



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

ESPECIALIZACIÓN EN ENDOPERIODONTOLOGÍA

Agrandamiento gingival inducido por medicamentos

CASO CLÍNICO

Para obtener el Grado de Especialista en Endoperiodontología

Presenta:

Michelle Denisse Sautto Torres

Tutor:

C.D.E.E.P. Javier Antonio Garzón Trinidad

LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA, ESTADO DE MÉXICO
MARZO 2017



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

Agradezco a Dios por estar presente todos los días de mi vida y permitirme llegar hasta esta el día de hoy.

A , mis Padres Tere y Jorge por su inmeso amor, trabajo y sacrificios.

A mis Hermanas Mariana y Gina, por ser siempre un ejemplo de superación para mí.

Al Dr Javier Garzón por su paciencia y apoyo constante durante toda la especialidad y la elaboración de este trabajo

A mis Sinodales Dr. Juan Ángel Martínez, Dr. César Redondo, Dr. Jesús Villavicencio, Dr. Abel Gómez, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y durante la especialidad.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi alma mater por la formación académica, profesional y personal que recibí en sus instalaciones.

Índice

Resumen

Capítulo 1

Periodonto

1.1 Definición

1.2 Constitución del periodonto

1.2.1 Encía

1.2.2 Ligamento periodontal

1.2.3 Cemento

1.2.4 Hueso alveolar

1.3 Irrigación sanguínea

1.4 Inervación

1.5 Drenaje linfático

Capítulo 2

Agrandamiento gingival

2.1 Definición

2.2 Características clínicas

2.3 Medicamentos asociados

2.3.1 Anticonvulsivos

2.3.2 Antihipertensivos

2.3.3 Inmunosupresores

2.4 Histopatología

Capítulo 3

Amlodipino

3.1 Definición

3.2 Usos

3.3 Perfil farmacológico

3.3.1 Mecanismo de acción

3.3.2 Posología

3.3.3 Efectos adversos

3.3.4 Efectos orales

3.3.4.1 Manifestaciones clínicas

3.5 Relación-Salud periodontal-Amlodipino-Agrandamiento gingival

Capítulo 4

Tratamiento del agrandamiento gingival

4.1 Definición

4.2 Objetivos

4.3 Opciones terapéuticas

4.4 Fase I

4.4.1 Raspado y alisado radicular

4.4.2 Revaloración de Fase I

4.5 Fase II

4.5.1 Gingivectomía

4.5.2 Gingivoplastía

4.6 Fase III

Capítulo 5

Reporte de caso clínico

5.1 Antecedentes, evaluación clínica y radiográfica.

5.2 Diagnóstico

5.3 Diagnóstico diferencial

5.4 Etiología

5.5 Plan de tratamiento

5.5.1 Fase I

5.5.2 Fase II

5.5.3 Fase III

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

Resumen

El término de Agrandamiento Gingival por medicamentos se refiere a un crecimiento anormal de la encía, como efecto secundario al uso de una medicación sistémica, comúnmente por el consumo de Anticonvulsivos, Antihipertensivos e Inmunosupresores. Se ha observado que la predisposición al agrandamiento gingival en los pacientes, son la mala higiene oral, el acumulo de placa dentobacteriana, la inflamación aguda o crónica en los tejidos periodontales, la presencia de bolsas periodontales. Así mismo el tratamiento se basa en el tipo de medicamentos usados y las características clínicas del caso, pero en general los pacientes deberán mantener un estricto control de placa dentobacteriana y dependiendo de la gravedad del caso, será la necesidad de realizar o no procedimientos quirúrgicos.

Este trabajo muestra el tratamiento realizado a una paciente de 65 años de edad, que acudió a la clínica de Endoperiodontología de la FES Iztacala, la paciente es hipertensa controlada con Amlodipino, el cuál le provocó agrandamiento gingival, que le afectaba principalmente su alimentación, el habla y comprometía su salud bucal.

Palabras clave: Agrandamiento Gingival, Amlodipino, Gingivectomía, Gingivoplastía

Periodonto

1.1 Definición

El periodonto actúa como una entidad cuya función consiste en unir el diente al hueso de los maxilares por medio de una articulación fibrosa teniendo a su vez, la función de interconectar los cuatro elementos que lo constituyen.¹

1.2 Constitución del periodonto

Está constituido por una serie de tejidos que rodean, soportan y unen al diente, estos son: encía, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular.^{1,3}

1.2.1 Encía

Es la parte de la mucosa masticatoria que recubre el hueso alveolar y rodea la porción cervical de los dientes. El color la textura y la consistencia, proporcionan datos importantes para saber el estado de salud que tienen los tejidos.

La encía sana debe tener un color rosa pálido, la textura deberá ser lisa y de consistencia firme y resiliente, la firmeza de la encía está dada por la inserción de las fibras de tejido conectivo, este epitelio es estratificado escamoso, el color de la encía está dado por el aporte sanguíneo, el espesor y el grado de queratinización del epitelio y la presencia de melanocitos, que son células que contienen pigmentos, el color puede variar también según la tez de las personas, el tamaño es correspondiente a la suma de elementos celulares, intercelulares y la vascularización.¹

La encía se conforma de tres partes:

Marginal o libre: se extiende desde el margen en su porción más coronal y hasta el surco gingival.

Encía interdental: es el espacio interproximal que cubre desde la cresta alveolar y hasta el área de contacto entre los dientes, tiene forma de pirámide y se denomina papila interdental.

Encía Insertada: se extiende desde el surco gingival hasta la línea mucogingival del fondo de saco vestibular y piso de boca, se adhiere íntimamente a las superficies de los dientes y está adherida con firmeza mediante el periostio al hueso alveolar y por las fibras de colágeno gingivales al cemento.

La encía marginal y la porción coronal de la encía interdientaria no se encuentran adheridas al hueso, pero se encuentran unidas orgánicamente a través del epitelio de unión con la superficie dentaria. Estas zonas son de especial interés ya que componen la región de unión de los tejidos blandos y la superficie de la corona de la raíz y este sitio es donde se inicia comúnmente la enfermedad inflamatoria gingival y periodontal

El surco gingival contiene un líquido que se forma desde el tejido conjuntivo subepitelial y fluye a través del epitelio de unión y del epitelio del surco para acumularse entre estos dos epitelios, una de sus principales funciones es de defensa del periodonto ya que se ejerce una amplia actividad antígeno anticuerpo, está compuesto por células epiteliales, electrólitos, productos de la placa microbiana, productos inflamatorios celulares, y elementos tisulares del hospedero, componentes de la matriz extracelular (colágena, proteoglicanos y glucosaminoglicanos, dermatán sulfato, condroitín sulfato, heparán sulfato, ácido hialurónico, osteonectina, osteolactina, fibronectina.

