.^{1, 3}

Fibras gingivales

El tejido conectivo de la encía marginal tiene una alta densidad en colágeno y contiene un sistema predominante de haces de fibras colágenas llamadas fibras gingivales integradas por colágeno tipo I.

Las fibras gingivales se pueden dividir en:

- Fibras colágenas
- Fibras de reticulina
- Fibras oxitalánicas
- Fibras elásticas^{1, 2}



De acuerdo a su inserción y curso dentro del tejido, los haces orientados en la encía pueden dividirse en los siguientes grupos:

- Fibras circulares
- Fibras dentogingivales
- Fibras crestogingivales
- Fibras dentoperiósticas
- Fibras transeptales ^{1, 3, 5, 6}



4. AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Se define como un sobrecrecimiento o incremento en el tamaño de la encía. La terminología actual aceptada para este padecimiento es *agrandamiento gingival* o *crecimiento gingival excesivo*.

De acuerdo con los factores etiológicos y los cambios fisiológicos los tipos de agrandamiento gingival se clasifican de la siguiente manera.^{1,7}

I. Agrandamiento inflamatorio

- a. Crónico
- b. Agudo

II. Agrandamiento inducido por fármacos

III. Agrandamientos relacionados con enfermedades o padecimientos sistémicos

- a. Agrandamiento condicionado.
 - 1. Embarazo
 - 2. Pubertad
 - 3. Deficiencia de vitamina C
 - 4. Gingivitis de célula plasmática
 - 5. Agrandamiento condicionado no específico (granuloma piógeno)
- b. Enfermedades sistémicas con manifestaciones periodontales.
 - 1. Leucemia
 - 2. Enfermedades granulomatosas^{1,5}



IV. Agrandamiento neoplásico (tumores gingivales)

- a. Tumores benignos
- b. Tumores malignos

V. Agrandamiento falso^{1, 5}

4.1 Ubicación y distribución

De acuerdo con los criterios de ubicación y distribución, el agrandamiento gingival puede clasificarse de la siguiente manera:

- *Localizado*: limitado a la encía adyacente a un solo diente o a un grupo de dientes.
- *Generalizado*: afecta la encía en toda la boca.
- *Marginal*: se confina a la encía marginal.
- *Papilar*: se confina a la papila interdental.
- *Difuso*: afecta la encía marginal, la encía insertada y las papilas.
- *Discreto*: un agrandamiento aislado sésil o pedunculado tipo tumor.¹

4.2 Índices de medida del agrandamiento gingival

El grado de agrandamiento gingival se valora de la siguiente manera:

- Grado 0: no hay signos de agrandamiento gingival.
- Grado I: el agrandamiento se confina a las pailas interdetales.
- Grado II: el agrandamiento afecta las papilas y la encía marginal.
- Grado III: el agrandamiento cubre tres cuartas partes o más de la corona.¹



Índice de agrandamiento gingival:

- Valor 0: No hay agrandamiento gingival.
- Valor 1: Agrandamiento gingival ligero. La encía marginal crece de forma incipiente.
- Valor 2: Agrandamiento gingival moderado. Ocupación como máximo de la mitad de la longitud de la corona.
- Valor 3: Agrandamiento gingival severo: ocupación de más de la mitad de la longitud de la corona.⁸



5. AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FÁRMACOS

5.1 Clasificación

El agrandamiento gingival es una consecuencia bien sabida de la administración de tres diferentes tipos de fármacos:

- Anticonvulsivos
- Inmunosupresores
- Bloqueadores de canales de calcio¹ (Tabla 1)

Cerca de 20 fármacos han sido reportados hasta ahora en la literatura asociados con agrandamiento gingival.⁹

ANTICONVULSIVOS	INMUNOSUPRESORES	BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO
FENITOÍNA	CICLOSPORINA A	NIFEDIPINA
ÁCIDO VALPROICO		NITRENDIPINO
FENOBARBITAL		FELODIPINO
PRIMIDONA		AMLODIPINO
		VERAPAMILO

(Tabla 1). Fármacos que pueden causar agrandamiento gingival.¹⁰



Un solo caso de agrandamiento gingival se ha asociado al uso de Eritromicina (Valsecchi and Cainelli, 1992). La condición se resolvió con la retirada del fármaco.

A pesar de su diversidad farmacológica, los tres fármacos principales que causan agrandamiento gingival tienen un mecanismo similar de acción a nivel celular, donde inhiben la entrada de iones Ca^{2+} intracelular. La acción de estos tres fármacos sobre el Ca^{2+} y el flujo de iones de Na^+ puede llegar a ser la clave en la comprensión de que tres diferentes fármacos tienen un efecto en común en un tejido diana secundario, tal como el tejido conectivo gingival.¹⁰

5.2 Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del agrandamiento gingival aparecen con frecuencia dentro de 1 a 3 meses después de iniciado el tratamiento con los fármacos asociados.¹⁰

En un principio el crecimiento es un agrandamiento indoloro, con forma circular de la papila interdental y se extiende al margen gingival vestibular y lingual. Conforme progresa la enfermedad se unen los agrandamientos marginal y papilar; se pueden desarrollar en un pliegue masivo del tejido que cubre una porción considerable de las coronas, y pueden interferir con la oclusión.¹

La aparición del agrandamiento gingival puede causar problemas psicológicos y personales significativos en los pacientes que a menudo se sienten incómodos al momento de sonreír.¹¹



Cuando no se complica con inflamación, la lesión tiene forma de mora, es firme, presenta color rosa pálido y es resistente; además, tiene una superficie lobulada minúscula y no presenta tendencia a hemorragia.

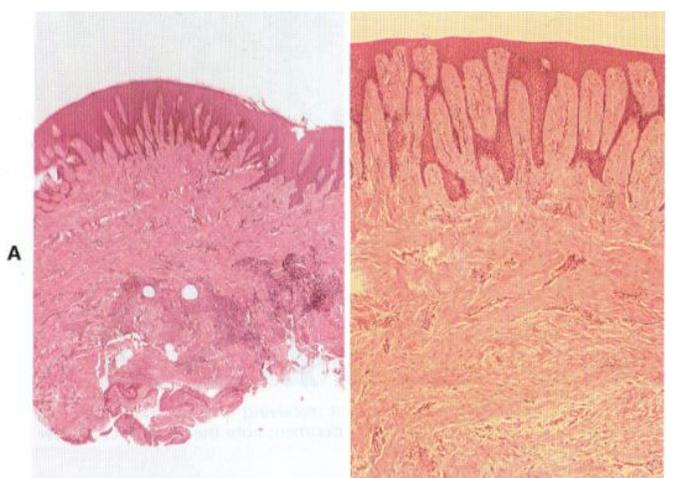
La presencia del agrandamiento hace difícil el control de placa dentobacteriana; lo que a menudo genera un proceso inflamatorio secundario que complica el agrandamiento gingival, entonces, el agrandamiento se vuelve una combinación de un aumento en tamaño por el fármaco y una complicación de la inflamación provocada por bacterias. Los cambios inflamatorios secundarios no sólo aumentan el tamaño de la lesión provocada por el fármaco, si no también producen una decoloración roja o roja azulada, eliminan los límites de la superficie lobulada y aumentan la tendencia a hemorragia.¹

5.3 Histopatología

El agrandamiento gingival consta de una hiperplasia pronunciada del tejido conectivo y el epitelio. (Figura 3)

Hay acantosis del epitelio y proyecciones interpapilares alargadas que se extienden a profundidad en el tejido conectivo que presenta haces de colágeno configurados de forma densa con un aumento en el número de fibroblastos y nuevos vasos sanguíneos.¹

Un estudio estructural demostró que el aumento se caracteriza por la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular tales como colágeno o sustancia fundamental amorfa.¹⁰



(Figura 3) **A.** Hiperplasia y acantosis del epitelio y tejido conectivo con gran densidad de colágeno y evidencia de inflamación en el área adyacente al surco gingival. **B.** Vista detallada que muestra la extensión de la profundidad de las proyecciones interpapilares en el tejido conectivo.¹



6. EPILEPSIA Y FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS

6.1 Epilepsia y convulsión

Una convulsión es una alteración transitoria del comportamiento debida a la descarga desordenada, sincrónica y rítmica de poblaciones de neuronas cerebrales.

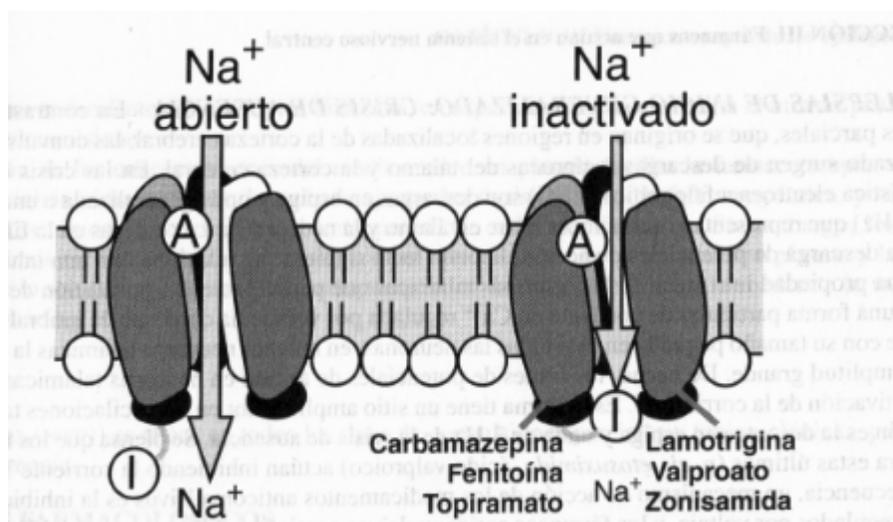
Epilepsia se refiere a un trastorno de la función cerebral caracterizado por la ocurrencia periódica e impredecible de convulsiones.¹²

En Latinoamérica de 5 a 17 personas por cada 1000 habitantes sufren de desordenes cerebrales como la epilepsia.¹⁵

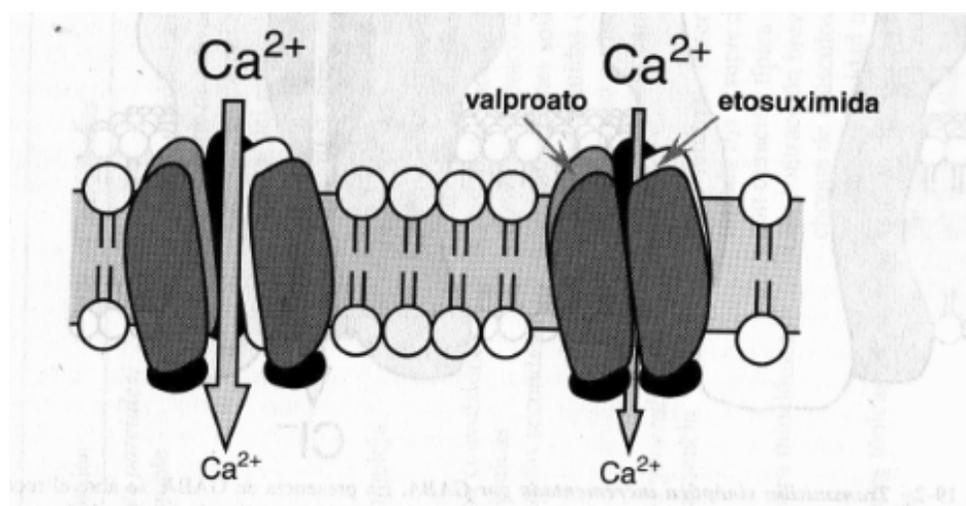
6.2 Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos actúan bloqueando el inicio o la propagación de las convulsiones. En este fenómeno participan diversos mecanismos de acción múltiples; entre ellos la inhibición de los potenciales de acción supeditados al Na^+ actuando según la frecuencia, la inhibición de los canales de Ca^{2+} supeditados al voltaje, la disminución de la liberación de glutamato y la potenciación de la función de los receptores del GABA.¹² (Figuras 4 y 5)

