



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

AGRANDAMIENTO GINGIVAL EN NIÑOS CON
TRANSPLANTE RENAL

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

ARACELI VERGARA GUZMAN

DIRECTORA: C. D. ANGELES LETICIA MONDRAGÓN DEL VALLE

No. Do. Leticia Mondragón del Valle



MÉXICO, D. F. 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

	Introducción	
1	Antecedentes	1
2	Insuficiencia Renal Crónica	2
2.1	Definición	2
2.2	Etiología.	2
2.2.1	Fisiopatología y Patogenia	5
2.2.2	Esquema del curso de la Insuficiencia Renal Crónica	6
2.3	Transplante Renal	7
2.4	Complicaciones del transplante Renal	8
2.4.1	Infección	8
2.4.2	Hipertensión.	8
2.4.3	Otras complicaciones	9
3	Generalidades del Inmunosupresor Ciclosporina	10
3.1	Farmacocinética de la Ciclosporina	11
3.2	Farmacodinamia de la Ciclosporina	12
3.3	Indicaciones	12
3.4	Reacciones Secundarias	12
4	Condiciones Periodontales normales en la dentición temporal	13
5	Etapas de la Inflamacion Gingival	15
5.1	Teoria sobre la Inflamacion Gingival	16
5.2	Agrandamiento Gingivales	18
5.3	Clasificacion del Aumento del Volumen Gingival	19
5.3.1	Localizacion y Distribucion	19
5.3.2	Expansion Inflamatoria	20
5.3.3	Caracteristicas Clinicas	20
5.3.4	Histopatología	20
5.4	Fibrogenesis Gingival Provocada por Farmacos	21
5.5	Microscópicamente	21
6	Efectos no deseados de un Inmunosupresor en el transplante renal de Incumbencia Odontológica	23
6.1	Agrandamiento Gingival	23

6.2	Incidencia	24
6.3	Edad	24
6.4	Etiopatogenia	25
6.5	Características Histológicas	25
6.6	Aspecto Histoquímica	26
6.7	Bajo el Microscopio Electrónico	26
6.8	Posible mecanismo de acción de la droga sobre la gingiva.	26
6.9	Efectos Gingivales por la Administración simultanea de Ciclosporina y Nifedipina	27
6.10	Interacción con otros Medicamentos	27
6.11	Tiempo transcurrido desde el trasplante.	27
7	Factores que Influyen en el Agrandamiento Gingival	28
8	Posibles Problemas Médicos Relacionados con el Tratamiento Dental En Transplantados Renales	29
8.1	Complicaciones Bucales	29
8.2	Modificaciones de la Pauta del Tratamiento	29
9	Tratamiento	30
10	Conclusión	36
	BIBLIOGRAFÍA	38

INTRODUCCIÓN

Es muy importante crear conciencia sobre la importancia de la donación de órganos, y uno de los mas requeridos es el riñón por el alto porcentaje de las patologías renales que se presentan tanto en niños, como en adultos y debido a que esta decisión debe ser tomada en pleno de nuestras facultades mentales le da una esperanza y una mejor calidad de vida a otro ser humano

Siendo el trasplante renal la ultima alternativa para pacientes que padecen Insuficiencia Renal Crónica, para obtener la mayor aceptacion y el menor indice de rechazo del receptor hacia el riñón transplantado se requiere de fármacos inmunosupresores. En este caso nos interesa la ciclosporina que es un metabolito fúngico que ha pasado a ocupar en la ultima decada el primer lugar entre los agentes inmunosupresores en trasplantes su accion inhibitoria en la proliferacion y activacion de los linfocitos T

Pero de la misma manera que tiene un gran valor terapeutico, tiene ciertas reacciones adversas que se traducen en manifestaciones patologicas. Tal es el caso del Agrandamiento Gingival termino que se ha defino como un aumento de volumen acompañado o no de sintomatologia subjetiva, que puede constituir la manifestacion clinica de diferentes desordenes de naturaleza local, sistémica o farmacologica

1. ANTECEDENTES

El riñón es el órgano mas comúnmente trasplantado y en consecuencia, la Ciclosporina ha sido mas utilizada. "La asociación entre Ciclosporina (C) y agrandamiento gingival (A G) fue advertido en los años 80 cuando se evaluaron los resultados de trasplantes de órganos (Starzi, 1980; Calne, 1981, Rateischak-pluss, 1983; Addams, 1986) Tyldedel y Rotter"¹ hallaron que el agrandamiento inducido por la Ciclosporina, comienza como un alargamiento de la papila, mas pronunciado en la zona vestibular que por lingual o palatino. La encía toma luego un aspecto lobular y puede extenderse hacia oclusal cubriendo la corona dentaria, interfiriendo en la oclusión, la masticación y el habla

Los cultivos de celulas han demostrado que la droga tiene efectos sobre proliferación de los fibroblastos, la sintesis de proteinas y la producción de colágeno.