1.2.2 Ligamento periodontal

Es el tejido conectivo que rodea las raíces de los dientes y une al cemento radicular con el hueso alveolar. Los componentes principales de este tejido conectivo son las fibras colágenas, fibroblastos, vasos, nervios y matriz. Las células presentes en el tejido conectivo son: fibroblastos, mastocitos, macrófagos, granulocitos, neutrófilos, linfocitos y plasmocitos. Es posible observar fibras colágenas en un 60% del volumen del tejido conectivo, estas atraviesan el ligamento periodontal y se introducen profundamente en el cemento y el hueso alveolar constituyendo lo que se denomina fibras de Sharpey de esta manera el ligamento actúa de modo suspensorio para el diente. También contiene terminaciones nerviosas propioceptivas sensibles a la presión lo que permite regularizar las fuerzas durante la función masticatoria.¹

1.2.3 Cemento

Es uno de los cuatro tejidos que soportan al diente, es una capa fina de tejido mineralizado que cubre la dentina de las raíces, forma una capa muy fina en la región cervical y su espesor aumenta en dirección apical este tejido que carece de inervación y también es avascular por lo tanto no sufre de problemas de reabsorción o remodelación, se caracteriza por un depósito continuo durante toda la vida. Una de sus principales funciones es la inserción de fibras del ligamento perio-

dontal. Existen dos tipos: el cemento acelular y celular, ambos constan de una matriz interfibrilar calcificada y fibrillas de colágena.

El cemento acelular es el primero en formarse y cubre casi desde el tercio cervical hasta la mitad de la raíz. Las fibras de Sharpey constituyen la mayor parte de la estructura del cemento acelular, que posee una función principal en el soporte dentario ya que son producidas por los fibroblastos del ligamento periodontal y se incorporan al cemento cuando este aumenta de espesor.

El cemento celular, contiene células (cementocitos) en espacios individuales (lagunas) que se comunican entre sí a través de un sistema de canaliculos conectados por donde pasan sus prolongaciones o procesos celulares, las paredes de las lagunas y de los conductillos contienen cantidades relativamente elevadas de glucosaminoglicanos.

La resorción del cemento puede suceder por causas locales o sistémicas entre las causas locales se encuentran traumatismos oclusivos, movimientos ortodónticos quistes y tumores, enfermedad periapical y enfermedad periodontal. Entre las enfermedades sistémicas se encuentra la deficiencia de calcio, hipotiroidismo, osteodistrofia fibrosa hereditaria y enfermedad de Paget. El proceso de resorción puede extenderse hacia la dentina subyacente e incluso la pulpa, pero suele ser indoloro. La resorción cementaria no necesariamente es continua y puede detenerse con periodos de reparación y depósito de cemento celular nuevo.

1.2.4 Hueso alveolar

Es llamado también apófisis alveolar que es la porción de los maxilares en la que se insertan los dientes, el hueso está constituido en forma de hueso cortical o compacto y hueso esponjoso o trabecular. La superficie del hueso alveolar es cribada, con una gran cantidad de agujeros llamados conductos de Volkmann a través de los cuales penetran los vasos sanguíneos, y nervios de las superficies de perióstica y endóstica hasta los conductos de Havers.

Una de las características más importantes del hueso es su capacidad de remodelación continua y de adaptación al cambio en situaciones funcionales.

1.3 Irrigación sanguínea

La irrigación del periodonto proviene de la arteria dentaria, que es una rama de la arteria maxilar superior e inferior, las arterias del ligamento periodontal y éstas a su vez se anastomosan en la zona supracrestal con las arterias interradiculares en donde forman plexos subepiteliales para dar la irrigación de todo el tejido periodontal.

La encía se nutre de los vasos supraperiostícos que son ramas terminales de la arteria sublingual, mentoniana, bucal maxilar externa o facial, palatina mayor, infraorbitaria y la alveolar posterosuperior.¹

1.4 Inervación

El periodonto tiene receptores del dolor, tacto y la presión, el ligamento periodontal posee propioceptores. Los nervios que registran dolor, tacto y presión tienen su centro en el ganglio semilunar mientras que los nervios propioceptores tienen su centro el núcleo mesencefálico. Ambos llegan al periodonto por medio del nervio trigémino y sus ramas terminales.

1.5 Drenaje linfático

Los ganglios linfáticos forman una red extensa en el tejido conectivo, la linfa es absorbida desde el líquido tisular y antes de entrar al torrente sanguíneo, pasa por los ganglios linfáticos en los cuales se filtra y aportan linfocitos. En los tejidos periodontales es drenada hacia los ganglios linfáticos de cabeza y cuello.¹

AGRANDAMIENTO GINGIVAL

2.1 Definición

El término de "agrandamiento gingival" o "sobre crecimiento gingival", es el preferido para referirse al aumento de volumen del tejido gingival, y es, estrictamente descriptivo pero que esta generalmente relacionado a la toma de diversos medicamentos.

Este tipo de lesiones gingivales anteriormente fueron denominadas "hipertrofia gingival" o "hiperplasia gingival."² Estos términos han dejado de usarse por no reflejar con exactitud la composición o característica histológica de la encía farmacológicamente alterada.²

Las múltiples clases de agrandamiento gingival se clasifican según los factores causales y los cambios patológicos, como:³

- I. Agrandamiento Inflamatorio.
- II. Agrandamiento gingival por fármacos.
- III. Agrandamientos relacionados con enfermedades sistémicas.
- IV. Agrandamiento neoplásico (tumores gingivales).
- V. Agrandamiento falso.

El agrandamiento gingival provoca desfiguración de las encías y perjudica la nutrición y el acceso a la higiene oral resultando un incremento a la susceptibilidad de infecciones orales, caries, enfermedades periodontales, reabsorción del hueso y halitosis.^{4,5}

I.- Agrandamiento inflamatorio

Este puede ser crónico o agudo. El agrandamiento crónico es el más común este se origina como una tumefacción leve de la papila interdental, la encía marginal o las dos, produce un abultamiento que llega a cubrir parte de las coronas de los dientes, en ocasiones se presenta como una masa discreta sésil o pedunculada semejante a un tumor, las lesiones crecen con lentitud y suelen ser indoloras. Clínicamente se observan las lesiones de color rojo intenso o rojo azulado son blandas con superficies lisas y brillantes y experimentan hemorragia con facilidad, poseen un alto

componente fibrótico, con abundancia de fibroblastos y fibras colágena. Se producen por la exposición prolongada a la placa dental y los factores irritantes que favorecen su acumulo, como prótesis mal ajustadas, aparatos de ortodoncia o anomalías anatómicas.

El agrandamiento inflamatorio agudo, es una lesión localizada dolorosa y suele comenzar de forma repentina en la mayoría de los casos se limita a la encía marginal o la papila interdental, histológicamente se puede encontrar un infiltrado difuso de leucocitos polimorfonucleares, tejido edematoso y congestión vascular. Es ocasionado por bacterias que se transportan a la profundidad de los tejidos clavándose con fuerza en la encía, como las cerdas del cepillo o algún tipo de alimento.