En contraste con los fármacos antiepilépticos de primera generación, los nuevos fármacos generalmente tienen rangos terapéuticos más amplios y menos efectos adversos.¹⁶ (Tabla 2)



(Figura 4) Inactivación del canal del Na^+ por fármacos anticonvulsivos. Algunos fármacos anticonvulsivos prolongan la inactivación de los canales del Na^+ reduciendo la capacidad de las neuronas para descargar a frecuencias altas. Nótese que el canal inactivado al parecer permanece abierto, pero es bloqueado por la compuerta de inactivación (I).¹²



(Figura 5) Reducción de la corriente a través de canales del Ca^{2+} tipo T inducida por fármacos anticonvulsivos. Algunos fármacos anticonvulsivos reducen el flujo de Ca^{2+} tipo T disminuyendo en consecuencia la corriente que sustenta el ritmo y las ondas que se observan en crisis de ausencia generalizadas.¹²

FÁRMACO	UNIÓN A PROTEÍNAS SÉRICAS (%)	VIDA MEDIA EN PLASMA (HRS)	VALORES PLASMÁTICOS NORMALES (mg/ml)
Carbamazepina	75	10-20	4-10
Fenobarbital	50	90-110	10-25
Fenitoína	95	6-24	10-20
Primidona	20	10-20	8-12
Ácido valpróico	90	11-17	30-100

(Tabla 2) Fármacos antiepilépticos.¹⁶

6.3 Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos

El efecto adverso secundario oral más común de los fármacos antiepilépticos que se puede presentar durante la consulta dental es el agrandamiento gingival. (Tabla 3)¹⁷

FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES Y CONSIDERACIONES DENTALES
FENITOÍNA	<ul style="list-style-type: none"> - Agrandamiento gingival - Retraso en la cicatrización - Sangrado gingival - Osteoporosis
CARBAMAZEPINA	<ul style="list-style-type: none"> - Agranulocitosis - Anemia aplásica - Retraso en la cicatrización - Xerostomía - Sangrado gingival - Osteoporosis
ÁCIDO VALPRÓICO	<ul style="list-style-type: none"> - Agrandamiento gingival - Sangrado excesivo - Disminución en la agregación plaquetaria - Retraso en la cicatrización - Osteoporosis - Xerostomía - Estomatitis - Gingivitis
FENOBARBITAL	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolencia - Xerostomía - Estomatitis - Osteoporosis
PRIMIDONA	<ul style="list-style-type: none"> - Ataxia - Vértigo - Estomatitis - Osteoporosis

(Tabla 3) Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos¹⁷



6.7 Consideraciones odontológicas en pacientes con epilepsia

Pacientes que presentan agrandamiento gingival suelen tener una incidencia mayor de caries dental que se puede relacionar con la remoción inadecuada de la placa dentobacteriana. Estos pacientes suelen no tener una adecuada visualización de la placa en las superficies dentales, por lo que incluso sabiendo de la importancia de la higiene oral es más difícil para ellos realizarla teniendo como resultado una progresión de caries dental así como enfermedades inflamatorias del periodonto.

El número de dientes que presentan caries, el número de dientes perdidos, el grado de abrasión y los índices periodontales son significativamente mayores en pacientes con epilepsia.

Algunos hallazgos orales relacionados a fármacos antiepilépticos son ulceraciones aftosas recurrentes, sangrado gingival, hiper cementosis, y retraso de la erupción dental.

El agrandamiento gingival puede causar retraso en la erupción de dientes permanentes y maloclusión en niños con dentición mixta.¹⁵

Efectos adversos intraorales

Algunos otros efectos adversos que se pueden presentar principalmente en las primeras semanas de terapia con fármacos antiepilépticos son sarpullido o eritema múltiple, que pueden manifestarse en la boca como erosiones y ulceraciones. La Fenitoína se ha asociado con úlceras aftosas. Algunos de los fármacos afectan la función de la médula ósea, que puede conducir a una respuesta inmune alterada, trombocitopenia y hemorragia.¹⁵



7. AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO A FENITOÍNA

7.1 Fenitoína

La Fenitoína, (DILANTIN), (PTH) se introdujo por primera vez como un fármaco antiepiléptico en 1938.¹⁰

Efectos farmacológicos y mecanismo de acción

La Fenitoína tiene actividad anticonvulsiva sin depresión general del sistema nervioso central (SNC).

Limita las descargas repetidas de potenciales de acción provocadas por despolarización sostenida. Este efecto es mediado por una desaceleración del ritmo de recuperación de la inactividad de canales de Na⁺ activados por voltaje.¹²

Propiedades farmacocinéticas

La Fenitoína se une de manera extensa (90%) a las proteínas séricas, en especial a la albúmina.

Algunos fármacos pueden competir con la Fenitoína por los sitios de unión en proteínas del plasma por lo que puede incrementarse considerablemente la Fenitoína libre.

El ritmo de eliminación de la Fenitoína varía en función de su concentración. La $t_{1/2}$ en plasma de la Fenitoína varía entre 6 y 24 h con valores plasmáticos <10 mg/ml, pero se incrementa cuando estos son mayores.¹²



La Fenitoína se metaboliza en mayor parte (95%) en el retículo endoplásmico hepático, y por medio de la isoforma del citocromo P450 CYP2C9, y en menor grado por la CYP2C19. Debido a que su metabolismo es sensible de saturación, otros fármacos que se metabolizan mediante estas enzimas pueden inhibir el metabolismo y generar aumento de su concentración en plasma.¹²

Concentraciones plasmáticas del fármaco

Suele observarse una correlación adecuada entre la concentración total de Fenitoína en plasma y su efecto clínico. En consecuencia, por lo general se controlan las convulsiones con concentraciones de 10 mg/ml, en tanto que los efectos tóxicos se presentan a concentraciones >20 mg/ml.¹²

Aplicaciones terapéuticas

La Fenitoína es eficaz en convulsiones parciales y tónico-clónicas. Al parecer, algunos casos de neuralgias del trigémino y otras neuralgias relacionadas responden a la Fenitoína.¹²

Toxicidad

Los efectos tóxicos de la Fenitoína dependen de la vía de administración, el tiempo de exposición y la dosis.

Los efectos tóxicos vinculados con la medicación prolongada son también primordialmente, efectos cerebelosos y vestibulares vinculados con la dosis, pero incluyen otras acciones en el SNC, cambios del comportamiento, incremento de la frecuencia de las convulsiones, síntomas gastrointestinales, agrandamiento gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica.¹²



Efectos secundarios

- Mareo
- Ataxia
- Confusión
- Agrandamiento gingival
- Linfadenopatía
- Osteomalacia¹⁶

Presentaciones (Tabla 4)

PRODUCTO	SUSTANCIA ACTIVA	PRESENTACIÓN	LABORATORIO
EPAMIN	Fenitoína sódica	Cápsula 100 mg	PFIZER
EPAMIN	Fenitoína	Cada 100 ml de suspensión contiene 0.7500 g de Fenitoína	PFIZER
EPAMIN SP	Fenitoína sódica	Cada ampolleta de solución inyectable contiene 250 mg de Fenitoína sódica	PFIZER
FENIDANTOIN S	Fenitoína sódica	Tableta 100 mg	ITALMEX
FENITRON	Fenitoína sódica	Tableta 30 y 100 mg	PSICOFARMA

(Tabla 4) Presentaciones comerciales de Fenitoína¹⁷



7.2 Agrandamiento gingival asociado a Fenitoína

Aún cuando varios nuevos fármacos anticonvulsivos se han introducido y su prescripción se reduce notablemente, la Fenitoína sigue siendo el fármaco de primera elección para ciertos tipos de convulsiones. Es un medicamento comúnmente prescrito debido a su costo y familiaridad.

El agrandamiento gingival fue descrito por primera vez como efecto adverso de la Fenitoína por Kimball en 1939, sólo un año después de haber sido utilizado por primera vez para el tratamiento de la epilepsia, informando que el 57% de los pacientes que tomaban este fármaco presentaban agrandamiento gingival.

Durante más de 60 años en la literatura ha estado disponible la asociación entre el agrandamiento gingival y la Fenitoína.^{9, 18, 19}

7.2.1 Prevalencia

Una revisión de los estudios realizados de 1939 a 1972 encontró una prevalencia media de agrandamiento gingival asociado a Fenitoína en un 52% (0-84%).¹⁹

7.2.2 Características clínicas

El agrandamiento gingival suele ocurrir por primera vez entre 3 y 6 meses después de haber comenzado el tratamiento con Fenitoína y alcanza su máxima severidad entre los 9 y 18 meses.^{19, 20}



El primer signo de agrandamiento gingival comienza en la papila interdental que aumenta de tamaño e incluso puede llegar a unirse con otras papilas. El crecimiento es lento pero puede llegar a extenderse a lo largo de las superficies labial, lingual/palatina y oclusal, en los casos más graves puede llegar a cubrir totalmente la corona anatómica del diente.

La encía se muestra densa, resistente y punteada. La incidencia y gravedad del agrandamiento es mayor en la superficie bucal de los dientes anteriores, tanto superior como inferior.

Pocos casos han sido reportados en pacientes desdentados y alrededor de los dientes temporales. Del mismo modo, ha habido algunos informes de agrandamiento gingival en zonas con implantes dentales en pacientes tratados con Fenitoína.^{19, 20}

El agrandamiento gingival también conduce a la acumulación de desechos alimenticios y placa dentobacteriana dentro del surco gingival, llevando a una mala higiene oral, halitosis y sangrado de las encías.¹⁹

7.2.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial requiere historias dentales completas, una evaluación cuidadosa de la naturaleza del agrandamiento así como la identificación de los factores etiológicos.^{9, 10}



El agrandamiento gingival también puede estar asociado a una inflamación aguda o crónica que por lo general son una complicación secundaria de alguna otra enfermedad. También puede asociarse a un crecimiento gingival idiopático o hereditario, así como a algunas enfermedades sistémicas. El agrandamiento puede asociarse a algunos agrandamientos neoplásico como tumores gingivales y agrandamientos acondicionados que incluyen hormonales, nutricionales y alérgicos.

Agrandamientos falsos resultantes al aumento de tamaño de los tejidos óseos o dentales subyacentes también pueden ser asociados al agrandamiento gingival.

La tuberculosis y otras enfermedades granulomatosas como la granulomatosis orofacial, la enfermedad de Crohn y la sarcoidosis pueden imitar el agrandamiento gingival inducido por fármacos.^{9, 10}

7.2.4 Factores de Riesgo

Es pertinente identificar y estudiar los posibles factores de riesgo que se relacionan con la prevalencia y la severidad del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína que existen actualmente en la literatura.

Se han identificado actualmente una amplia variedad de factores de riesgo asociados al agrandamiento gingival por Fenitoína.

Estos factores de riesgo y su identificación son pertinentes en cuanto a un correcto tratamiento se refiere.^{21, 22}



7.2.4.1 Variables demográficas

Edad

Los niños y los adolescentes son más susceptibles a presentar agrandamiento gingival por Fenitoína. Nuevos estudios de la prevalencia del agrandamiento gingival por Fenitoína identificaron que los adolescentes estaban particularmente en riesgo de este efecto indeseado.