Pisanty 1988, concluyó que el agrandamiento gingival debido a la Ciclosporina resulta de una acumulación de material extracelular no-colágeno y adelgazamiento del epitelio.²

La hipertensión en trasplantados renales, es tratada con antagonistas del calcio (Nifedipina) que actúa como vasodilatador y junto con la ciclosporina aumenta el volumen gingival en pacientes medicados con esas drogas

¹ Prelasco, Virginia, Loprete, Marcia y otros "Complicaciones Gingivales en niños trasplantados renales" (Revista Asoc Odontologica Argentina) Vol 84 N°3 P. 201 Julio, Agosto 1986

² Ib

2. INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

2.1. DEFINICION

Para Rose, Louis en su libro "Medicina interna en Odontología".

"Una enfermedad renal crónica implica una lesión renal estructural que limita o reduce la capacidad de filtración glomerular de los riñones. La lesión suele ser irreversible, y lo que es peor el deterioro estructural funcional es lentamente progresivo".³ De tal manera que durante periodos prolongados, una insuficiencia renal crónica en cualquier punto es una situación estable.

Finalmente cuando la enfermedad esta avanzada y hay un deterioro grave de la filtración glomerular y de otras funciones renales, los mecanismos compensadores pueden ceder o conducir por si mismos a consecuencias secundarias de mala adaptación, provocando un trastorno del medio y una disfunción multisistémica

2.2. ETIOLOGIA

La lista de enfermedades que producen insuficiencia renal crónica incluye:

"Glomerulopatias inmunológicas crónicas (ya sean intrínsecas del riñón o secundarias a enfermedades sistémicas), nefroclerosis hipertensiva, enfermedades tubulointersticiales crónicas por Ej. Las secundarias a una infección, enfermedades urológicas u obstructivas, o neuropatías tóxicas", como abuso de analgésicos), enfermedades metabólicas, como diabetes mellitus, y procesos renales congénitos".⁴

Como se menciona antes, el curso de la insuficiencia renal crónica es una evolución lenta de situaciones estables caracterizadas por un deterioro continuo o

³ Rose, Louis F. Kaye, Donald. Medicina Interna en Odontología. Tomo 2. Pág. 689-693

⁴ Harrison, Principios de Medicina Interna. Vol. 2. 14 edición, Edith Mc Graw Hill

funcional y adaptaciones compensadoras en el paciente. Al principio, la lesión anatómica del riñón puede no ser fácilmente demostrable desde un punto de vista funcional. Puede ser que la lesión se manifieste solo al observar un análisis de orina anormal o comprobar una reserva disminuida de función renal. Por ejem. Una disminución de la capacidad máxima de concentración frente a una privación de agua, o una capacidad limitada para un nuevo aumento del índice de filtración glomerular en respuesta a situaciones fisiológicas como un embarazo.

Mas tarde, a medida que la lesión continua y el índice de filtración glomerular desciende a un 30-50% de lo normal, se ponen de manifiesto elevaciones mas fácilmente comprobables de perdida nitrogenada. La hipertensión puede ser el problema precoz concomitante a la lesión renal. A medida que la función renal baja hasta márgenes del 10 al 25%. En este punto, la situación estable se caracteriza también por un empeoramiento de la anemia, acidosis metabólica.

Cuando el índice de filtración glomerular desciende a menos del 5-10% de lo normal, el paciente suele desarrollar un complejo sintomático que abarca la disfunción de varios sistemas orgánicos y una perturbación metabólica generalizada, síndrome que se denomina uremia

En este extremo de insuficiencia renal ya no puede mantenerse una situación estable y el síndrome uremico se pone de manifiesto. Sea cual fuere la Lesión renal inicial, el punto final uremico parece clínicamente el mismo y el riñón terminal suele estar retraído.

El ritmo al cual se deteriora la función renal y evolución el paciente hacia las fases clínicas que son:

Reserva renal disminuida

Azoemia sintomática

Insuficiencia renal crónica declarada y Uremia

Varia considerablemente, según los diferentes procesos patológicos subyacentes. Incluso individuos distintos con el mismo diagnóstico pueden seguir cursos espectacularmente diferentes.

Aunque muchas de las agresiones originales del riñón por procesos patológicos pueden ser problemas sencillos contribuyen a la pérdida progresiva de la función renal a lo largo de periodos prolongados, en otras situaciones, cuando el proceso agresor es atenuado o ha desaparecido resulta sorprendente la evidencia que, una vez que ha sido lesionada una masa renal no definida (la masa restante se siga deteriorando) Es frecuente que la masa restante y la función declinen inexorablemente, aunque la agresión original haya sido eliminada.

En estudios humanos y de animales se ha documentado que una hipertensión no controlada afecta espectacularmente el ritmo de la progresión de diversas enfermedades renales y estudios recientes de modulación de la ingestión de proteínas en la insuficiencia renal humana sugieren también el importante papel de la proteína como factor modulador del curso de la enfermedad renal crónica¹

Así que la insuficiencia renal se puede prevenir o retardar lo mas posible con la modulación de factores como la hipertensión sistémica y la ingestión de proteínas.