II.- Agrandamiento gingival por fármacos

Es la consecuencia bien reconocida por la administración de ciertos anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio y pueden crear trastornos de la masticación erupción dentaria y estéticos. Suele generalizarse a toda la boca pero es más frecuente en las zonas anteriores superiores e inferiores, se presenta donde hay dientes. Histológicamente consiste en una hiperplasia de tejido conectivo y el epitelio hay acantosis epitelial, proliferaciones reticulares alargadas que se extienden con profundidad hacia el tejido conectivo que muestra haces de colágena con un incremento en la cantidad de fibroblastos y vasos sanguíneos nuevos.

III.- Agrandamientos relacionados con enfermedades sistémicas

Muchas enfermedades sistémicas pueden tener manifestaciones bucales entre ellas el agrandamiento gingival. Existen tres clases de agrandamiento gingival condicionado, el hormonal (embarazo, pubertad), este se da por el aumento en los niveles de progesterona y estrógeno estos cambios hormonales inducen modificaciones en la permeabilidad vascular que causan edema y mayor respuesta inflamatoria a la placa dental. Nutricional (relacionado con la deficiencia de la vitamina C) la deficiencia de vitamina C no causa por si sola la inflamación de la encía, si ocasiona hemorragia, degeneración de la colágena y edema del tejido conectivo gingival pero en si es una respuesta condicionada a la placa bacteriana, este agrandamiento es marginal la encía aparece de color rojo azulado, blando y friable con una superficie blanda y brillante. La placa bacteriana es necesaria para el inicio de este tipo de agrandamientos. Otras enfermedades como Leucemia produce agrandamientos y este puede ser difuso o marginal, localizado o generalizado.

IV.- Agrandamiento Neoplásico (tumores gingivales)

Sólo se describen algunas lesiones neoplásicas yseudoneoplásicas de la encía, se dividen en tumores benignos de la encía, como fibroma, papiloma granuloma periférico de células gigantes granuloma central de células gigantes, leucoplasia, quiste gingival y en tumores malignos como carcinoma, melanoma maligno.

Fibroma

Se componen de haces de fibras de colágena bien formadas con algunos fibrocitos diseminados e irrigación variable.

Papiloma

Estas lesiones están relacionadas con (VPH) se presenta como verrugas o en “coliflor” consisten en proyecciones digitiformes de epitelio escamoso estratificado a menudo queratósico con un núcleo central de tejido conectivo fibrovascular.

Granuloma periférico de células gigantes

Se presentan en la zona interdental o el margen gingival, con mayor frecuencia en la superficie vestibular. Las lesiones son indoloras, de tamaño variable, pueden ser firmes o esponjosas, posee numerosos focos de células gigantes multinucleadas y partículas de hemosiderina en un estroma de tejido conectivo, en ocasiones ocurre formación de hueso dentro de la lesión.

Granuloma central de células gigantes

Aparecen en el interior de los maxilares en algunos casos deforma el maxilar y hace que la encía parezca agrandada.

Leucoplasia

El aspecto de la leucoplasia en la encía varía de una lesión placa grisácea, aplanada y escamosa a una placa gruesa queratinosa, de forma irregular y gruesa. Casi todas la leucoplasias son benignas. La leucoplasia presenta hiperqueratosis y acantantosis.

Quiste gingival

Se presentan en las zonas de caninos y premolares inferiores con mayor frecuencia en lingual, son indoloros pero al expandirse pueden erosionar la superficie del hueso alveolar. Los quistes se originan en el epitelio odontógeno o de la superficie o en el epitelio del surco implantado por un trauma en la zona.

Carcinoma

El carcinoma de células escamosas es el tumor maligno más común de la encía puede ser exofílico y presentar un agrandamiento irregular o ulcerado, que se observa como lesiones erosivas planas, suele ser asintomático, a veces se manifiesta después de una extracción dentaria, invade localmente, afecta el hueso subyacente, el ligamento periodontal de dientes vecinos y la mucosa adyacente.

Melanoma maligno

Es un tumor bucal raro que tiende a aparecer en el paladar duro y la encía del maxilar de ancianos, casi siempre es de color oscuro puede ser plano o nodular, se caracteriza por crecimiento rápido y metástasis tempranas, se origina en melanoblastos en la encía, el carrillo o el paladar.

V.- Agrandamiento falso

Los agrandamientos falsos pueden aparecer como consecuencia del aumento de tamaño de los huesos o tejidos dentarios subyacentes. La encía no suele presentar signos clínicos anormales, excepto aumento general de tamaño de la zona.

2.2 Características clínicas

La proliferación inicia como un agrandamiento circular de las papilas interdenciales y se extiende hacia los márgenes gingivales vestibular y lingual, conforme la lesión avanza, los agrandamientos marginal y papilar se unen y pueden transformarse en un pliegue de tejido grande que cubre una parte considerable de las coronas.

El agrandamiento suele generalizarse a toda la boca pero es más intenso en las zonas anteriores superior e inferior. Se presenta donde hay dientes, no en espacios desdentados, aunque se conocen informes de agrandamientos de la mucosa, en bocas desdentadas, pero es rara.³

2.3 Medicamentos asociados

Un número creciente de medicamentos se asocia con el agrandamiento gingival. Actualmente, más de 20.²

Actualmente la etiología de la hiperplasia gingival inducida por medicamentos, no se entiende del todo pero es claramente multifactorial⁸ y otros autores refieren que ha sido reconocida por más de 70 años y se está convirtiendo en una reacción más frecuente por el uso de fármacos anticonvulsivos, antihipertensivos e inmunosupresores.^{9,5}

Los medicamentos más frecuentemente asociados con el agrandamiento gingival se dividen en tres grupos:

Anticonvulsivos

Fenitoína, ácido valpróico, carbamazepina, fenobarbital y recientemente el Vigabatrina.

Antihipertensivos

Nifedipina, diltiazem, verapamilo, y en algunos casos amlodipino y felodipino.

Inmunosupresores

Ciclosporina A.

Aunque el efecto farmacológico de cada uno de estos medicamentos es diferente y va dirigido inicialmente hacia diversos tejidos específicos, todos ellos parecen actuar de manera similar sobre otro tejido como un efecto secundario de principal destino, es decir, el tejido conectivo de la encía

responde ante la acción farmacocinética, causando hallazgos clínicos e histopatológicos comunes.¹⁰

2.3.1 ANTICONVULSIVOS

La fenitoína sigue siendo uno de los fármacos de elección para el tratamiento del gran mal, lóbulo temporal y de las convulsiones y desde hace 6 décadas se ha asociado a agrandamientos gingivales. La fenitoína, es uno de los medicamentos comunes implicados en el agrandamiento gingival, esta se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 y en parte por la CYP2c19⁸ el cual es el responsable por la modificación de la respuesta inflamatoria de la fenitoína.

2.3.2 ANTIHIPERTENSIVOS

Los fármacos antihipertensivos, se utilizan en pacientes de edad avanzada que tienen angina de pecho o enfermedad vascular periférica, los bloqueadores de los canales lentos del calcio o antagonistas de los iones de calcio son de los fármacos más utilizados para el tratamiento de estos trastornos cardiovasculares y el agrandamiento gingival es uno de los efectos secundarios no deseados que están asociados con estos fármacos¹¹, las dihidropiridinas son los agentes más frecuentemente implicados, aunque el agrandamiento gingival asociado con nifedipino fue reportado por primera vez en 1980.