Esto sugiere que un componente hormonal contribuye a la sensibilidad de los fibroblastos a la Fenitoína, una posible explicación para esta asociación puede residir en una interacción entre los andrógenos circulantes y los fibroblastos gingivales.

Los fibroblastos gingivales pueden metabolizar fácilmente la testosterona a su metabolito activo 5 α -dihidrotestosterona, se ha demostrado que la Fenitoína mejora la capacidad de los fibroblastos gingivales para realizar este metabolismo. Los niveles de andrógenos circulantes son mayores en los adolescentes y el metabolito activo podría actuar en sub poblaciones de fibroblastos gingivales sensibles y causar ya sea un aumento en la síntesis de colágeno y/o una disminución en la actividad de la colagenasa.^{21, 22}

Género y raza

En una revisión de los estudios sobre Fenitoína se ha reportado que el género y la raza parece no ser un factor de riesgo para que pueda presentarse el agrandamiento gingival.^{21, 22}



7.2.4.2 Variables farmacológicas

Se ha estudiado una amplia variedad de variables farmacocinéticas incluidas la concentración del fármaco en plasma, la dosis del fármaco, la concentración del fármaco en saliva y la concentración en el líquido gingival crevicular. La relación entre la extensión y la severidad del agrandamiento gingival y estas variables farmacológicas permanecen en un área de controversia.

La mayoría de los estudios concuerdan que se requiere que la concentración del fármaco en el plasma sobrepase un cierto umbral para que se puedan iniciar los cambios gingivales, y que la concentración para sobrepasar dicho umbral varía de persona a persona.

La dosis del fármaco tiende a ser un mal punto de referencia para evaluar los cambios gingivales, parece más apropiado relacionar la dosis del fármaco con el peso del paciente y obtener interpretaciones más acertadas de la dosis en relación con el agrandamiento gingival.

Otras variables farmacocinéticas que pueden ser más pertinentes en relación con el agrandamiento gingival incluyen la biodisponibilidad del fármaco en el organismo, el grado de unión a proteínas séricas, el volumen de distribución, así como una evaluación global de la concentración del fármaco en relación con el tiempo y la dosis de administración.

La Fenitoína y su metabolito 5-(4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoin son secretados por la saliva y por el líquido gingival crevicular, varios estudios han reportado que la concentración de estos, tanto en saliva como en el líquido gingival crevicular no parecen estar relacionados con la extensión y la prevalencia del agrandamiento gingival.^{19, 20, 21, 22}



Administración conjunta de medicamentos

La Fenitoína es rara vez el único medicamento prescrito para el paciente.

Se ha sugerido que la administración conjunta con otros medicamentos incrementa notablemente la prevalencia de la condición pero no así su severidad. Se ha sugerido de igual forma que la combinación de los tratamientos farmacológicos son un factor de riesgo importante para la progresión y recurrencia del agrandamiento gingival después del tratamiento dental.

La Fenitoína es metabolizada (hidrolizada) en el hígado por las enzimas del citocromo P450 a 5-(4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoin (4-HPPH), otros anticonvulsivos como Fenobarbital, Primidona y Carbamazepina se ha demostrado que inducen la isoenzima hepática P450, por lo que administrados en conjunto con la Fenitoína incrementan la concentración en plasma de 4-HPPH, lo que explica el incremento en la prevalencia del agrandamiento gingival en pacientes que reciben administración múltiple de fármacos antiepilépticos.^{21, 22, 23}



7.2.4.3 Variables periodontales

Placa dentobacteriana

El papel de la placa dentobacteriana como factor de riesgo en la etiología del agrandamiento gingival se reconoció en el último sistema de clasificación de la enfermedad periodontal. La clasificación de “enfermedades gingivales inducidas por fármacos” se clasificaron en el grupo principal de “enfermedades gingivales inducidas por placa dentobacteriana” y su desarrollo y severidad se señalaban como influida por su acumulación.

La higiene periodontal es un factor determinante en la severidad pero probablemente no en la incidencia del agrandamiento gingival. La inflamación gingival y el acúmulo de placa dentobacteriana tienen una relación significativa con el grado de severidad del agrandamiento gingival. Sin embargo el agrandamiento por si solo distorsiona el contorno gingival lo que impide la remoción correcta de la placa dentobacteriana lo que conlleva a una exacerbación de la inflamación local y posteriormente a la complicación del agrandamiento gingival creando un círculo vicioso.

Los estudios en relación entre la placa dentobacteriana y el agrandamiento gingival no son muy claros entre si la placa dentobacteriana es un factor de riesgo para presentar agrandamiento o si es una consecuencia de este.

La literatura actual nos dice que un óptimo control de placa dentobacteriana para el paciente debe de comenzar antes del tratamiento con Fenitoína y este debe incluir limpieza profesional por parte del odontólogo en intervalos a lo largo del tratamiento.^{19, 20, 21, 22, 24, 25}



Algunos estudios han demostrado que el desarrollo de agrandamiento gingival por Fenitoína no puede prevenirse por un programa profiláctico por parte del odontólogo que incluya limpieza dental combinada con instrucciones de higiene oral. Esto en conclusión nos dice que el desarrollo inicial de agrandamiento gingival no puede prevenirse mediante estos programas, sin embargo estos pueden traer beneficios al paciente ya que impide el desarrollo de bolsas periodontales durante el tratamiento.

Por lo tanto se puede concluir que una higiene oral adecuada es recomendable para minimizar la gravedad del agrandamiento gingival posiblemente por la eliminación del componente inflamatorio de la lesión ya que la higiene oral parece no prevenir el agrandamiento por sí sola.

La mayoría de los pacientes limpia sus dientes, pero esta limpieza no es particularmente efectiva, es importante que el odontólogo aliente a una limpieza mejorada de una manera positiva, así como proporcionar información sobre la función de la placa dentobacteriana en relación con el agrandamiento gingival.^{19, 20, 21, 22, 24, 25}



Bacterias periodontales

Una posible implicación de algunas especies bacterianas en el desarrollo del agrandamiento gingival fue estudiada recientemente. Se ha encontrado que *Prevotella intermedia* (Pi) tiene una prevalencia mayor en pacientes con agrandamiento gingival.

Un análisis cuantitativo realizado antes y después del tratamiento periodontal en agrandamiento gingival reveló dos especies bacterianas asociadas significativamente con el agrandamiento gingival, *Treponema denticola* (Td), y *Porphyromona gingivalis* (Pg).^{20, 26}

7.2.4.4 Factores genéticos

Como se mencionó anteriormente, no todos los pacientes que toman Fenitoína desarrollan agrandamiento gingival. Diferentes estudios sugieren que los factores genéticos también pueden tener un papel importante en la patogénesis del agrandamiento gingival y en la susceptibilidad del paciente a presentar este efecto indeseado.^{19, 20}

Fibroblastos

En relación con los fibroblastos, desde 1981 se ha discutido sobre las posibles diferencias fenotípicas entre los fibroblastos gingivales.

A nivel celular los fibroblastos gingivales normales presentan sub poblaciones de fibroblastos fenotípicamente distintas entre sí que pueden sintetizar grandes cantidades (alta actividad), o pequeñas cantidades (baja actividad) de colágeno y otras proteínas respectivamente.^{19, 20, 21, 22}



Fibroblastos de alta actividad parecen ser más sensibles a la Fenitoína y su metabolito 4-HPPH. Se ha propuesto que se puede presentar agrandamiento gingival debido a la estimulación directa o indirecta de la proliferación de las poblaciones de fibroblastos llamados “sensibles” que justifican la susceptibilidad individual para estos fármacos.^{19, 20, 21, 22}

Citocromo P450

La superfamilia del citocromo P450 (CYP) son las enzimas más comúnmente involucradas en el metabolismo de los fármacos.

La Fenitoína se metaboliza por el citocromo P450, en las enzimas CYP2C9 (90%) y CYP2C19 (10%), que son las responsables de la conversión de la Fenitoína en su forma hidroxilada en el hígado.

La variación genética en el gen CYP2C9 puede dar lugar a fenotipos alterados que afectan el metabolismo del fármaco. Los alelos mutantes CYP2C9 *2 y CYP2C9 *3 tienen menor actividad enzimática en comparación con el alelo normal. Los individuos con alelos metabolizadores pobres del gen CYP2C9 mostraron tener una reducción del metabolismo de la Fenitoína lo que resulta en concentraciones séricas más elevadas de Fenitoína en plasma resultando en la precipitación de efectos adversos a dosis convencionales.

La identificación de los pacientes con fenotipos alterados por medio de la farmacogenómica antes de la administración del fármaco antiepiléptico podría prevenir mayores concentraciones séricas del fármaco que conducen a los efectos secundarios adversos como el agrandamiento gingival.^{19, 20, 21,}

^{22, 27, 28}



La genética, el género y la edad, son factores que no se pueden modificar, así como la combinación con otros fármacos que a menudo son necesarias y pueden resultar en efectos indeseados.

Las variables farmacológicas como la dosis, la concentración en suero, en tejidos y las concentraciones salivales del fármaco sugieren que el efecto podría ser dependiente de la dosis y las concentraciones en plasma, pero para que un fármaco pueda ser eficaz debe alcanzar un nivel mínimo determinado lo que una reducción en la dosis del fármaco no se justifica sólo para prevenir los efectos secundarios adversos.¹¹

Las variables periodontales en contraste con los factores mencionados anteriormente pueden ser modificadas y controladas.

Por lo tanto los cuidados y la atención dental profesional juegan un papel importante en la prevención y el control de esta condición debido a la correlación significativa entre el agrandamiento gingival, la placa dentobacteriana y la inflamación gingival.¹¹

7.2.5 Factores etiológicos (patogénesis)

Los mecanismos para desarrollar agrandamiento gingival son múltiples y complejos, estos pueden ser alteraciones a nivel celular y molecular que incluyen fibroblastos, citoquinas, factores de crecimiento, y susceptibilidad genética.¹⁹



7.2.5.1 Síntesis y degradación de colágeno

Fibroblastos

El fibroblasto juega un papel importante en la homeostasis del tejido conectivo gingival. Los fibroblastos son las células predominantes en el tejido conectivo de la encía, son las células responsables de la síntesis de fibras (colágeno y elastina), y sustancia fundamental (proteoglicanos y glicoproteínas)

Los fibroblastos gingivales consisten principalmente en dos sub poblaciones en respuesta a la exposición a Fenitoína: una población que prolifera y altera su síntesis de proteínas (responders) y una población que no lo hace (non-responders).

El incremento en la producción de colágeno y la disminución en su degradación en respuesta a la Fenitoína se han estudiado en los fibroblastos gingivales.

Algunos estudios han sugerido que los fibroblastos de alta actividad (responders) se vuelven más sensibles a la Fenitoína y esto da lugar al aumento en la producción de colágeno. Además la colagenasa secretada por los fibroblastos sensibles a la Fenitoína es relativamente inactiva para degradar colágeno. Un desequilibrio en la producción y degradación de colágeno da como resultado un sobre acúmulo de este y por lo tanto un aumento en el tejido conectivo resultando en un agrandamiento gingival.

La acumulación excesiva de matriz extracelular en el tejido conectivo gingival, particularmente componentes de colágeno se observan en el agrandamiento gingival.^{9, 19, 20, 29}



Síntesis y degradación de colágeno

El metabolismo del colágeno es balanceado por su síntesis y degradación para mantener un volumen tisular óptimo.