Sin embargo la implicación que parece emerger de la observación experimental y clínica es que la insuficiencia renal puede progresar independientemente de las agresiones iniciales

¹ Harrison Ob cit p 1466

2.2.1 FISIOPATOLOGIA Y PATOGENIA

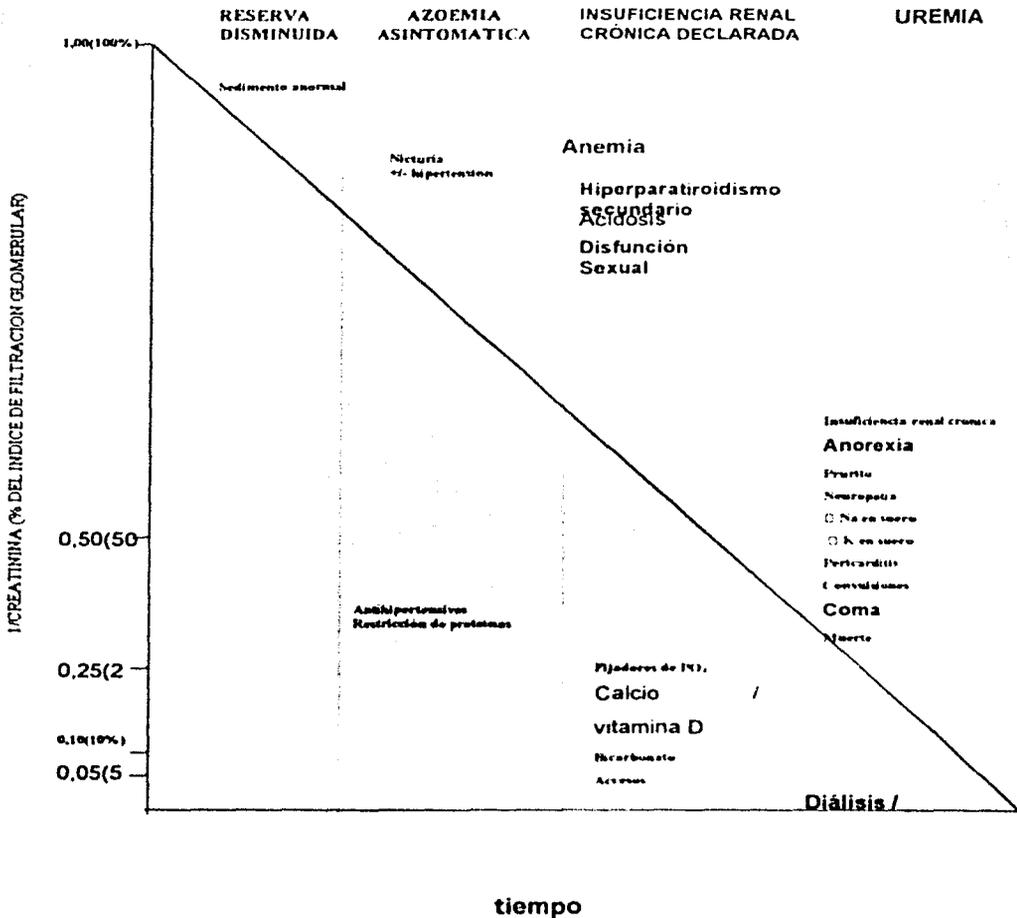
Durante la insuficiencia renal crónica, el medio interno normal del organismo se va descomponiendo progresivamente, conduciendo finalmente, a una alteración de las funciones celulares y orgánicas. "Así que va desde una enfermedad renal sintomática a la uremia y se caracteriza por la retención de desechos nitrogenados, el fallo de la biosíntesis y la biodegradación renales, y alteraciones en la manipulación de agua y electrolitos" ⁶.

El término "uremia" se determina que es "la acumulación en la sangre de los tóxicos que el riñón elimina en estado normal y que se hallan retenidos a consecuencia de un trastorno sobrevenido en su funcionalismo" ⁷ y se manifiesta con el derrumbamiento multisistémico del organismo presentándose con diferentes cuadros clínicos nerviosos, respiratorios y gastrointestinales.

⁶ Ib

⁷ Dorland Diccionario de los términos técnicos de Medicina 2 edición, editorial Norma Madrid 1978 p 1073

2.2.2 ESQUEMA DEL CURSO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA².



2.3.EL TRANSPLANTE RENAL EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.

La diálisis y el transplante renal deben ser considerados como formas complementarias de la terapéutica para la insuficiencia renal crónica. Aunque la diálisis puede existir sin transplante, lo inverso no es posible. Las ventajas del transplante sobre la diálisis incluyen un estilo de vida más próximo al normal, una mejor sensación de bienestar, una mejor rehabilitación, la oportunidad de reproducción y tal vez una mayor esperanza de vida. "El amplio uso de la Ciclosporina como fármaco inmunosupresor principal a partir de 1983 ha producido una moderada revolución en el transplante renal" ⁷

El transplante renal, aunque se realice con éxito no está exento de problemas. Como en cualquier transplante de órgano, el problema principal lo constituye el rechazo. Se han ensayado numerosos métodos para impedir el rechazo, incluyendo la terapia inmunosupresora con citotóxicas y esteroides, radioterapia local y globulina antilinfocítica