2.3.3 INMUNOSUPRESORES

Los inmunosupresores, la ciclosporina A (CsA) es un potente inmunosupresor ampliamente utilizado para la prevención del rechazo de trasplantes, así como para el control de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, aunque es un excelente fármaco pero se ha limitado su uso por que desarrolla insuficiencia renal, cardíaca y fibrosis gingival.^{12,5}

Los cambios en la expresión de las integrinas se producen en la encía después del tratamiento de CsA, se ha reportado pero estos informes se refieren principalmente al tejido conectivo de la encía.¹²

Türkoglu en el 2014 reporto el efecto de la (CsA) en el líquido crevicular gingival (GCF) LL-37 de pacientes que han sido sometidos a un trasplante renal y se observó la infiltración de neutrófilos debido a una inflamación prolongada, esta pudo haber aumentado los niveles en el GCF LL-37 en los sitios donde hay (GO) y esto contribuyó en la patogenia de la CsA que induce al agrandamiento (GO).¹⁶

2.4 Histopatología

Un estudio ultra estructural demostró que el aumento de volumen del tejido gingival se debe principalmente a una respuesta del tejido conectivo,¹³ La histopatología de las lesiones en todas las categorías de fármacos es similar y se caracteriza por la acumulación excesiva de proteínas de matriz extracelular, tales como el colágeno, o la sustancia fundamental amorfa. Existen diversos grados de infiltrado inflamatorio, mientras que un aumento en el número de fibroblastos no siempre está relacionado. El infiltrado celular es predominantemente inflamatorio. El epitelio paraqueratinizado de espesor variable cubre el estroma de tejido conectivo, y las crestas epiteliales puede penetrar profundamente en el tejido conectivo, creando fibras colágenas dispuestas irregularmente.^{13, 1}

Amlodipino

3.1 Definición

El Amlodipino es un agente nuevo de la familia de la dihidropiridina, es un bloqueador de los canales lentos del calcio, se comporta como vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre músculo liso vascular para causar reducción vascular periférica y disminución de la presión arterial.^{4,18}

3.2 Usos

Se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho principalmente.¹⁸

3.3 Perfil farmacológico

Es una dihidropiridina de acción prolongada es decir tiene una larga vida media y un alto volumen, es más polar que las otras dihidropiridinas, con un valor pKa de 8.7. Por lo tanto, el medicamento no puede pasar a través de las membranas celulares sin un mecanismo de transporte activo.

3.3.1 MECANISMO DE ACCIÓN

La acción antihipertensiva del amlodipino es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular y es coronaria y arterial periférica. El amlodipino es un calcioantagonista (bloqueador de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio), que impide el paso de los iones calcio a través de la membrana al músculo liso vascular y cardíaco. La acción antihipertensiva de amlodipino es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular. El mecanismo exacto

por el que amlodipino alivia la angina no se ha determinado plenamente, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones principales, 1) Dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (poscarga), frente a la que trabaja el corazón, como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de oxígeno del corazón. 2) El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias y contrarresta la vasoconstricción coronaria inducida por el tabaco.¹⁸

3.3.2 POSOLOGÍA

Inicial 5 mg/día; aumentar hasta un máx. 10 mg/día (como única dosis) según la respuesta individual.¹⁸

3.3.3 EFECTOS ADVERSOS

Dolores de cabeza, enrojecimientos de la cara, mareos, edema e hiperplasia gingival.

3.3.4 EFECTOS ORALES

Secuestros del fármaco son detectables en el líquido crevicular gingival, en los pacientes que presentan agrandamientos gingivales.⁴

El amlodipino inhibe la captación intracelular de iones de calcio, este efecto inhibitor puede afectar a las propiedades de secreción de fibroblastos gingivales o la producción de colagenasas como matriz metaloproteinasas (MMP) -1 y MMP-3 que conduce a la acumulación de matriz extracelular.¹⁵

3.3.4.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas aparecen de 1 a 3 meses después del inicio del tratamiento con el medicamento^{4,5,15} aunque otros autores refieren que se puede observar después de 20 días¹¹ el agrandamiento comienza en las papilas interdetales con mayor frecuencia y se encuentra con más frecuencia en el segmento anterior de la superficie vestibular, poco a poco se hace más fibrótica y se limita a la encía adherida pero puede extenderse coronalmente e interferir con la estética la masticación y el habla, estos agrandamientos no solos son estéticamente desagradables

ya que perjudica también la nutrición y el acceso a la higiene oral, provocando caries o enfermedades periodontales.

3.5 Relación-Salud periodontal- Amlodipino-Agrandamiento gingival

El amlodipino fue reportado por primera vez por causar agrandamiento gingival como efecto secundario por Seymour *et al.*, en 1994.⁴

La hiperplasia gingival es un efecto secundario común del uso de amlodipino en la cavidad oral. Hay una controversia sobre la causa y efecto de la salud periodontal y la hiperplasia gingival inducida por fármacos, por lo que se han realizado estudios para evaluar esta relación en pacientes con hipertensión arterial que reciben amlodipino, resultando que si existe una relación concreta entre la salud periodontal, el desarrollo y la severidad de la hiperplasia gingival inducida por el amlodipino.^{4,15}

Existen varios factores que afectan a la aparición y la gravedad de los agrandamientos, como; la dosis, la duración y el nivel en sangre de los medicamentos, otros factores como la edad, la predisposición genética y el estado de higiene oral, también son agravantes para el agrandamiento gingival. Una hipótesis dice que los fibroblastos gingivales no inflamados son menos activos y no responden a las moléculas del fármaco, mientras que los fibroblastos dentro del tejido inflamado se encuentran en estado activo y pueden predisponer al paciente al agrandamiento gingival,¹⁵ esto dificulta a los pacientes a mantener una buena higiene oral en las áreas que presentan el agrandamiento gingival.

Se encontró que las concentraciones de fármacos en el fluido crevicular pueden ser hasta 292 veces más que los encontrados en el plasma.¹⁵

Debido a que la hiperplasia gingival es resultado de un efecto secundario de la medicación antihipertensiva con antagonistas del calcio se requiere de una evaluación del estado periodontal antes de prescribirlo. Para mantener los parámetros gingivales normales se necesita de la posibilidad de cambiar la medicación antihipertensiva y de un monitoreo periodontal periódico y es aconsejable disponer de la colaboración del dentista y el cardiólogo para mantener la salud periodontal y mejorar la calidad de vida de los pacientes.¹¹

Por lo que entendemos que los agrandamientos gingivales no son solo un efecto individual del uso de un medicamento, sino que resultan de la combinación al menos de dos o tres factores de riesgo.⁶

Tratamiento del agrandamiento gingival

4.1 Definición

El tratamiento del agrandamiento gingival se basa en la comprensión de la causa y los cambios patológicos subyacentes. Se ha mencionado ya que algunos factores como el tiempo de la administración del fármaco, la dosis diaria, la combinación con otros factores como la irritación local y la respuesta del huésped, influyen en el tamaño de la hiperplasia, por lo que se sugiere que a los pacientes que toman estos medicamentos se realice un tratamiento adecuado a sus necesidades.³

4.2 Objetivos del tratamiento

- I. Devolver al paciente la función masticatoria, fonética y estética.
- II. Mejorar y/o modificar la morfología gingival.
- III. Facilitar el control personal de placa dentobacteriana.