El recambio de tejido conectivo en los tejidos gingivales es muy alto, y la destrucción de matriz extracelular se produce como resultado de la elaboración de colagenasa extracelular, también como resultado de la actividad de algunas metaloproteinasas, por fagocitosis y por la destrucción intracelular de los componentes de la matriz extracelular por algunas enzimas lisosomales.

En condiciones normales las fibras de colágeno del tejido conectivo se someten a una rápida rotación de colágeno para mantener una correcta homeostasis. Generalmente la fibrosis es causada por la pérdida de la homeostasis en la síntesis y degradación de las fibras de colágeno especialmente colágeno tipo I, resultando en una acumulación excesiva de fibras de colágeno en la matriz extracelular.

Las fibras de colágeno son degradadas por dos vías: una vía extracelular que se produce por la secreción de colagenasas, y una vía intracelular que se produce por fagocitosis del colágeno por los fibroblastos.^{9, 18, 19, 20, 29, 30}

Vía extracelular

Debido a que la Fenitoína tiene efectos negativos sobre la afluencia de iones de Ca^+ a través de las membranas celulares, varios estudios han postulado que dichos efectos pueden interferir con la síntesis y función de la colagenasa.^{18, 19}



La colagenasa es producida por los fibroblastos para degradar el colágeno viejo y así mantener el recambio óptimo de colágeno en el tejido conectivo.

Una característica común de la Fenitoína es que afecta directamente el metabolismo del Ca^+ celular, La Fenitoína induce una disminución en el flujo de Ca^+ en las células debido a los cambios en el intercambio de Na^+ y Ca^+ celular. La colagenasa es modulada por el influjo del Ca^+ y los fibroblastos sometidos a la Fenitoína pueden producir una forma inactiva de colagenasa responsable del aumento de la matriz extracelular causando un desequilibrio en la síntesis y degradación de la matriz extracelular al interferir con la síntesis y función de la colagenasa.

De igual manera por la disminución en el flujo del Ca^+ se puede producir una reducción en la absorción de ácido fólico lo que limita una correcta producción de colagenasa activa.^{9, 18, 19, 20, 28, 30}

En la vía de la degradación de colágeno extracelular, algunas metaloproteinasas (MMP) de la matriz extracelular también son responsables de la digestión de las fibras de colágeno, las actividades enzimáticas de las MMP son controladas por un inhibidor de tejido (TIMP) cuya función es antagonizar las acciones de las MMPs.

Algunos estudios han mostrado que la Fenitoína suprime la expresión de algunas MMPs de la matriz por la reducción de la expresión de genes de MMPs, mientras que el RNAm del TIMP se aumenta notablemente.^{10, 19, 20, 30}



Algunas enzimas lisosomales como la catepsina (proteína con actividad proteolítica), también se consideran importantes para la digestión de los componentes de la matriz extracelular.

Se ha demostrado la disminución de la catepsina en respuesta al tratamiento con Fenitoína lo que genera una disminución de la degradación intracelular de colágeno, lo que aumenta la cantidad de sustancia fundamental en la matriz produciendo agrandamiento gingival.^{19, 20, 30}

Vía intracelular

En cuanto a la vía intracelular de la degradación del colágeno, se ha demostrado que la Fenitoína disminuye significativamente la fagocitosis del colágeno, debido a la disminución en la expresión de la integrina $\alpha 2\beta 1$.

Las integrinas son una familia de receptores transmembranales heterodiméricos para moléculas de la matriz extracelular.

La integrina $\alpha 2\beta 1$ funciona como un receptor específico para colágeno tipo I en los fibroblastos gingivales, y se ha demostrado que desempeña un papel importante en la etapa inicial de la fagocitosis de colágeno.

Diferentes estudios han demostrado que la expresión de la integrina $\alpha 2\beta 1$ se ve disminuida en los fibroblastos derivados del agrandamiento gingival por Fenitoína, estos resultados indican que a nivel molecular, un factor etiológico del agrandamiento gingival por Fenitoína puede presentarse por la inhibición de la fagocitosis del colágeno gingival por medio de la reducción de la expresión de la integrina $\alpha 2\beta 1$.^{9, 20, 29, 30}



Todos estos resultados sugieren que el desequilibrio que lleva al agrandamiento gingival podría estar relacionado con la disminución de la degradación del colágeno, y no al aumento de su síntesis.^{9, 20, 29, 30}

Sustancia fundamental (matriz no colágena)

Algunos estudios sobre la sustancia fundamental y sus proteínas (glucosaminoglucanos y proteoglicanos), se han reportado en los últimos años en el agrandamiento gingival por Fenitoína.

Pacientes con un tratamiento prolongado con Fenitoína presentan valores significativamente más elevados de hexosamina y ácido hialurónico y se ha demostrado que el tejido presente en el agrandamiento gingival tiene un mayor volumen de densidad de sustancia fundamental.

Los estudios no pueden identificar si el aumento en la cantidad de glucosaminoglucanos en el agrandamiento gingival por Fenitoína es debido al aumento en su síntesis o a una degradación reducida.³¹



7.2.5.2 Deficiencia de ácido fólico

Se ha estudiado ampliamente la deficiencia de ácido fólico presente en relación con la administración crónica de terapia con Fenitoína.

La incidencia de una deficiencia de ácido fólico presente en el agrandamiento gingival asociado a Fenitoína se he reportado de 37% a 91%.

Diferentes mecanismos han sido propuestos para explicar esta interacción:

- 1.- Que exista una mala absorción de ácido fólico a nivel intestinal.
- 2.- Otro mecanismo propone que la Fenitoína induce un deterioro en el transporte de ácido fólico en los tejidos.
- 3.- Otro mecanismo propone una disminución de ácido fólico en el organismo a través de procesos metabólicos resultantes de la actividad enzimática del hígado inducida por Fenitoína. Estas interacciones pueden ser resultado de la similitud en la configuración química del ácido fólico y la Fenitoína.

Ya que el ácido fólico es importante en la síntesis de ADN, los tejidos con una alta tasa de renovación celular se ven afectados más fácilmente y en un grado mayor que aquellos con una tasa más baja de renovación celular. Así la tasa de renovación del epitelio del surco hace que los tejidos gingivales sean altamente susceptibles a la deficiencia de ácido fólico.

En presencia de niveles reducidos de ácido fólico por Fenitoína la capacidad de esta capa de tejido para funcionar como barrera contra las bacterias se puede reducir, por lo que en presencia de placa dentobacteriana la deficiencia de ácido fólico puede causar cambios degenerativos en el epitelio del surco y exacerbar la inflamación gingival.^{19, 20, 32}



7.2.5.3 Apoptosis

Las variaciones en el equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis podrían contribuir a la etiología del agrandamiento gingival.

La división celular y la apoptosis mantienen el equilibrio entre las poblaciones de células en un organismo. La apoptosis es una forma altamente regulada de la muerte celular programada, que se define por distintas características morfológicas y bioquímicas.

En las heridas con una apoptosis inadecuada puede llegar a producirse la formación de tejidos fibróticos. Por lo tanto la modulación de la apoptosis podría contribuir a la fibrosis en los tejidos gingivales.

En los tejidos gingivales la transición de un tejido de granulación a una remodelación tisular requiere la apoptosis de fibroblastos

Se ha investigado el papel de la Fenitoína en la división celular y la apoptosis, estos resultados muestran que la apoptosis de fibroblastos se redujo significativamente en el agrandamiento gingival por Fenitoína y que esta disminución puede contribuir a la fibrosis de los tejidos gingivales.

La proliferación de fibroblastos se ha observado en el agrandamiento gingival, por lo tanto la disminución de la apoptosis de fibroblastos, junto con el aumento de la proliferación celular en conjunto parecen contribuir para la formación de agrandamiento gingival.

La disminución de la apoptosis de fibroblastos parece ser particularmente importante en el desarrollo de las formas más fibróticas de agrandamiento gingival.^{20, 33}



En conclusión, el aumento de fibroblastos y la acumulación de matriz extracelular en el agrandamiento gingival parecen ser debidos, en parte, a la disminución de la apoptosis de fibroblastos en estos tejidos.^{20, 33}

7.2.5.4 Inflamación, citoquinas y factores de crecimiento

La fibrosis resulta generalmente de un proceso de inflamación crónico, en el que la inflamación, la remodelación de los tejidos y los procesos de reparación se producen al mismo tiempo.

Lo tejidos gingivales se mantienen con frecuencia en un estado de lesión y reparación que consiste en ciclos repetitivos de la producción de factores quimiotácticos, el reclutamiento de células inflamatorias y la remodelación. La reparación de tejidos y la remodelación están reguladas por citoquinas y quimiocinas producidas por las células inflamatorias tales como los macrófagos, linfocitos y en menor medida por los fibroblastos.

La proliferación y diferenciación de las células del tejido conectivo y la producción de la matriz extracelular son controladas por citoquinas que inician cascadas de señalización mediadas por receptores específicos.

Estudios recientes demuestran niveles anormales de citoquinas específicas en los tejidos gingivales con agrandamiento gingival.

Basándose en estos estudios se ha centrado el papel de las citoquinas y algunos factores de crecimiento en la patogénesis del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína. Estos estudios son de gran interés y sugieren que la Fenitoína causante del agrandamiento gingival puede hacerlo al alterar el equilibrio normal de citoquinas y factores de crecimiento en los tejidos gingivales.^{18, 20}



Las citoquinas y factores de crecimiento que se encuentran en niveles elevados en el agrandamiento gingival asociado a Fenitoína incluyen la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina-8 (IL-8), el factor de crecimiento derivado de plaquetas - B (PDGF-B), el factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2), el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), el factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF) y el factor de crecimiento insulínico (IGF-I). (Figura 6)^{18, 20}

Factores de crecimiento

En los últimos años nuevas técnicas celulares y moleculares han dilucidado una gran variedad de factores de crecimiento que controlan la homeostasis del tejido conectivo gingival. Estos factores de crecimiento son claros objetivos para los fármacos y su activación puede ser importante en la patogénesis del agrandamiento gingival inducida por Fenitoína.³¹

Factor de crecimiento transformante β (TGF- β)

TGF- β es una citoquina secretada por varios tipos de células incluyendo los macrófagos con una importante función reguladora del metabolismo del colágeno en los tejidos conectivos mediante la estimulación de la biosíntesis de colágeno.

TGF- β estimula lentamente la biosíntesis de colágeno y de la lisil-oxidasa en los fibroblastos gingivales. TGF- β tiene un papel profibrogénico importante no solo mediante la inhibición de la síntesis de metaloproteinasas, si no también mediante la estimulación de la síntesis de colágeno.^{18, 20, 34, 35}



Estudios recientes muestran una posible relación entre el agrandamiento gingival y la transición epitelio-mesénquima (EMT).

EMT es un proceso en el que las células epiteliales se diferencian a células similares a fibroblastos resultando en mayores características mesenquimales. En particular la polaridad de los contactos entre células epiteliales se pierden y estas se vuelven móviles, migran al estroma de tejido conjuntivo y se integran en él.

TGF- β es un potente inductor de EMT y se ha demostrado que los tejidos con agrandamiento gingival expresan marcadores para EMT y las células epiteliales del tejido gingival pueden ser inducidas a sufrir cambios consistentes de EMT mediante la activación por TGF- β .^{18, 20, 34, 35}

Factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF)

CTGF o CNN2 es una proteína perteneciente a la familia de los factores CNN, las funciones biológicas de esta familia de proteínas incluyen la regulación positiva y negativa de la proliferación y diferenciación de las células del tejido conectivo, así como la regulación de la matriz extracelular.