"La quimioterapia parece ser la terapéutica más aceptada y habitualmente incluye la administración de prednisona, Ciclosporina y azatioprina a dosis diversas" ¹⁰

Con estas medicaciones el paciente se vuelve extraordinariamente sensible a las infecciones, presentando además una escasa capacidad de cicatrización de heridas. La sepsis constituye uno de los principales problemas de los pacientes que han sufrido un transplante

⁷ Prelasco Ob Cit p 201

¹⁰ Rose Ob Cit p 691

2.4 COMPLICACIONES DEL TRANSPLANTE RENAL

2.4.1 INFECCION

Las infecciones una complicación importante y causa de muerte en el transplante renal. * Las infecciones van desde una simple cistitis en 49 al 50 % de los pacientes hasta infecciones pulmonares sistémicas que amenazan la vida.¹¹ Desde el advenimiento de la terapéutica con ciclosporina, las infecciones oportunistas se han hecho menos comunes; *Sin embargo se producen todavía infecciones por citomegalovirus, herpes simple y zoster y criptococcus¹². Si se sospecha de alguna de estas infecciones debe llevarse a cabo una evaluación rápida y completa, ya que en un huésped inmunosuprimido puede producirse una infección abrumadora y mortal en un corto periodo de tiempo.

2.4.2 HIPERTENSION

Aparece hipertensión en la mayoría de los pacientes que reciben un transplante renal, *su incidencia actualmente ha aumentado desde la introducción de la ciclosporina¹³. Esto puede ser el resultado de la vasoconstricción renal inducida por el fármaco, aunque el mecanismo de la hipertensión inducida por la ciclosporina no ha sido todavía plenamente dilucidado

En general el tratamiento de la hipertensión no difiere sustancialmente del que se utiliza en la población general. *Sin embargo, hay una incidencia del 5 al 10% de estenosis de la arteria renal transplantada, en los primeros meses después de la operación, este proceso es a menudo susceptible de un tratamiento de angioplastia con balón¹⁴

¹¹ Rose Ob. cap 102

¹² Ib

¹³ Ib

¹⁴ Ib

2.4.3 OTRAS COMPLICACIONES.

Pueden producirse una fuga de orina, una obstrucción o una formación de fistulas debido a una isquemia uretral o a errores en la técnica quirúrgica. "En el 2 al 3% de los pacientes se forma un linfocelo cuando la linfa se recoge entre el riñón y la membrana peritoneal intacta. Esta colección puede comprimir el uréter, produciendo obstrucción del flujo de la orina."¹⁵

¹⁵ Ib

3. GENERALIDADES DEL INMUNOSUPRESOR CICLOSPORINA

El Ciclosporin o Ciclosporina, originalmente llamado Ciclosporina "A" es un polipéptido derivado del producto metabólico de dos especies de hongos: trichoderma polysporum y cylindrocarpum lucidum. Comercialmente la droga es producida como un metabolito derivado del cultivo del hongo Tolypocidium inflatum gams.¹⁶

Se utiliza para prevenir el rechazo que sigue al trasplante de órganos y médula ósea, por Ej. Trasplante de riñón e hígado. Este fármaco ejerce su efecto mediante la supresión selectiva de subpoblaciones específicas de linfocitos T, lo cual interfiere en la producción de linfocinas e interleucinas. "Algunos autores postulan que la Ciclosporina actúa estimulando los fibroblastos, es decir aumentando su capacidad metabólica, los cuales están genéticamente determinados".¹⁷ "Otros sostienen que la droga produce inhibición de las colágenas, enzimas encargadas de la reabsorción del colágeno".¹⁸

A nivel celular, inhibe la producción y liberación de linfocina incluyendo el interleucina 2 (factor de crecimiento de células T, TCGF)

"La ciclosporina bloquea los linfocitos en reposo en la fase G₀, G₁ del ciclo celular, e inhibe la liberación provocada por antígenos de linfocinas mediante células T activadas".¹⁹

La evidencia global existente sugiere que la Ciclosporina actúa específicamente y reversiblemente sobre los linfocitos. A diferencia de los agentes citostáticos, no deprime la hematopoyesis y no tiene efecto sobre la función de las células fagocíticas.

¹⁶ Ceccotti, Eduardo, Ferretti, Emilio. Agrandamiento gingival (Revista Asoc. Odontológica Argentina, Vol. 82, N. 4 Octubre-Diciembre 1994, p. 281)

¹⁷ Ib

¹⁸ Ib

¹⁹ Charlotte B. Hodges, Heather Maxwell. "Use of rapamycin in a transplant patient who develops ciclosporin neurotoxicity" (Pediatric Nephrol)

Como casi todos los medicamentos que aparte de tener biodisponibilidad para el agente causal que este causando signos y síntomas o la enfermedad ya manifestada provocan reacciones adversas. En este caso la Ciclosporina va a provocar: nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, alteraciones gastrointestinales, anorexia, náusea, vómito, diarrea, sensación de ardor en las manos, en pies y agrandamiento gingival que es el punto que trataremos.