4.3 Opciones terapéuticas

El tratamiento debe basarse en la medicación usada y las características clínicas del caso, en general los pacientes que presenten agrandamientos gingivales deberán mantener un estricto control de placa dentobacteriana y dependiendo la gravedad de la enfermedad se puede incluir la necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos.

También se deberá de tomar en cuenta la posibilidad de suspender la ingestión del fármaco o cambiar la medicación, estas posibilidades se examinarán con el médico tratante del paciente. Si se llegara a cambiar el fármaco es importante dejar pasar un periodo de 6 a 12 meses entre la suspensión del fármaco anterior y la posible resolución del agrandamiento gingival antes de tomar la decisión de realizar un tratamiento quirúrgico.³

El especialista deberá poner énfasis en el control de la placa como primer paso del tratamiento gingival, aunque aún no se entiende del todo, se ha observado que una buena higiene bucal y la eliminación profesional frecuente de la placa reducen el grado de agrandamientos gingivales y mejoran la salud gingival en general.

En ciertos casos el agrandamiento gingival persiste después de realizar estas consideraciones, dichos casos deberán tratarse mediante intervenciones quirúrgicas (gingivectomías y gingivoplastias)^{3,5}

4.4 Fase I

El objetivo de la fase I es modificar o eliminar la causa microbiana o los factores contribuyentes de las enfermedades gingivales o periodontales.³

El tratamiento no quirúrgico deberá hacerse, empezando por un desbridamiento profesional con raspado y alisado radicular según sea necesario, y la eliminación de factores locales irritantes, por ejemplo, tratamiento de restauraciones o prótesis mal ajustadas, retiro de caries, entre otras.

4.4.1 RASPADO Y ALISADO RADICULAR

Con el raspado y alisado radicular se busca eliminar, o al menos disminuir considerablemente, la placa bacteriana presente, así mismo eliminar el cemento dañado o alterado, ofertando una superficie limpia y lisa al epitelio que facilitará su adhesión.³¹ Con la eliminación del tejido inflamado obtenemos una mejor y más rápida cicatrización inicial. Sin embargo se cuestiona su utilidad clínica a largo plazo, dado que una vez eliminada la fuente de bacterias y controlada su capacidad de recolonización se ha comprobado que el tejido de granulación se remodela y reabsorbe lentamente.^{3,31}

4.4.2 REVALORACIÓN DE LA FASE I

Consiste básicamente en una nueva inspección y examen de todos los hallazgos pertinentes que llevaron a indicar el procedimiento quirúrgico. Incluye volver a sondear toda la boca y comprobar la presencia de cálculos, caries, restauraciones defectuosas y todos los signos de inflamación, la persistencia de estos hallazgos confirmará la necesidad de una operación.³

4.5 Fase II

Esta fase se refiere solamente a las técnicas quirúrgicas que incluyen corte o la incisión intencional del tejido gingival y tiene como propósito controlar o eliminar la enfermedad periodontal, corregir situaciones anatómicas que pueden favorecer la enfermedad periodontal, o que alteran la estética o impiden la colocación de prótesis.

Uno de los objetivos es también la corrección de defectos morfológicos anatómicos que pueden favorecer a la acumulación de placa o alterar la estética, es decir se puede realizar en tejidos no inflamados y en ausencia de bolsas periodontales.³

4.5.1 GINGIVECTOMÍA

La Gingivectomía es la técnica por la cual se elimina, por medio de una incisión quirúrgica, la totalidad de la bolsa periodontal supracrestal, eliminando tanto el epitelio interno como externo. Esto nos permite diferenciarla de la gingivoplastia la cual se limita al remodelado quirúrgico de la pared externa de la bolsa periodontal (encía marginal únicamente). La Gingivectomía proporciona un mejor acceso y visibilidad para la eliminación del biofilm microbiano o calculo, creando un entorno favorable para la cicatrización y restauración del contorno gingival fisiológico. La gingivectomía esta indicada en la supresión de los agrandamientos gingivales.³

Deberá procederse a la anestesia del diente, sextante o cuadrante que vayamos a tratar, infiltrando localmente un refuerzo anestésico con vasoconstrictor para disminuir el sangrado, siempre y cuando no exista una contraindicación formal para ello. El paciente debe de haber recibido instrucciones de higiene previas, así como los raspados y alisados radiculares pertinentes.

Se estudiarán detenidamente las radiografías y se determinará la presencia de defectos infraóseos. Se procede al marcaje del fondo de la bolsa mediante pinzas especiales, las cuales presentan un diente en una de sus ramas, o bien mediante el empleo de una sonda convencional fina, la cual inicialmente sería introducida en el interior de la bolsa para su medición y posteriormente se traslada su valor a la cara externa de la encía para marcar aquí el fondo de la bolsa determinando mediante una punción, una vez obtenida la línea del fondo de la bolsa se introduce el bisturí de 1 a 3 mm apical a ella, y dentro de la encía adherida, con una angulación aproximada de 45°, esta angulación aplicada permite crear un bisel externo que cicatrizará por segunda intención, a la vez que garantiza la completa eliminación de toda la pseudobolsa. El corte se realizará recreando la línea gingival original, por lo que se hará más profunda en las zonas correspondientes al centro del margen gingival y más superficial en las zonas correspondientes a las papilas, una vez efectuado el corte transversal, se debe proceder a la separación de las papilas interdentes, intentando alcanzar el col interpapilar, una vez retirado el tejido, se procede al raspado y alisado de las superficies dentales expuestas, garantizando una superficie limpia y pulida que oferte las mejores condiciones de adhesión al epitelio de unión, al finalizar se colocara un apósito quirúrgico, ya que la cicatrización se dará por segunda intención.^{3,30,31}

4.5.2 GINGIVOPLASTÍA

Es el remodelado de la encía para crear contornos gingivales fisiológicos, con el único propósito de redelinear la encía sin que haya bolsas.³

La gingivoplastía suele acompañar a la gingivectomía, con el propósito de afinar el margen gingival, creando un contorno marginal festoneado, adelgazando la encía insertada y creando surcos interdentes verticales, así como el modelado de las papilas interdentes, para que los surcos creados perduren en el tiempo, el remodelado debe de alcanzar el tejido conectivo profundo, debido a que cualquier incisión más superficial tenderá a desaparecer con el transcurso del tiempo

La gingivoplastía se lleva a cabo con un bisturí periodontal, y hojas de bisturí del número 15, piedras de diamante rotatorias de grano fino.^{3,30,31}