Se ha demostrado que CTGF promueve la síntesis de diversos constituyentes de la matriz extracelular y su sobre exposición se asocia con la progresión de la fibrosis en el tejido gingival, se ha encontrado que CTGF se produce a niveles elevados en una gran variedad de patologías fibróticas.

^{18, 20, 33, 34, 35}



CTGF por sí solo no promueve la fibrosis, se considera que sólo la promueve débilmente, lo que parece hacer CTGF es crear un entorno favorable para que los estímulos fibrogénicos puedan actuar.

Por otra parte estudios recientes indican que CTGF se une a otros factores de crecimiento, lo que da como resultado ya sea la inhibición o la estimulación de su actividad, se ha informado que la interacción entre CTGF y TGF- β tiene factores estimulantes.

Los efectos del TGF- β en los tejidos gingivales son sorprendentemente bajos si se comparan con otros tejidos conectivos. La hipótesis para explicar este hallazgo es que los efectos de TGF- β en el metabolismo de la matriz extracelular están mediados por CTGF que se encuentra en niveles altos en varias enfermedades fibróticas.

Por lo tanto, ninguno de los dos factores por si solos son capaces de iniciar procesos fibróticos, varios estudios muestran que TGF- β puede inducir CTGF, que a su vez estimula la producción de matriz extracelular por la acumulación de colágeno insoluble por los fibroblastos gingivales.

Aunque CTGF está continuamente presente en el tejido del agrandamiento gingival, el TGF- β se encuentra solamente en periodos iniciales lo que indica que puede existir un efecto cascada.

Los estudios sugieren que altos niveles de la vía CTGF/ TGF- β en los tejidos fibróticos del agrandamiento gingival por Fenitoína contribuyen a la producción excesiva de matriz extracelular dando lugar a un crecimiento gingival excesivo.^{18, 20, 33, 34, 35}



Factor de crecimiento insulínico (IGF- I)

IGF-I juega un papel esencial en diferentes actividades biológicas significativas, tales como la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la adaptación en diversos tejidos.

La actividad biológica del IGF- I en los fibroblastos gingivales incluye la estimulación de la producción de colágeno y la disminución en la producción de colagenasa, lo que sugiere que el IGF- I puede ser un mediador importante en el desarrollo del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.³⁵

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

PDGF comprende una familia de factores de crecimiento que incluyen PDGF A-AB-B-C-D. Existen dos receptores de PDGF: alfa y beta.

PDGF hace que los neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células del músculo liso migren y proliferen.

Se ha demostrado que la expresión de PDGF-B se produce en la reparación de heridas gingivales, también se sabe que causa la proliferación de los fibroblastos gingivales y modula la producción de algunos componentes de matriz extracelular.

Se ha demostrado que la Fenitoína causa un aumento en la producción de PDGF-B, lo que en conjunto con los anteriores resultados sugieren un papel importante del PDGF en la patogénesis del agrandamiento gingival.³⁵



Interleucinas

La Fenitoína aumenta la producción de IL-6, IL-8 y de IL-1 β en los tejidos gingivales.

IL-1 β es un citoquina pro inflamatoria que se eleva en los tejidos gingivales inflamados. Se ha informado que la IL-1 β estimula la síntesis de ácido hialurónico y proteoglicanos en los fibroblastos gingivales, se ha demostrado que la Fenitoína no afecta la producción de IL-1 β por lo tanto la producción excesiva de IL-1 β afecta la producción de ácido hialurónico y la síntesis de glucosaminoglucanos en la matriz extracelular.

Además de IL-1 β , la IL-6 puede desempeñar un papel importante en las respuestas fibrogénicas de la encía en respuesta a la Fenitoína, la IL-6 es capaz de activar la proliferación de células T y B, y se ha asociado con la fibrosis de varios órganos.

La IL-6 parece dirigirse a las células del tejido conjuntivo tales como los fibroblastos, mediando el aumento de su proliferación y ejerciendo una regulación positiva en la síntesis de colágeno y glucosaminoglucanos.

La IL-8 es un citoquina quimiotáctica para neutrófilos, células polimorfo nucleares (PMN) y células T. La IL-8 se ha asociado en diferentes tipos de fibrosis. El número de células PMN y células T se incrementa en agrandamientos gingivales inducidos por Fenitoína, por lo que este fármaco podría contribuir al aumento del reclutamiento y la activación de estas células por la regulación positiva de IL-8.^{10, 19, 20}



Prostaglandina E2 (PGE2)

El papel de la inflamación en la severidad del agrandamiento gingival se ha estudiado anteriormente.

El tratamiento con Fenitoína tiene como resultado una regulación de prostanoïdes en los fibroblastos gingivales debido a un incremento en la actividad de la fosfolipasa A-2 y la ciclo-oxigenasa.

Los fibroblastos derivados del tratamiento con Fenitoína, algunas Interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF)- α inducen una producción más alta de prostaglandina E2 e incrementan la liberación de ácido araquidónico.

La prostaglandina E2 tiene un papel importante en la patogénesis del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína. Varios estudios sugieren que la terapia con Fenitoína tiene como resultado un aumento en la producción de prostaglandina E2.

PGE2 así como el incremento de IL-1 β causan un incremento en la síntesis de los glucosaminoglucanos que afecta significativamente la matriz extracelular gingival, PGE2 también induce la proliferación de fibroblastos gingivales con síntesis aumentadas de matriz extracelular.

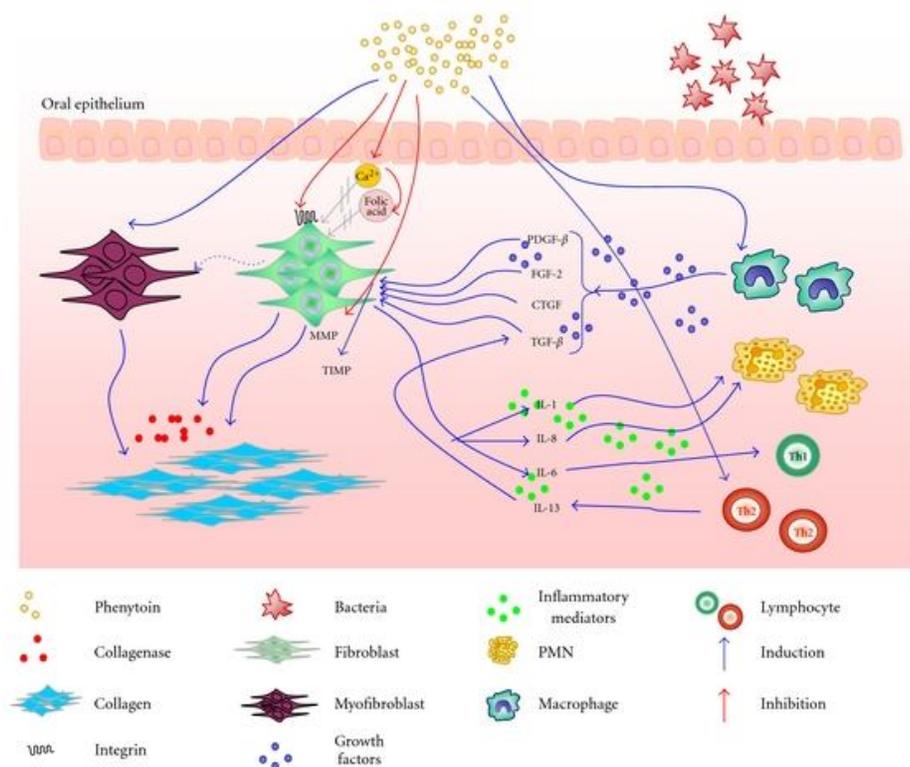
Por lo tanto la Fenitoína tiene un papel importante en el establecimiento de una interacción compleja entre algunos mediadores inflamatorios y las células del tejido conectivo en el agrandamiento gingival.^{17, 18, 31}

Miofibroblastos

Otro elemento interesante en el agrandamiento gingival asociado a Fenitoína es la presencia de Miofibroblastos en los tejidos gingivales.

Los miofibroblastos son células altamente diferenciadas que secretan grandes cantidades de colágeno y están involucradas en el proceso de reparación de los tejidos. La presencia y el papel de los miofibroblastos en otras enfermedades fibróticas son muy conocidos.

La presencia de miofibroblastos en el agrandamiento gingival por Fenitoína sugiere que este fármaco exagera las señales normales en el proceso de reparación de los tejidos que son responsables de la aparición de miofibroblastos.²⁰



(Figura 6) Patogénesis del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína²⁰

Angiotensina II (Ang II)

La Angiotensina II es un oligopéptido que causa vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

Varios estudios han demostrado que la Ang II generada en respuesta al tratamiento con Fenitoína puede contribuir al desarrollo del agrandamiento gingival.

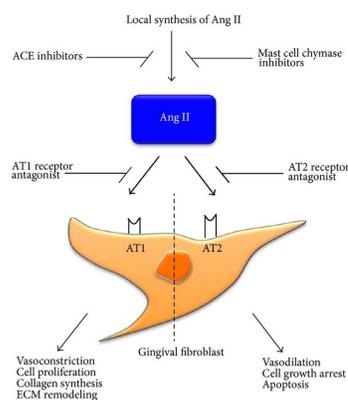
Estudios recientes demuestran que Ang II y TGF- β no actúan de forma independiente, sino que actúan como parte de una red de señalización que promueve la remodelación y posible fibrosis.

Ang II induce la producción de colágeno de los fibroblastos gingivales mediante el TGF- β .

Ang II aumenta la expresión de TGF- β a través del receptor (AT1) de Angiotensina en los fibroblastos gingivales. Se demostró en un estudio que la Ang II no fue capaz de inducir la fibrosis en ausencia de TGF- β .

Estos resultados indican que la Ang II y las vías de TGF- β son propensas a cooperar para impulsar respuestas fibrogénicas en los tejidos gingivales.

(Figura 7)^{33, 35}



(Figura 7) Papel potencial de la Ang II y sus receptores expresado por los fibroblastos en el agrandamiento gingival³⁵

Endotelina-1 (ET-1)

La endotelina es una proteína secretada a partir de células endoteliales, es un potente vasoconstrictor con propiedades mitogénicas.

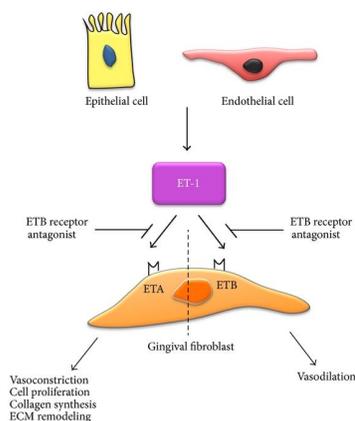
Los estudios han demostrado la expresión de ET-1 en los tejidos gingivales inflamados y se han encontrado aumentadas al triple en agrandamientos gingivales inducidos por fármacos.

El aumento de ET-1 puede modular la síntesis de TGF- β y (TNF)- α que son importantes en la regulación de la fibrosis.

ET-1 también es una proteína pro fibrótica mediante la estimulación de la proliferación de fibroblastos, la migración, el aumento de la fibronectina, la síntesis de colágeno y la disminución de la degradación del colágeno. (Figura 8)

Algunos estudios han sugerido que el TGF- β trabaja en conjunto con ET-1 para promover la diferenciación de miofibroblastos.