Se han descrito varios efectos adversos de la Ciclosporina, como nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, hipertensión y agrandamiento gingival, que es el punto que trataremos.

A diferencia de otras drogas que producen aumento de volumen gingival, en esta se observa que hay relación dosis-dependencia, es decir que al reducir la dosis disminuyen o suprimen las recidivas.

3.1 FARMACOCINETICA DE LA CICLOSPORINA

Puede ser administrada por vía oral, intramuscular o intravenosa. Luego de la administración oral, la droga se absorbe en el tracto gastrointestinal. La concentración pico plasma ocurre de tres a cuatro horas después de ingerida y tiene una vida media de 17 a 40 horas. La Ciclosporina se distribuye ampliamente en la circulación sanguínea. "En la sangre, del 33 al 47%, en el plasma se encuentra del 4 al 9% en los linfocitos, del 5 al 12% en los granulocitos y del 41 al 58% en los eritrocitos. En el plasma, aproximadamente el 90% se une a las proteínas, sobre todo a las lipoproteínas".¹³

3.2 FARMACODINAMIA DE LA CICLOSPORINA

Su acción esta dirigida principalmente a los linfocitos T que intervienen en el proceso de rechazo de un órgano transplantado. Para comprender dicha acción explicaremos brevemente el mecanismo de rechazo ante un transplante:

- a) Identificación del antígeno (órgano transplantado)
- b) Acción de los macrófagos sobre el antígeno con la consecuente producción y liberación de inter leucina 1 (IL-1)
- c) Activación de la IL-1 a los linfocitos citotóxicos que adquieren receptores por IL-2
- d) Activación de los linfocitos T Helpers, con la producción y liberación de IL-2 acentuada por la IL-1.
- e) Amplificación de la actividad citotóxica de los linfocitos T, causando lisis celular en el tejido injertado.
- f) Activación de los linfocitos T supresores que equilibran la respuesta.

3.3 INDICACIONES

La Ciclosporina es un inmunosupresor, administrado a pacientes sometidos a trasplantes de órganos corazón, riñón, hígado, pulmón y médula ósea. También se usa en patologías auto inmunes como la artritis, psoriasis, diabetes tipo 1

3.4 REACCIONES SECUNDARIAS

Nefro y hepatotoxicidad, hipertensión arterial, linfomas, convulsiones y temblor

4. CONDICIONES PERIODONTALES NORMALES DE LA DENTICIÓN TEMPORAL

La encía del niño con una dentición temporal es, por lo general, más rojiza y tiene un carácter más flácido que la del adulto. Además, el borde gingival presenta un aspecto protusivo y redondeado, lo que posiblemente guarde relación con el reborde cervical tan pronunciado que tienen las coronas de los dientes temporales.

El punteado típico que se observa en las encías sanas del adulto se desarrolla lentamente a partir de los 2 o 3 años de edad

En las zonas con diastemas entre los dientes temporales, los tejidos interdentarios tienen forma de silla de montar. Cuando se han establecido contactos interproximales entre los molares, la zona interproximal queda totalmente rellena por una papila interdental, con una concavidad marginal que corresponde a la zona de contacto

Radiográficamente el hueso alveolar que rodea los dientes temporales tiene una lamina dura fina, pero bien definida, y una membrana periodontal comparativamente amplia. Además, presenta escasas trabeculas y grandes espacios medulares con una vascularización rica. El cemento radicular, es también fino y principalmente de tipo celular

En el momento del nacimiento toda la cavidad oral se encuentra cubierta por epitelio escamoso estratificado

Histológicamente El tejido conjuntivo subyacente tiene una red de fibras colágenas comparativamente menos desarrollada y es mucho más vascularizado

en el niño que en el adulto. "Posteriormente, cuando han erupcionado los dientes temporales, los haces de fibras son más escasos y parecen menos densos."²²

La encía comienza a queratinizarse tras la erupción, de los dientes, pero la capa queratinizada sigue siendo muy fina durante todo el periodo de la dentición temporal y, en consecuencia, pueden verse los vasos del tejido conjuntivo a través de la capa epitelial, lo que le da a la encía, así como el resto de la mucosa oral, un aspecto más rojizo que el que se observa en el adulto.

²² Magnusson Bengt Odontopediatría Enfoque Sistemático Editorial Salvat Barcelona España p. 126

5. ETAPAS DE LA INFLAMACION GINGIVAL

Lesión Inicial. La respuesta inflamatoria del tejido se caracteriza por una dilatación de los vasos del tejido gingival con migración de numerosos leucocitos polimorfonucleares hacia el epitelio dermoepidérmico y el surco gingival.

La dilatación de los microvasos en la lesión inicial es inducida por sustancias químicas (los llamados mediadores) que se liberan en el punto de la lesión.