4.6 Fase III

En esta fase los pacientes deben de cumplir con visitas de mantenimiento periódicas programadas para evitar la recurrencia de la enfermedad, estas visitas forman la base de un programa de prevención a largo plazo. Al principio el intervalo de estas visitas es de tres meses pero puede variar de acuerdo con las necesidades del paciente y se deben incluir instrucciones de higiene oral detalladas, profilaxis y eliminación de cálculo subgingival o supragingival según sea el caso, la clorhexidina al 0.12% puede reducir la gravedad a estos agrandamientos^{3,5}

Reporte de caso clínico

5.1 Antecedentes, evaluación clínica y radiográfica

Paciente femenino de 65 años de edad acude a la clínica de Endo-periodontología, acompañada por su hija, ya que fue remitida por un dentista particular, el motivo de la consulta a palabras del paciente "mis encías", se realiza historia clínica sin dar reportes de antecedentes heredofamiliares, como antecedentes personales patológicos refiere padecer hipertensión arterial desde hace aproximadamente siete años y en noviembre del 2008 sufrió un infarto cerebral. Actualmente está bajo tratamiento médico y toma: Pentoxifilina 400mg, Aspirina 150mg, Ciniarizina y Amlodipino 5mg, todos estos medicamentos los toma diariamente y una sola dosis.

Se presentan fotografías clínicas, serie radiográfica y periodontograma.

FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS



Frente



Perfil



Panorámica



Laterales



Superiores



Inferiores



Vestibular superiores



Vestibular inferiores



Palatino



Lingual



Serie radiográfica

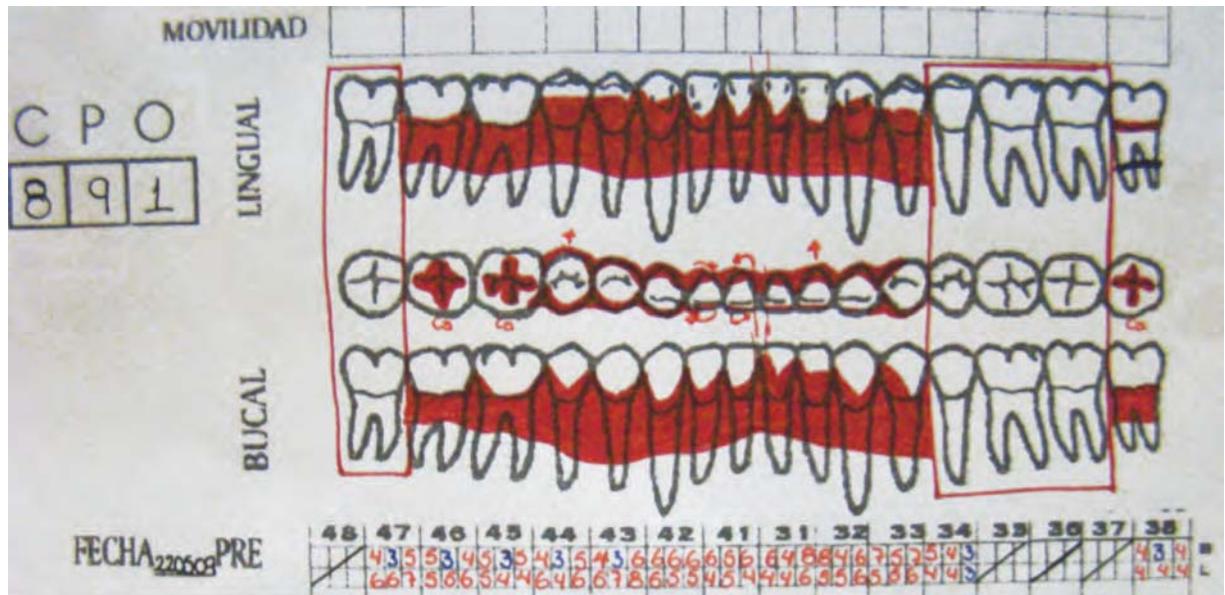
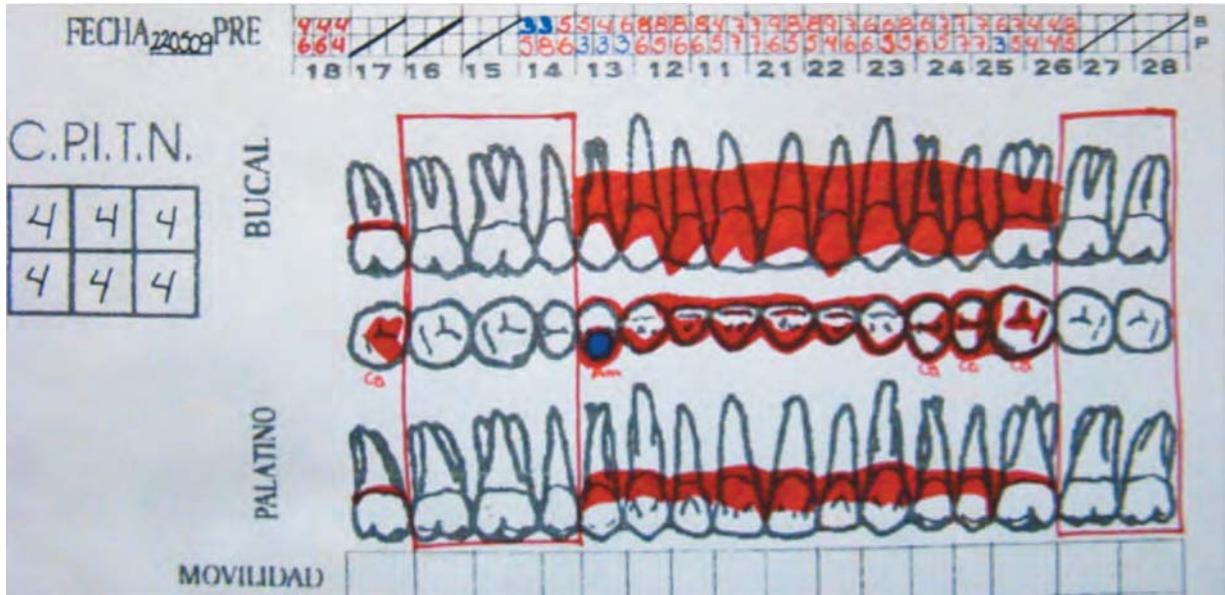


Derecho



Izquierdo

PERIODONTOGRAMA



5.2 Diagnóstico

- Agrandamiento gingival inducido por medicamentos.^{3,5,15}
- Periodontitis crónica moderada localizada en dientes 24-26, 46,47.
- Absceso dentoalveolar crónico en diente 14.

5.3 Diagnóstico Diferencial

- Fibromatosis gingival hereditaria.¹³

5.4 Etiología

- Placa dentobacteriana.
- El consumo del medicamento antihipertensivo (amlodipino)

5.5 Plan de Tratamiento

FASE I:

- Control personal de placa dentobacteriana.
- Raspado y alisado radicular.
- Pulido coronal.
- Necropulpectomía II del diente 14 (control de la infección).
- Revaloración de fase I.

FASE II:

- Gingivectomía y Gingivoplastía por sextantes.