La Ang II también induce ET-1, lo que estos resultados sugieren es que la ET-1 opera en conjunto con el sistema Ang II y TGF- β para conducir la activación de fibroblastos y la posterior aparición de fibrosis.³⁵



(Figura 8) Papel potencial de la Endotelina-1 y sus receptores expresado por los fibroblastos gingivales³⁵



Mastocitos

Los mastocitos son células del tejido conectivo que se derivan de las células precursoras en la médula ósea que poseen actividades pro inflamatorias.

Varios estudios han observado que los mastocitos participan en muchas enfermedades inflamatorias orales, en particular en aquellas relacionadas con la fibrosis.

Además del almacenamiento de histaminas y proteasas tales como triptasa y quimasa en sus gránulos secretores los mastocitos gingivales producen una amplia variedad de citoquinas, factores de crecimiento y otros mediadores biológicos presentes en la remodelación de tejidos.

Varios estudios han señalado el posible papel de los mastocitos para inducir la proliferación de los fibroblastos gingivales y la síntesis de colágeno.

Además se ha demostrado que la triptasa tiene propiedades mitogénicas para los fibroblastos y las células epiteliales.

La Ang II se genera a través de la enzima convertidora de Angiotensina, sin embargo una vía de generación alterna se produce por la quimasa que tiene una especificidad para la conversión de Ang I en Ang II.

Además los mastocitos almacenan latentes cantidades de TGF- β en sus gránulos intracelulares y secretan TGF- β que se activa por la estimulación de la quimasa.

Por otra parte los mastocitos pueden contribuir indirectamente a la formación de ET-1 por la liberación de la quimasa.

Por lo tanto, el papel de los mastocitos en la generación de la fibrosis implica un efecto directo en la interacción con ET-1, Ang II, TGF- β , la exacerbación de mediadores de la inflamación y la liberación de enzimas tales como la triptasa y la quimasa.³⁵



7.2.6 Tratamiento

A pesar de tener una mejor comprensión de la patogénesis del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína su tratamiento sigue siendo un gran reto para el odontólogo.

Incluso después de grandes estudios de más de medio siglo sobre la patogénesis del agrandamiento gingival, los tratamientos siguen en gran medida limitados al mantenimiento de un nivel mejorado de higiene oral y a la eliminación quirúrgica del agrandamiento.

Aún cuando la cirugía periodontal sigue siendo la principal opción para el tratamiento del agrandamiento gingival, estrategias alternas se han investigado ya sea para prevenir este efecto no deseado o para reducir la incidencia en su recurrencia.

El agrandamiento gingival ligero puede sólo requerir manejo local como la mejoría de una buena higiene oral junto con una limpieza profesional por parte del odontólogo para de esta forma conducir a una resolución de la inflamación y a una posterior reducción del agrandamiento gingival. La planificación del tratamiento se vuelve más compleja cuando existe periodontitis en conjunto con el agrandamiento gingival.

Diferentes tratamientos se han estudiado para el manejo y tratamiento del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína, estos tratamientos se han dividido principalmente en dos categorías: quirúrgicos y no quirúrgicos.^{21, 24,}

31, 36



7.2.6.1 Tratamientos no quirúrgicos

El objetivo primario de los tratamientos no quirúrgicos, es reducir el componente inflamatorio en el tejido gingival y de ese modo evitar la necesidad de la cirugía periodontal.

Se han propuesto una gran variedad de enfoques no quirúrgicos para el tratamiento del agrandamiento gingival. Lo ideal sería que los programas de prevención deberían de ser implementados antes del inicio del tratamiento con Fenitoína.

No hay duda de que los pacientes que están en riesgo, o que ya han presentado agrandamiento gingival se beneficiarán de medidas eficaces de higiene oral, limpieza dental profesional, y el tratamiento de raspado y alisado radicular. Estos tratamientos, en presencia de un buen control de placa dentobacteriana reducen significativamente el componente inflamatorio en los tejidos gingivales.

Para algunos pacientes estas medidas por si solas podrían reducir el agrandamiento gingival a niveles aceptables, para otros podrían hacer más fácil la corrección quirúrgica.

Factores locales que incrementan el acúmulo de placa dentobacteriana, tales como restauraciones defectuosas, dientes rotos o lesiones cariosas deben ser atendidos, así como cualquier prótesis fija o removible deben ser diseñadas para reducir al mínimo la retención de placa dentobacteriana.

Debemos enfocarnos a este tipo de tratamientos en primera instancia a menos que el crecimiento gingival sea lo suficientemente grande para interferir con la alimentación, el cepillado dental o la apariencia.^{10, 36}



Instrucciones de higiene oral

El odontólogo debe proporcionar las instrucciones de higiene oral de acuerdo a las necesidades de cada paciente, esperando reducir al mínimo la acumulación de placa dentobacteriana e inflamación gingival.¹¹

Cepillado dental

La eliminación efectiva de la placa dentobacteriana es importante para todos los pacientes, pero aquellos que presentan agrandamiento gingival pueden enfrentar desafíos únicos.

Una técnica de cepillado vibratoria como la de Bass modificada o la de Stillman modificada deben de ser recomendadas a los pacientes con agrandamiento gingival. Estas técnicas de cepillado necesitan ser explicadas a los pacientes mediante la demostración de la colocación de las cerdas del cepillo en sus propios dientes, para que de esta manera el paciente sea capaz de observar y entender lo que el odontólogo le está describiendo.

Los pacientes con agrandamiento gingival deben de prestar una especial atención a la forma de su cepillado para garantizar que no se hagan daño a su encía.

La colocación del cepillo, la presión que se ejerce y la vibración deben de ajustarse individualmente a la superficie de cada diente dependiendo de la severidad del agrandamiento gingival y de la presencia o ausencia de inflamación.¹¹



El cepillo deberá de ser colocado dependiendo de la necesidad de adaptarlo a la morfología del agrandamiento gingival.

En algunos pacientes si el agrandamiento gingival ha formado grandes lóbulos que se unen entre si la placa dentobacteriana puede acumularse dentro de las ranuras formadas por los lóbulos. Los pacientes deben de ser instruidos para cepillar cuidadosamente estas áreas mediante la inserción de las cerdas en las ranuras y vibrar el cepillo con cuidado para remover la placa dentobacteriana.

Para evitar laceraciones del tejido se recomienda usar cepillos dentales de cerdas suaves.

Otra opción disponible para los pacientes con agrandamiento gingival es el uso de cepillos dentales eléctricos, estos cepillos pueden ser significativamente más eficaces que los cepillos manuales en relación con la eliminación de la placa dentobacteriana y el mantenimiento de la salud periodontal.¹¹

Hilo de seda dental

Los pacientes con agrandamiento gingival pueden beneficiarse del uso diario del hilo de seda dental. En general se debe de tener un cuidado especial al momento de usar el hilo dental ya que pueden producirse lesiones al momento de su uso.

El soporte de hilo dental es una buena opción para pacientes que no pueden usar el hilo dental con sus dedos, pero se debe de tener un cuidado especial debido a que la fuerza del manejo del hilo dental puede ser difícil de controlar.¹¹



Las laceraciones gingivales con el hilo dental se producen principalmente en las superficies bucal y lingual o palatina directamente en medio de la papila interdental. Los pacientes con agrandamiento gingival son más propensos a dañar su encía si no usan el hilo dental correctamente.

Las principales causas de estos daños a la encía pueden ser que se utiliza un trozo de hilo dental demasiado largo, el uso de fuerza excesiva para insertar el hilo dental a través del contacto y no utilizar un punto de apoyo para evitar una presión excesiva. El odontólogo debe enseñar al paciente como mover el hilo dental alrededor de la papila agrandada para evitar un trauma innecesario en el tejido.¹¹

Otros auxiliares de higiene oral

Los cepillos interdentales y otros dispositivos pueden ser recomendados cuando sean necesarios.

Los dispositivos de irrigación oral pueden lograr la eliminación de los desechos en los pacientes que no son capaces de cepillarse y usar el hilo dental correctamente debido a algún impedimento.

Como medida preventiva la clorhexidina al 0.12% se ha recomendado y puede ser prescrita a los pacientes en riesgo a presentar gingivitis, ya que se ha demostrado tener beneficios en el tratamiento del agrandamiento gingival.¹¹



Suplemento de ácido fólico

La deficiencia de ácido fólico por el tratamiento con Fenitoína puede ser reversible y responde a la administración de suplementos de ácido fólico.

Varios autores han reportado reducciones de agrandamiento gingival por Fenitoína debido a la administración de suplementos de ácido fólico.

La deficiencia de ácido fólico causada por la administración de Fenitoína puede causar cambios degenerativos en el epitelio del surco y exacerbar la inflamación. La administración de suplementos de ácido fólico probablemente reduce la inflamación gingival mediante la unión a las endotoxinas derivadas de la placa dentobacteriana.

Varios estudios han mostrado que el ácido fólico es transportado al tejido gingival de pacientes con agrandamiento gingival utilizando un transporte activo junto con el Na^+ y mediante difusión pasiva.

Se ha demostrado que un suplemento de ácido fólico de 0.5 mg/día disminuye significativamente la incidencia de agrandamiento gingival en pacientes de 6 a 15 años.

Actualmente existe evidencia de que los enjuagues bucales de ácido fólico (1 mg/ml) pueden tener beneficios en la disminución de la recurrencia del agrandamiento gingival por Fenitoína y que los enjuagues bucales son más efectivos que su administración sistémica.

Es recomendable que el suplemento con ácido fólico sea co-prescrito en cualquier paciente que vaya a comenzar un tratamiento farmacológico con Fenitoína.^{19, 21, 32, 36}



Cambio de medicamentos

Una solución para el manejo del agrandamiento gingival es el cambio del fármaco, estas posibilidades deben ser consultadas con el médico del paciente.

Aunque un cambio en el fármaco puede mejorar los tejidos gingivales no conduce necesariamente a la resolución completa del agrandamiento.

El uso de la Fenitoína ha ido en disminución en parte a sus efectos adversos y en parte a la introducción de nuevos antiepilépticos.

Algunos fármacos alternativos para la Fenitoína incluyen el ácido valpróico y la etosuxamida, de los cuales se ha informado que tienen un menor impacto en la prevalencia del agrandamiento gingival. El agrandamiento gingival no se ha asociado con Carbamazepina por lo que este es un fármaco alterno muy útil en el tratamiento de pacientes que tienen o están en riesgo de presentar agrandamiento gingival.

Sin embargo, cambiar los fármacos antiepilépticos puede ser un gran desafío y se requiere un enfoque gradual por etapas, este cambio debe de llevarse a lo largo de 2 a 3 meses de duración, en el que los niveles del fármaco en plasma deben de ser monitoreados en conjunto con un estudio de la frecuencia y severidad de las convulsiones.^{10, 21, 23, 36}

Un buen control de placa dentobacteriana, la remoción de retenedores de placa dentobacteriana y el tratamiento de cualquier enfermedad periodontal subyacente reducirá significativamente la inflamación y por lo tanto se reducirá la severidad del agrandamiento gingival. Sin embargo en algunos pacientes estas medidas por si solas no reducirán la aparición o la recurrencia del agrandamiento gingival y la cirugía periodontal queda como la única opción.²¹



7.2.6.2 Tratamientos quirúrgicos

Aún cuando varias estrategias no quirúrgicas han demostrado tener un gran impacto en el tratamiento del agrandamiento gingival la corrección con cirugía periodontal sigue siendo el tratamiento más común en el agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.