Estas sustancias provocan quimiotaxis y aumento de la permeabilidad vascular. Por ejemplo la histamina liberada de los mastocitos es el mediador de las reacciones alérgicas. "Otras sustancias vasoactivas muy potentes son las cianinas y los péptido, que se generan por la activación del complemento también se encuentran prostaglandinas en concentraciones elevadas"²³

Lesión Precoz. Las características de la lesión inicial se acentúan y empieza a observarse exudación de proteínas sericas cuantificables en el líquido gingival. "El epitelio dermoepidérmico contiene un número elevado de neutrófilos, mononucleares, macrófagos y linfocitos que han emigrado, y se observa acumulación local de linfocitos inmediatamente por debajo de dicho epitelio, junto con roturas locales de las fibras colágenas"²⁴

En este estadio puede haber también proliferación incipiente de las células basales del epitelio dermoepidérmico

Lesión establecida. Aquí predomina las células plasmáticas dispersas entre el tejido conjuntivo. "Puede demostrarse una gran cantidad de inmunoglobulinas en el compartimento extravascular del epitelio dermoepidérmico y en el tejido

²³ Ib p 127

²⁴ Ib p 127

conjuntivo afectado."²⁵ En este estadio hay una proliferación evidente del epitelio en la zona del tejido conjuntivo disuelto.

Lesión avanzada. Se acentúan las características de la lesión establecida y se observa, también, "descomposición de las fibras principales junto con un desplazamiento apical del epitelio dentogingival y reabsorción ósea por los osteoclastos"²⁶ comienza en la zona adyacente a la cresta del hueso alveolar y, por lo general en el tabique interdentario.

5.1 TEORIA SOBRE LA INFLAMACION

"La inflamación según Erich se puede considerar como una perturbación de la homeostasis."²⁷ Es una reacción en cadena, siendo las fases más importantes la perturbación del equilibrio fisiológico tisular y el esfuerzo dirigido a vencer este trastorno y restaurar el equilibrio (teoría de las fases) Estas fases son:

- Entrada a un tejido de un irritante inflamatorio
- Alteración del tejido por este agente
- Hiperemia inflamatoria y extasis con exudación de plasma
- Migración de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos

"Infiltración y multiplicación de linfocitos y células plasmáticas en la zona inflamada y en los ganglios linfáticos regionales"²⁸, y finalmente reparación

"Según Menkin, la inflamación es una reacción tisular local compleja, vascular, bioquímica y linfática debido a la presencia de microorganismos o irritantes no viables."²⁹

²⁵ Magnusson Ob. cit. p. 129

²⁶ Ib

²⁷ Orban, Balint Joseph Periodoncia Parodontología editorial Interamericana 1960 p. 84

²⁸ Ib

Representa una reacción elemental o básica a una agresión en virtud de la cual el agente patógeno tiende a localizarse y ser destruida.

La inflamación se caracteriza por una alteración del intercambio de líquidos debido a:

- Aumento de la presión de la sangre capilar y vaso dilatación local
- Aumento en el número de capilares abiertos
- Aumento de la permeabilidad de la pared endotelial

Cambios en la presión osmótica por escape de proteínas plasmáticas a líquido tisular y aumentando el volumen de este (edema) "en condiciones normales, los capilares humanos solo permiten ligerísimo escape de proteínas"¹⁰

Estas reacciones capilares son el resultado de algún irritante que lesiona las células. Las reacciones nerviosas pueden desempeñar un papel en los síntomas iniciales inflamatorios provocando aumento temporal de la presión capilar. "Según Menkin la causa principal del aumento de la permeabilidad capilar es de liberación de un factor leucotoxina que es intensamente quimiotáctica y provoca la migración de leucocitos polimorfonucleares desde los capilares hasta la región tisular lesionada"¹¹

La composición celular del tejido, en la reacción inflamatoria probablemente depende de la concentración de iones de hidrógeno (pH) en el exudado inflamatorio. Si la reacción tisular es ligeramente alcalina, hay leucocitos polimorfonucleares presentes. En un medio ligeramente ácido predominan los mononucleares no granulares (macrófagos) La disminución en el consumo de oxígeno y del intercambio de líquidos en la inflamación favorece la formación del ácido (ácido láctico.) La clase de leucocitos que predominan también dependen

¹⁰ lb
¹¹ lb
¹² lb

de la virulencia y tipo de los organismos infectantes. La reacción inflamatoria juega un papel neto en la localización del elemento irritante a través de su fijación. "Si se inyectan bacterias en un tejido, aparecen en la sangre minutos después; Pero si las bacterias son inyectadas en una región inflamada, se quedan en ella y no llegan a la circulación (bloqueo linfático.) Si las bacterias son inyectadas en la circulación y hay una zona inflamatoria en algún sitio, los gérmenes pueden localizarse en ella (lugar de menor resistencia)"³². Esto se debe a un aumento de la permeabilidad de capilar en la región inflamada, estos dos factores, el aumento de la permeabilidad capilar y el bloqueo linfático tienen importancia para la localización o extensión de una infección.