Fase III:

- Revaloración de fase II.
- Remisión a operatoria.

5.5.1 Fase I

1. Se realizó control personal de placa dentobacteriana, que consistía en limpiar las superficies dentales y gingivales, con pasta y cepillo de profilaxis, además de un raspado y alisado radicular y pulido coronal de todos los sextantes con el ultrasonido y curetas gracey, hasta bajar el nivel de PDB y desensibilizar a la paciente.
2. Se realizó necropulpectomía II del diente 14, controlando la infección, se hizo la cavidad de acceso, se limpió el conducto, irrigando constantemente con hipoclorito de sodio al 5.25%, sin llegar a longitud de trabajo, se neutralizó con hidróxido de calcio químicamente puro y se dejó provisito como obturación temporal.
3. Se cita a la paciente a los 8 días de haber realizado el control de infección del diente 14 y se realiza la revaloración de la fase I.



Fistulografía

5.5.2 Fase II

1. Consiste en realizar la gingivectomía y gingivoplastia del sextante 2. Se realizó antisepsia de la zona peribucal con clorhexidina al 0.12%, se realizó bloqueo del nervio nasopalatino y el nervio alveolar anterior con medicaine simple y se colocarán puntos locales con medicaine (articaína-epinefrina) 1:100,000.



Nervio Alveolar anterior



Nervio Nasopalatino



Nervio Nasopalatino

2. Una vez alcanzado el bloqueo con la sonda periodontal se marcaron puntos sangrantes en la zona.



Marcaje de Puntos Sangrantes con Sonda Periodontal

3. Se realizó la gingivectomía con una incisión de bisel externo a 45 grados con la hoja de bisturí del número 15 por vestibular y número 12 por palatino y se fue retirando el tejido.



Incisión con hoja de Bisturí No. 15 por vestibular



Incisión con hoja de Bisturí No. 12 por palatino

4. Posteriormente se realizó la gingivoplastia con el bisturí Orban, se colocó sobre la papila con el fin de adelgazarla y con el bisturí de Kirkland se pasa sobre la zona para darle forma al tejido, tambien se utilizaron fresas de pera de grano fino para festonear la encía.



Bisturí de Orban



Fresas de grano fino

5. Durante el procedimiento quirúrgico se irrigó periódicamente con suero fisiológico con el objetivo de limpiar la zona, se secó y limpió con las gasas estériles.



6. Se colocó el apósito quirúrgico en la zona tratada y se le dieron a la paciente y a su acompañante las indicaciones pos-operatorias.



Colocación del apósito quirúrgico

7. El tejido que se retiró, se colocó en frascos estériles con formol para su estudio histopatológico.



Tejido en Formalina al 10% para estudio

Resultado del estudio de Histopatología

Hiperplasia gingival por consumo de farmacos.



Servicio de Patología Bucal

A-09-157 *Paciente:* María Amelia González *Edad:* 65

REPORTE HISTOPATOLÓGICO

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:

Se reciben fragmentos de tejido blando de forma irregular, color café parduzco, que en conjunto miden 22x15x10mm., superficie lisa, base sésil, consistencia blanda, se incluye completo para su estudio.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

En la sección de tejido estudiado se identifica una lesión de naturaleza inflamatoria en la que se observa un estroma de tejido conectivo colagenizado, con densa proliferación de fibras de colágeno, el cual se observa infiltrado de por células inflamatorias de tipo linfoplasmocitario y áreas de hemorragia intralesional.

El epitelio que recubre la lesión es de tipo escamoso estratificado hiperparaqueratinizado con zonas de atrofia en el espesor total del mismo.

DIAGNOSTICO:

Hiperplasia Gingival por consumo de Fármacos



Dr. E. Alberto Lara López
Dr. Juan Francisco Torres Salazar
Patólogos Bucales

Fecha: 01 de Julio de 2009

5.5.3 Fase III

Se realiza revaloración de la fase II a 8 días.

ANTES



DESPUÉS



En citas posteriores, se realizaron las gingivectomías y gingivoplastías inferiores



Discusión

El Agrandamiento Gingival inducido por fármacos del tipo de la fenitoína, ciclosporina, e hipertensivos, presentan características clínicas e histológicas similares y enfrentan al paciente a la posibilidad de un ciclo consistente en agrandamiento gingival por la acumulación de irritantes locales y por la mayor dificultad que presenta para la higiene, en consecuencia, mayor agrandamiento del tejido gingival.

Estos agrandamientos son una condición patológica que requiere un tratamiento combinado, es importante la prevención, evitar, de ser posible, el uso de estos fármacos o reemplazarlos por otros de eficacia similar. En el J Periodontol del 2004 menciona que el tratamiento más efectivo es la sustitución o suspensión de la medicación y presenta algunos ejemplos como la sustitución de fenitoína por una nueva generación de anticonvulsivos tales como lomatrigena, gabapentina, sultiame, el nifedipino por un antihipertensivo de la misma clase, como diltiazem o verapamil o la isradipina, en el caso de la ciclosporina, sustituirlo por el Tacrolimus (FK506) es un inmunosupresor alternativo para los pacientes que reciben trasplante renal y que no esta asociado con el agrandamiento gingival.²⁹

En algunos casos las lesiones se revierten a los pocos meses de interrumpir la medicación. Solo aquellos casos en los que existen deformidades residuales es necesario actuar quirúrgicamente. En muchos casos estos procedimientos deben repetirse debido a las frecuentes recidivas mientras persiste la administración del fármaco.

Lindhe en 2009 menciona que la inflamación gingival y presencia de placa dentobacteriana son considerados como factores de riesgo significativos para el agrandamiento gingival en pacientes que toman antihipertensivos,³⁰ por su parte Carranza en el mismo año menciona que el agrandamiento gingival por fármacos puede producirse en bocas que tienen poca placa dentobacteriana o ninguna y es posible que no se observe en bocas con placa abundante. Sin embargo, la presencia de un agrandamiento dificulta la eliminación de la placa, lo que suele repercutir en inflamación secundaria.³

Aunque la asociación entre placa bacteriana y la gravedad de la hiperplasia gingival es controvertida, las medidas de higiene bucal y las visitas regulares al dentista, podrían reducir la gravedad de la hiperplasia gingival; considerándose estas medidas como coadyuvantes, pero nunca como determinante en el tratamiento de la enfermedad.

Conclusiones

En el presente caso, el tamaño del tejido hiperplásico interfería con la capacidad de la paciente para masticar, hablar y estaba causando graves problemas estéticos por lo que fue eliminado por completo mediante la gingivectomía.

Es importante dar a conocer la existencia de las reacciones adversas de estos medicamentos para que el equipo de salud y el paciente reconozcan la influencia de la medicación sistémica sobre la salud bucal.

De ser posible, se debe evitar, discontinuar o cambiar la administración del fármaco. En caso que esto último no sea posible, el tratamiento quirúrgico del agrandamiento y los controles post- operatorios contribuirán a prevenir o minimizar la recurrencia de la lesión.