Actualmente es tal vez mucho más importante considerar el impacto que el agrandamiento gingival puede tener en la calidad de vida del paciente o en la complicación que este puede tener para mantener una salud periodontal efectiva.

Diferentes enfoques y técnicas quirúrgicas se han empleado para eliminar el exceso de tejido gingival.

Para algunos pacientes la tasa de recurrencia del agrandamiento gingival es muy alta (34%) y deberán ser sometidos a varias intervenciones quirúrgicas para restablecer un adecuado contorno gingival.

La decisión del odontólogo para elegir la técnica quirúrgica adecuada debe hacerse en base a cada paciente y deberá tener en consideración la extensión del área que será sometida a la cirugía, la presencia de periodontitis, la presencia de defectos óseos presentes junto con el agrandamiento gingival y la posición de las bolsas periodontales en relación a la unión mucogingival existente.^{10, 21, 36, 37}



Gingivectomía

La gingivectomía ha sido propuesta como el tratamiento de elección estándar para el manejo del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína.

Este tratamiento se utilizó por primera vez para eliminar el agrandamiento gingival por medicamentos en 1941.

Existen pocas probabilidades de causar algún problema mucogingival utilizando esta técnica.

Convencionalmente el exceso de tejido se libera por medio de una incisión a bisel externo que idealmente debería permitir la eliminación completa del tejido inflamado y del agrandamiento gingival, particularmente en las regiones interdentes. Si el tejido es muy grueso en un nivel horizontal una incisión inicial menos profunda puede ser necesaria para tener acceso a la zona interdental seguido de un recontorneado del tejido remanente para reducir su anchura buco-lingual.

Mediante esta técnica se elimina el agrandamiento gingival, se elimina el tejido de inflamación de las bolsas periodontales y se devuelve la estética mucogingival.

Este procedimiento mejora el acceso a las restauraciones defectuosas o depósitos de cálculo lo que facilita su eliminación.

Este procedimiento se utiliza comúnmente y es una técnica sencilla, precisa y causa un daño mínimo a los tejidos orales.

La hemorragia es la principal desventaja de este procedimiento y se puede presentar en agrandamientos gingivales severamente vascularizados e inflamados.^{36, 37}



Electrocirugía

La electrocirugía se ha utilizado en la odontología durante los últimos 70 años.

Aunque estas técnicas producen una hemostasia adecuada, tienen la desventaja de causar una zona circundante de necrosis térmica que puede impedir la cicatrización de las heridas.

Estudios recientes han confirmado un retraso en la cicatrización de las heridas con electrocirugía en comparación con las heridas con bisturí, esto es probablemente debido a la producción y la acumulación excesiva de calor latente que puede ser importante si la electrocirugía se realiza inadecuadamente.

La cantidad de calor latente producido depende de variables de instrumentación, tales como el tipo de forma de onda, el tamaño de corte del electrodo, el tiempo necesario para la incisión y la energía producida en el sitio de operación.

Sin embargo, las intervenciones quirúrgicas utilizando técnicas convencionales (bisturí) pueden ser difíciles o poco prácticas en algunos casos, por ejemplo en niños, en pacientes mentalmente discapacitados, o en pacientes que sufren de problemas de la hemostasia. En estas situaciones, el uso de la electrocirugía puede ser ventajoso.^{36, 37}



Gingivectomía con láser

La gingivectomía con láser es otra alternativa común en el tratamiento del agrandamiento gingival.

La gingivectomía con láser tiene grandes ventajas de esterilización de la zona quirúrgica y de reducción de la hemorragia durante el tratamiento. Mediante esta técnica existe también un potencial de recuperación más rápido y mínimas molestias post operatorias.

Otras ventajas de la gingivectomía con láser incluyen una mayor precisión en las incisiones, una mínima inflamación post operatoria y una mejoría en la cicatrización de las heridas.

El láser puede ser utilizado de igual manera para el recontorneado del tejido gingival y para minimizar la necesidad de suturas. La gingivectomía con láser puede ser efectiva en pacientes con terapia de anticoagulantes.

Existen diferentes tipos de láseres utilizados en periodoncia. El láser ND:YAG es utilizado comúnmente en tratamientos intraorales y puede usarse en algunos casos en ausencia de anestesia.

El láser de CO₂ se ha utilizado comúnmente para el tratamiento del agrandamiento gingival por fármacos y se ha reportado que cuenta con todas las ventajas mencionadas anteriormente junto con una mínima molestia post operatoria y una pronta recuperación del tejido gingival.

La cirugía con láser tiene grandes ventajas en el tratamiento del agrandamiento gingival pero su costo suele ser elevado.^{36, 37}



Cirugía por colgajo

La cirugía por colgajo elimina la desventaja de una gran herida abierta intraoral lo que puede resultar en una disminución de la molestia post operatoria y de un mínimo sangrado.

La cirugía por colgajo puede ser complicada en los agrandamientos gingivales severos especialmente en los espacios interproximales, por lo que es más recomendable en agrandamientos gingivales leves o moderados.^{36, 37}

Modelos comparativos

Varios estudios han demostrado que después de un mes se presenta menor incidencia de agrandamiento gingival cuando se utiliza la técnica por colgajo en comparación con la técnica de bisel externo, esta menor incidencia puede estar relacionada a que la técnica por colgajo tiende a tener una mayor remoción de tejido interproximal que la técnica a bisel externo.

Otros autores sugieren que la actividad mitótica celular comienza en el tejido conectivo gingival, por lo que se necesita más tiempo para que se presente clínicamente la recurrencia del agrandamiento gingival después de la cirugía por colgajo en comparación con la cirugía a bisel externo.

La cirugía con láser parece tener un impacto significativo en la tasa de recurrencia del agrandamiento gingival en comparación con la gingivectomía a bisel externo. Esta puede ser atribuida a la disminución de la producción de colágeno por los fibroblastos o a un retraso en el proceso de cicatrización.³⁷



El láser de alta energía ND:YAG suprime la producción de colágeno por los fibroblastos en el tejido gingival. El tratamiento con láser en los tejidos blandos da como resultado una capa de tejido carbonizado que protege el tejido subyacente.

Entre los 3 y 6 meses la recurrencia del agrandamiento gingival mediante la técnica con láser y por gingivectomía a bisel externo es particularmente la misma.³⁷

Se ha sugerido que el tratamiento de gingivectomía con láser ofrece un mayor grado de ventaja de menor dolor post operatorio, pero algunos estudios muestran que los pacientes experimentaron ligeramente mayor dolor después del tratamiento con laser que con el tratamiento de gingivectomía a bisel externo, estas diferencias pueden relacionarse con las ligeras quemaduras en los tejidos gingivales producidas por el láser.

La recurrencia del agrandamiento gingival puede ocurrir en los primeros 3 a 6 meses después del tratamiento quirúrgico, pero en general se mantienen los resultados satisfactorios durante al menos 12 meses.^{10, 37}



Mantenimiento

Después de realizar la cirugía periodontal se recomienda prescribir enjuagues de clorhexidina al 0.12% realizándolos dos o tres veces al día durante los primeros días del post operatorio junto con una limpieza mecánica cuidadosa de la placa dentobacteriana. Las áreas que no están incluidas en la cirugía se pueden limpiar como de costumbre.

La eficacia de la clorhexidina se puede reducir por el uso de pasta dental a causa de una interacción química, por lo tanto, el intervalo entre el cepillado de dientes y el enjuague debe de ser al menos de 30 minutos.

Para reducir la recurrencia del agrandamiento gingival después de la cirugía se han propuesto enjuagues de clorhexidina al 2%, sin embargo los efectos adversos de la clorhexidina como la resistencia de bacterias y la alteración del gusto limita su uso a largo plazo.^{21, 24, 36}



8. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Paciente que acude a la clínica periférica Vallejo Turno vespertino perteneciente a la Facultad de Odontología de la UNAM.

Ficha de identificación:

- Nombre: H. F. H. G.
- Género: masculino
- Edad: 44 años
- Estado civil: soltero
- Ocupación: comerciante
- Lugar de residencia: México, D.F.

Motivo de la consulta:

“Tengo inflamación en las encías”.

Entorno y hábitos:

Cepillado dental dos veces al día, por la mañana y por la noche, utiliza enjuague bucal como auxiliar y no utiliza hilo de seda dental.



Antecedentes personales no patológicos:

Presenta las vacunas de la Hepatitis C, DPT, Rotavirus, Neumocócica, RS, y no presenta las vacunas de Influenza, SRP y Sabin.

Fumador durante tres años y dejó el hábito en el año 2007.

Sin alergias presentes.

Antecedentes heredo familiares:

Madre con epilepsia.

Antecedentes patológicos:

Epilepsia diagnosticada desde hace 30 años con un tratamiento de:

- Fenitoína: una tableta de 100 mg tres veces al día
- Pridona: cuatro tabletas de 250 mg divididas durante el transcurso del día



Exploración bucal:

A la exploración dental se presenta:

8	1	1	5	0	0	0	5	5	0	0	1	5	1	1	8
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28

8	1	5	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

■ Diente permanente
 ■ Valor numérico*

* Valores numéricos

0 – sano

1 – cariado

5 – diente perdido por caries

8 – sin erupcionar



A la exploración mandibular de tejidos blandos el paciente presenta:

Agrandamiento gingival generalizado difuso (Grado II) de la zona vestibular del margen gingival y de las papilas interdetales de los O.D. 45, 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 34 y 35.

La encía es de color rosa, tiene consistencia firme, lobular y presenta leve sangrado.

A la palpación se presentan protuberancias óseas relacionadas con la morfología fisiológica del paciente a nivel de la línea mucogingival.

La zona anterior presenta el agrandamiento gingival más severo que llega a cubrir un tercio de la corona vestibular de los dientes anteriores. *(Fotografías 1, 2 y 3)*

A la exploración del maxilar superior de tejidos blandos el paciente presenta:

Agrandamiento gingival generalizado papilar (Grado I) de los O.D. 12, 13, 22, 23 y 24.

A la palpación se presentan protuberancias óseas relacionadas con la morfología fisiológica del paciente a nivel de la línea mucogingival y el frenillo labial presenta una inserción baja.

Presenta una prótesis removible superior mal ajustada. *(Fotografía 4)*

Se presenta una lesión en paladar duro con forma de placa, de color rojizo, de superficie lisa y de bordes regulares en la zona palatina de los O.D. 13 y 14 así como en la zona distal del O.D 14. *(Fotografía 5)*



(Fotografía 1) Fuente directa



(Fotografías 2 y 3) Fuente directa



(Fotografías 4 y 5) Fuente directa

Al sondeo periodontal el paciente presenta los siguientes valores:

- Maxilar superior

PSB	-	545	534	-	535 [•]	727 ^{••}	826 [•]	-	-	758 ^{••}	725 [•]	433	-	726 ^{••}	536 ^{••}	-
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
PSP	-	555 ^{•••}	333	-	555	755	777	-	-	558	735	535	-	737	555	-



- Mandíbula

PSB	-	537	-	527	677 ^{••}	645 [•]	536 [•]	535	635 [•]	325	637	566	525 ^{••}	525	336	737
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
PSL	-	753 [•]	-	324 [•]	537	838	878	758	767 ^{•••}	878 [•]	627	727	524	627	639	478

*PSB: profundidad al sondeo bucal
 *PSP: profundidad al sondeo palatino
 *PSL: profundidad al sondeo lingual



Diagnóstico:

- Agrandamiento gingival asociado a Fenitoína
- Periodontitis crónica generalizada

Interconsulta:

- Clínica de prótesis
- Clínica de ortodoncia

Tratamiento:

- **Fase I periodontal:**

- Control personal de placa dentobacteriana (CPP) de acuerdo al índice O'Leary
- Eliminación de cálculo
- Pulido dental
- Raspado y alisado radicular de los O.D. 17, 16, 14, 13, 12, 22, 23, 24, 26, 27, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 44, 45 y 47.