5.2 AGRANDAMIENTOS GINGIVALES

El aumento de volumen gingival es fácil de identificar porque clínicamente interfiere con el funcionamiento normal del aparato masticatorio al producir nichos en donde se coleccionan restos alimenticios y áreas en donde el bolo traumatiza al tejido blando, agravándose con esto el problema existente, puede obedecer a dos razones principalmente "Un agrandamiento edematoso, con cambio de coloración, llamado gingivitis y otro en el que el aumento de volumen obedece principalmente al aumento del número de fibras de colágenas, conocido como hiperplasia gingival"³³ la cual se designa como el aumento en el número de las células de un tejido sin aumento de volumen de cada una de ellas, aunque actualmente el término de hiperplasia gingival resulta inadecuado para referirse a este tipo de trastornos, debido a que el agrandamiento (término apropiado) es un incremento anormal del tejido periodontal pues hay cambios importantes en la función del fibroblasto (Hiperfunción) el cual induce un aumento en la matriz extracelular del tejido conectivo gingival no es el resultado del aumento en el número de células

³² Orban Ob en p 85

³³ Newman, Michael Periodontología Clínica octava edición Edit Mc Graw-Hill Mexico 2000 p 252

5.3 CLASIFICACION DEL AUMENTO DEL VOLUMEN GINGIVAL.

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

El aumento de volumen gingival "se cataloga como, según las causas y los cambios patológicos"³⁴

1. Incremento de volumen inflamatorio
 - A. crónico
 - B. Agudo
2. Aumento de volumen fibrotico (hiperplasia gingival)
 - A. Provocado por medicamentos
 - B. Idiopatico
3. Incremento de volumen combinado (inflamatorio mas fibrotico)
4. Incrementos de volumen relacionados con estadios o enfermedades

5.3.1 LOCALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN

Cuando se emplean los parametros de localización y distribución, "el incremento de volumen gingival es designado"³⁵ como sigue

Localizado se limita a la encía contigua, a un solo diente o grupo de dientes

Marginal se limita a la encía marginal

Papilar Confinado a la papila interdental

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

Discreto. Incremento de volumen aislado, sesil o pedunculado, tipo tumor

³⁴ Ib

³⁵ Ib

5.3.2 EXPANSIÓN INFLAMATORIA

El aumento de volumen gingival puede provocar cambios inflamatorios crónicos o agudos. Los primeros son por mucho la causa mas frecuente.

5.3.3 CARACTERÍSTICAS CLINICAS.

La expansión inflamatoria crónica de la encía surge como una tumefacción ligera de la papila interdental, la encía marginal o ambas " En las primeras fases produce una prominencia tipo salvavidas en torno de los dientes afectado".¹⁶ Dicha saliente aumenta de tamaño hasta que cubre parte de las coronas. El incremento de volumen es por lo regular papilar o marginal y puede ser localizado o generalizado. Progresa con lentitud y sin dolor a menos que lo complique un traumatismo o una infección aguda.

5.3.4 HISTOPATOLOGIA

Los incrementos de volumen gingival crónicos inflamatorios muestran rasgos exudativos y proliferativos de inflamacion cronica. Las lesiones que en terminos clinicos aparecen de color rojo intenso o rojo azulado, son blandas y con una superficie lisa y brillos sangran con facilidad, "exhiben predominio de celulas inflamatorias y liquido con distension vascular, formacion de capilares nuevos y cambios degenerativos concomitantes".¹⁷

Las lesiones relativamente firmes y rosadas poseen mayor componente fibrotico, con abundancia de fibroblastos y fibras colagenas

¹⁶ Ib

¹⁷ Newman Ob cit p251

5.4 FIBROGENESIS GINGIVAL PROVOCADA POR FÁRMACOS.

Diversos medicamentos, entre ellos la fenitoina, las dihidropiridinas y la ciclosporina, se relacionan con la hiperplasia de la encía.

"Naturaleza de la lesión. En esencia, el incremento de volumen es una reacción hiperplásica iniciada por el medicamento con la inflamación como factor concomitante secundario".¹⁶

"Hiperplasia es el término que designa el aumento en el tamaño de un órgano o de sus partes".¹⁷

En la hiperplasia, este crecimiento se debe al aumento de los elementos celulares del órgano y no tiene un fin funcional. La hiperplasia debe ser diferenciada de la hipertrofia, que es una irritación local asociada a un factor que es el crecimiento excesivo de un órgano debido al aumento de tamaño de sus componentes celulares. En lo que respecta al agrandamiento de la encía, se trata netamente de una hiperplasia, no existe hipertrofia gingival.

En lo que respecta a las otras estructuras del parodonto, la hipertrofia puede aparecer como respuesta al aumento de la función y la hiperplasia gingival es crecimiento excesivo por aumento del número de elementos del tejido fibroso de la encía. La hiperplasia puede ser un crecimiento localizado y circunscrito en cierta región.

5.5 MICROSCÓPICAMENTE

Estos crecimientos se caracterizan por aumento de los elementos fibrosos y celulares. "En algunas regiones es frecuente la calcificación y la osificación. A

¹⁶ Ib p 254

¹⁷ Orban Ob cit p153

estas lesiones se les llama "fibromas osificantes". La etiología de estos fibromas se desconoce⁴⁰.