Bibliografía

1. Aguilar L. C, Arroniz S, Furuya A. T, Garzón J. A, Gómez A, Llamosas E. F, Martínez J. A, Ordoñez A. J, Pérez R. E, Redondo C. F, Villavicencio J, *Endoperiodontología Conceptos Básicos*, 1a. ed. 2012, capítulo 4 y 5.
2. Rees T, Levine R. A, *Systemic Drugs as a Risk Factor for Periodontal Disease Initiation and Progression*, *Compend Contin Educ Dent*, 1995, 16:20-42.
3. Newman M. G, Takei H. H, Carranza F.A, *Carranza Periodontología Clínica*, 9na. ed., 2004, capítulos 18, 47, 48, 58, 59, 76.
4. Grover V, Kapoor A, Mayra C. M *Amlodipine Induced Gingival Hyperplasia*, *J Oral Health Comm Dent* 2007 Jan;1(1):19-22.
5. Academy Report, Information Paper, *Drug-Associated Gingival Enlargement*, *J Periodontol*, 2004, 75:1424-1431.
6. Charles N. S, Chavan R, Moon N. J, Nalla S, Mali J, Prajapati A, *Drug-Induced Gingival Overgrowth: the Genetic Dimension*, *N Am J Med Sc*, 2014, Sep; 6(9):478-80.
7. Charles N, Ramesh V, Babu K. S, Premalatha B, *Gene Polymorphism in Amlodipine Induced Gingival Hyperplasia: A Case Report*, *J Young Pharm*, 2012, 4:287-9.
8. Charles N. S, Chavan R, Moon N. J, Nalla S, Mali J, Prajapati A, *Drug-Induced Gingival Overgrowth: the Genetic Dimension*, *N Am J Med Sci*, 2014, Sep; 6(9):478-80.
9. Heasman, Hughes, *Drugs, Medications and Periodontal Disease*, *Br Dent J*, 2014 , Oct; 217(8):411-9.
10. Marshall R. I, Bartold P. M, *A Clinical Review of Drug-Induced Gingival Overgrowth*, *Aust Dent J*, 1999; 44:219-232.
11. Mironiuc-Cureu M, Dumitriu A. S, Gheorghiu I. M, Stoian I. M, *Gingival Overgrowth as Secondary Effect of Calcium Channel Blockers Administration. A Case Report*, *Journal of Medicine and Life*, 2014, Jun 15; 7(2):241-5.
12. Sardarian, Andisheh Tadbir A, Zal F, Amini F, Jafarian A, Khademi F, Mostafavi-Pour Z. *Altered oxidative status and integrin expression in Cyclosporine A- treated oral epithelial cells. Toxicol Mech Methods*, 2014, Nov; 24:1-24.
13. Mariani G, Calastrini C, Carinci F *et al.*, *Ultrastructural Features of CsA-Induced Gingival Hyperplasia*, *J Periodontol*, 1993; 64:1092-1097.
14. Hallmon W. W, Rossmann J. A, *The Role of Drugs in the pathogenesis of Gingival Overgrowth, A Collective Review of Current Concepts*, *Periodontol* 2000, 1999; 21:176-196.

15. Banthia R, Gupta S, Kaur N, *Is Periodontal Health a Predictor of Drug-Induced Gingival Overgrowth? A Cross-Sectional Study*, Dent Res J (Isfahan), 2014, Sep-Oct;11(5):579-584.
16. Türkoglu, Gürkan, Emingil, Afacan, Töz, Kütükcüler, Atilla, *Are Antimicrobial Peptides Related to Cyclosporine A- Induced Gingival Overgrowth?*, Arch Oral Biol., 2014, Dec 23; 60(3):508-515.
17. Zerón J. A, Sautto M, *Agrandamientos gingivales Inducidos por Medicamentos. Una visión Genómica y Genética. Revisión de la Literatura*. Revista Mexicana de Periodontología, 2016; Vol VII Num 1: 25-35
18. Burges, R; Moisey D, *Unique Pharmacologic Properties Ofamlodipin;*, Am J Cardiol, 1994; 73(3): 2A-9A.
19. Johnson R. B, Zebrowski E. J, Dai X, *Synergistic Enhancement of Collegenous Protein Synthesis by Human Gingival Fibroblasts Exposed to Nifedipine and Interleukin-1-beta in vitro*, J Oral Pathol Med 2000; 29:8-12.
20. Correa J. D, Queiroz-Junior C. M, Costa J. E, Teixeira A. L, Silva T.A. *Phenytoin-induced gingival overgrowth: A Review of the molecular, immune, and inflammatory features*, ISRN Dent 2011; 2011:497850.
21. Iacopino A. M, Doxey D, Cutler C. W, Nares S, Stoever K, Fojt J, Gonzales A, Dill R. E. *Phenytoin and Cyclosporine a Specifically Regulate Macrophage Phenotype and Expression of Platelet-Derived Growth Factor and Interleukin-1 In Vitro and In Vivo: Possible Molecular Mechanism of Drug-Induced Gingival Hyperplasia*, J Periodontol, 1997; 68:73-83.
22. Brown R. S, Beaver W. T, Bottomley W. K. *On the Mechanism of Drug-Induced Gingival Hyperplasia*, J Oral Pathol Med., 1991, May; 20(5):201-9.
23. Charles N, Ramesh V, Babu K. S, Premalatha B, *Gene Polymorphism in Amlodipine Induced Gingival Hyperplasia: A Case Report*, J. Young Pharm, 2012; 4:287-9.
24. Pari A, Ilango P, Subbareddy V, Katamreddy V, Pathasarthi H, *Gingival Diseases in Childhood- A Review*, J. of Clinical Diagnostic Research, 2014, Oct; 8(10): ZE01-4.
25. Omori, Hanayama, Naruishi, Akiyama, Maeda, Otsuka, Takashiba, *Gingival Overgrowth Caused by Vitamin C Deficiency Associated with Metabolic Síndrome and Severe Periodontal Infection: A Case Report*, Clin Case Rep., 2014, Dec; 2 (6):286-95.
26. Pego S, Coletta R, Mendes D, de Faria P, Filho M, Alves L, Júnior H., *Hereditary Gingival Fibromatosis: Clinical and Ultrastructural Features of a New Family*, Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2014, Dec 5.
27. Kapoor A, Malhotra R, Grover V, Saxena D, *Pregnancy Associated Gingival Enlargement*, J Oral Health AAP: Protocolos Board, pp. 14-22.
28. Lewis I. K, Hanlon J. T, Schmader K. E, *et al, Use of Medications with Potential Oral Adverse Drug Interactions in Community-Dwelling Elderly*, Spec Care Dentist, 1993; 13: 171-176.
29. American Academy of Periodontology Academy Report, Informational Paper, *Drug-Associated Gingival Enlargement*, J Periodontol 2004; vol 75, núm. 10., pp. 1424-1431.
30. Lindhe J, Karring T, Lang N. P, *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*, 3a. ed., Madrid, Médica Panamericana, 2000.
31. Sánchez P.A, *Ciencia y Práctica*, Labor Dental, vol-9, núm. 1 2/2008, p. 27-30.