- **Fase II periodontal (quirúrgica):**

- Gingivectomía de los O.D. 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33 y 34
- Gingivoplastia
- Desbridamiento por colgajo de los O.D. 12, 13, 22, 23, y 24
- Desbridamiento por colgajo de los O.D. 45, 47, 35, 36, 37, 38, 26, 24, 16 y 17

- **Fase III periodontal**

Mantenimiento

Fase I

- 1^{er} CPP: 59.3 %

- 2^{do} CPP: 7.2 %

Fase II

Gingivectomía a bisel externo con gingivoplastia de los O. D. 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33 y 34

Se utilizó anestésico local de Lidocaína al 2 % con vasoconstrictor. La técnica anestésica fue regional mandibular, así como refuerzo en la zona del agujero mentoniano.

El agrandamiento gingival se eliminó con una incisión a bisel externo, utilizando una hoja de bisturí # 12 a 45°, con tijeras para encía (LaGrange) se trabajó el área de las papilas interdentales. Con el bisturí Kirkland se realizó el procedimiento de gingivoplastia. (Fotografías 7 y 8)

Se colocó apósito quirúrgico Coe-pak en la zona de la cirugía. (Fotografía 9)



(Fotografía 7) Gingivectomía a bisel externo y gingivoplastia para eliminar el agrandamiento gingival por Fenitoína. Fuente directa



(Fotografía 8) Eliminación quirúrgica del agrandamiento gingival de la zona lingual. Fuente directa



(Fotografía 9) Colocación de apósito quirúrgico Coe-pak. Fuente directa

Indicaciones post operatorias:

Enjuagues de gluconato de clorhexidina al 0.12 % dos veces al día durante los primeros 7 días del post operatorio.

Ibuprofeno 400 mg tabletas. Una tableta cada 6 horas durante tres días.

Se dio cita a los 7 y a los 14 días para revisar la cicatrización de la cirugía y para retirar el apósito quirúrgico. (Fotografías 10, 11, 12 y 13)



(Fotografías 10 y 11) Cicatrización a los 7 días. Fuente directa



(Fotografías 12 y 13) Cicatrización a los 14 días. Fuente directa

Fase III

Se recomendó citas de mantenimiento cada mes durante el primer año posterior de la cirugía. Dependiendo de la evolución del paciente estas citas se harán cada tres o cuatro meses de manera definitiva. *(Fotografías 15 y 16)*



(Fotografía 15) Fotografía inicial. Fuente directa



(Fotografía 16) Fotografía final a los 3 meses después de la cirugía. Fuente directa



9. CONCLUSIONES

A pesar de los diversos tratamientos que existen para eliminar y reducir el agrandamiento gingival asociado a Fenitoína, un alto porcentaje de pacientes continúa teniendo recidivas después de la cirugía periodontal. Si bien estas no llegan a tener el mismo grado de severidad, el paciente podría llegar a necesitar continuas cirugías periodontales. Por lo que el principal enfoque que se debe tener para el tratamiento del agrandamiento gingival asociado a Fenitoína será la sustitución del fármaco y estricto control personal de placa dentobacteriana.

En conjunto con agrandamiento gingival puede llegar a presentarse enfermedad periodontal (periodontitis crónica). En estos casos se dificulta el manejo y tratamiento del paciente.

Aunque la técnica indicada para la eliminación de agrandamiento gingival asociado a fármacos es gingivectomía a bisel externo, cuando tenemos combinado el agrandamiento con periodontitis crónica lo más indicado durante la fase II es realizar procedimientos a bisel interno, de tal manera que se pueda levantar un colgajo de espesor total para dar tratamiento a las bolsas periodontales durante el mismo procedimiento de la eliminación del agrandamiento. Reduciendo así los eventos quirúrgicos.

Es importante mencionar que el tratamiento debe ser adaptado a las necesidades de cada paciente, un correcto diagnóstico nos permitirá elaborar un efectivo plan de tratamiento.



Es importante que el profesional de la salud comunique al paciente la posibilidad de recidiva del agrandamiento posterior a la cirugía, y que el tratamiento definitivo va en relación con la eliminación de los factores etiológicos.

Es importante tener los conocimientos necesarios sobre la condición sistémica de nuestros pacientes, así como los fármacos prescritos para su tratamiento y su relación con los tejidos bucales.

Es de suma importancia el compromiso del paciente ante el tratamiento periodontal para lograr un resultado satisfactorio.



10. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Carranza F.A. **“Periodontología clínica”**, 10ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2006. p. 45-63, 373-378.
2. Lindhe J, **“Periodontología clínica e Implantología odontológica”**, 5ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2008. p. 19-26.
3. E. Gómez de Ferraris, A. Campos. **“Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental”**, 3ª ed. México, Editorial Panamericana 2009. P. 139-165, 334-353.
4. James Avery, Daniel J. **“Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica”**, 3ª ed. México, Editorial Mosby, 2007, p. 180-187
5. Robert J. Genco, Henry M. Goldman. **“Periodoncia”**, Vol. 1. México: Mc Graw-Hill Interamericana. 1993. p. xiii, 17, 265
6. Hassell TM. **“Tissues and cells of the periodontium”** Periodontol 2000. 1993 Oct; 3: p. 9-38.
7. **“Glossary of periodontal terms”**, The American Academy of Periodontology, 4ª ed. Chicago I. 2001, p. 21
8. Albert Ramírez R. **“Estudio celular y molecular en cultivos de fibroblastos tratados con fármacos inductores de agrandamiento gingival”**, Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. 2005. p. 144-147.
9. Mishra M. Khan Z, Mishra S. **“Gingival overgrowth and drug association: A review”**, Indian J Med Sci 2011; 65: p. 73-82.



-
10. Vipin Bharti, Chhaya Bansal. **“Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unraveled”**, J. Indian Soc. Perio. 2013 Mar-Apr; 17(2): p. 182–187.
 11. Thompson A, Herman W, Konzelman J, Collins M. **“Treating Patients with Drug-Induced Gingival Overgrowth”**, Journal of Dental Hygiene; 2004, 78(4): p. 1-13.
 12. Goodman & Gilman. **“Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica”**, 11^aed. México: Mc Graw–Hill Interamericana, 2006. p. 508-510, 319-322.
 13. Hamdy Fouad Moselhy **“Psychosocial and Cultural Aspects of Epilepsy”**, Novel Aspects on Epilepsy, (Ed.), ISBN (2011). 978-953-307-678-2.
 14. Matthew D. Krasowski **“Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Medications”**, Novel Treatment of Epilepsy. (Ed.), ISBN: (2011).978-953-307-667-610.5772/21479.
 15. Taskin Gurbuz **“Epilepsy and Oral Health”**, Novel Aspects on Epilepsy, (Ed.),ISBN: (2011). 978-953-307-678-2,
 16. Dennis L. Kasper, **“Harrison Principios de Medicina Interna”**, 16^a ed. México: Mc Graw Hill Interamericana, 2006. p. 2592-2606.
 17. PLM Referred **“Diccionario de especialidades farmacéuticas”**, 55^a ed. México: THOMSON PLM, 2009. p. 570-572, 611-612.
 18. P.C Trackman, A. Kantarci. **“Connective tissue metabolism and gingival overgrowth”**, Critical Reviews in oral biology and Medicine, CROBM May 2004 vol. 15 no. 3. p. 165-175.
 19. Arya R, Gulati S. **“Phenytoin-induced gingival overgrowth”**, Acta Neurologica Scan (2012, Mar), 125(3): p. 149-155.



-
20. J. Correa, C Martins Q. **“Phenytoin-Induced Gingival Overgrowth: A Review of the Molecular, Immune, and Inflammatory Features”**, ISRN Dent. 2011; 497850.
21. Seymour R. **“Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease”**, Periodontology Vol. 40. UK. 2006, Feb 40(1): p. 120-129.
22. Seymour R, Ellis J, Thomason J. **“Risk factors for drug-induced gingival overgrowth”**, Journal of Clinical Periodontology. UK. (2000, Apr), 27(4): p. 217-223.
23. Brunet L, Miranda J, Roset P, Berini L, Farré M, Mendieta C. **“Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs”**, European Journal of Clinical 2001 31(9): p. 781-788.
24. Barbara Anne Taylor **“Management of drug-induced gingival enlargement”**, Department of Periodontics, United Dental Hospital of Sydney Aust Prescr 2003; 26: p. 11-3.
25. Dahllof G. **“The effect of a plaque control program on the development of phenytoin-induced gingival overgrowth. A 2-year longitudinal study”**, Journal of Clinical Periodontology 2006 Oct; 13(9): p. 845-849.
26. Akiyama S, Amano A, Kato T. **“Relationship of periodontal bacteria and Porphyromonas gingivalis fimA variations with phenytoin-induced gingival overgrowth”**, Oral Diseases (2006, Jan), 12(1): p. 51-56.
27. Babu SK, Ramesh V, Samidorai A, Charles N. **“Cytochrome P450 2C9 gene polymorphism in phenytoin induced gingival enlargement: A case report”**, Journal of Pharm Bioall Sci 2013; 5: p.237-239.



-
28. Ramasamy K, Narayan SK, Chanolean S, Chandrasekaran A. **“Severe phenytoin toxicity in a CYP2C9*3*3 homozygous mutant India”**, *Neurol India* 2007; 55: p. 408-419.
29. Masatoshi Kataoka, Jun-ichi Kido. **“Drug-Induced Gingival Overgrowth—a Review”**, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. Vol. 28. (2005) No.10 p. 1817-1821.
30. Vaibhavi Joshipura, **“Sodium valproate induced gingival enlargement with pre-existing chronic periodontitis”**, *Journal Indian Soc. Periodontol.* 2012 Apr-Jun; 16(2): p. 278–281.
31. Seymour R, Thomason J, Ellis J. **“The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth”**, *Journal Of Clinical Periodontology* (2006, Mar), 23(3): p. 165-175.
32. Poppell T, Keeling S, Collins J, Hassell T. **“Effect of folic acid on recurrence of phenytoin-induced gingival overgrowth following gingivectomy”**, *Journal Of Clinical Periodontology* (2001, Feb), 18(2): p. 134-139.
33. A. Kantarci, P. Augustin. **“Apoptosis in Gingival Overgrowth Tissues”**, *Journal of Dental Research*. 2007 September; 86(9): p. 888-892.
34. A. Kantarci, Z. Nseir. **“Loss of Basement Membrane Integrity in Human Gingival Overgrowth”**, *Journal of Dental Research*, 2011 July; 90(7): p. 887–893.
35. Tamilselvan Subramani, Vidhya Rathnavelu. **“The Possible Potential Therapeutic Targets for Drug Induced Gingival Overgrowth”**, *Journal of Mediators of Inflammation*, Volume 2013 (2013), Article ID 639468.



36. Mavrogiannis M, Ellis J, Thomason J, Seymour R. **“The management of drug-induced gingival overgrowth”**, Journal of Clinical Periodontology, 2006, (June), 33(6): p. 434-439.

37. Mavrogiannis M, Ellis J, Seymour R, Thomason J. **“The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth”**, Journal of Clinical Periodontology, (2006, Sep): p. 677-682.