⁴⁰ lb

6. EFECTOS NO DESEADOS DE UN INMUNOSUPRESOR EN CASO DE TRANSPLANTE RENAL DE INCUMBENCIA ODONTOLOGICA

6.1 AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Habitualmente comienza por la papila y es mas pronunciado en el área lingual y palatina que en vestibular. La encía toma luego un aspecto lobular y puede extenderse hacia oclusal cubriendo la corona dentaria, interfiriendo en la oclusión, la masticación y el habla. No esta reportado el crecimiento gingival en desdentados.

A menudo se puede ver la gingiva con una marcada inflamación y más hiperemica que en los agrandamientos por anticonvulsivantes. Algunos autores describen importantes hemorragias al extirpar piezas dentales⁴¹



Fig 1⁴²

⁴¹ Ceccotti "Agrandamiento" p.282

⁴² George Laskaris Patologías de la cavidad bucal en Niños y Adolescentes edit AMOCCA 2001 p 71

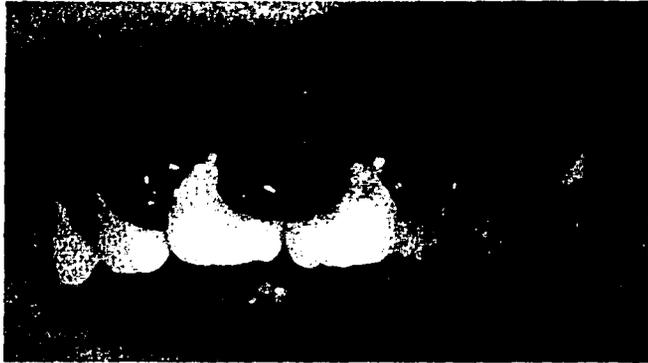


Fig 2⁴³

6.2 INCIDENCIA

La incidencia del agrandamiento gingival por Ciclosporina varia "según los distintos estudios entre el 25% y el 81% de los pacientes tratados"⁴⁴

Estas diferencias pueden estar relacionadas con la dosis de la droga, la concentración en el plasma, la duración del tratamiento, el estado periodontal y el físico del transplantado

6.3 EDAD

La edad parece ser importante en la severidad del agrandamiento gingival. Los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 fueron mas afectados que los adultos "Se sugiere una interacción entre la Ciclosporina, las hormonas sexuales y los fibroblastos gingivales"⁴⁵. Los fibroblastos de pacientes jóvenes son más susceptibles a la droga

⁴⁴ lb
⁴⁵ lb

6.4 ETIOPATOGENIA.

Existe una subpoblacion genéticamente determinada de fibroblastos gingivales sensibles a la Ciclosporina

"A la luz de los trabajos de investigación"⁴⁶ podemos observar que posiblemente no se trate de una causa única sino que la patología gingival producida por esta droga sea multifactorial. Entre las consideraciones más importantes deberíamos citar.

- dosis administrada
- inflamación gingival (placa bacteriana)
- concentración sanguínea del fármaco
- actividad de fibroblastos en cada paciente (información genética)
- duración de la medicacion

6.5 CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

"Las investigaciones coinciden en dar mayor importancia al espesamiento del comportamiento epitelial que a la respuesta conectiva"⁴⁷ Es decir que la magnitud del agrandamiento gingival no sería solamente ocasionada por un aumento del colágeno tisular, sino que lo sería por un incremento del epitelio con una acumulación de material de una matriz extracelular no colagena

El epitelio, presenta acantosis, espongiosis y papilomatosis muy marcada. En el conjuntivo se observan fibroblastos, haces de colageno irregulares, numerosos Vasos y células plasmáticas

Existe infiltrado de células mononucleares con la presencia de linfocitos T y monocitos adyacentes a la membrana basal con una virtual ausencia de linfocitos

B

⁴⁶ Ceccotti, Os. Cit p 283

⁴⁷ Lavandera, Heriberto, Bobbouth, Alejandra. "Agrandamientos gingivales farmaco inducidos" (Revista Asocacion Odontologica) Argentina, Vol 84 n 4 Pág. 270

6.6 ASPECTO HISTOQUIMICO

mostró un incremento en el número de células de Langerhans rodeando la gran inflamación.

Hay aumento de la densidad de los fibroblastos y del colágeno extracelular.

6.7 BAJO EL MICROSCOPIO ELECTRONICO

Muestra que los fibroblastos poseen una síntesis activa de proteínas con reducida acción citotóxica y ausencia de cambios degenerativos, "aumento de células con microfilamentos con nódulos a espacios regulares y la lamina basal fuertemente unida al estroma".⁴¹ El término miofibroblastos ha sido aplicado a estas células

6.8 POSIBLE MECANISMO DE ACCION DE LA DROGA SOBRE LA GINGIVA

"Se propone que la Cs opera como "pegamento" que forma un complejo entre ciclofilina y la proteína intracelular fosfatasa calcineurina"⁴¹ Esto interfiere con la translocación de algunos factores transactivadores. Esto termina en un efecto inmunosupresivo, que abarca el bloqueo de los macrófagos y la activación precoz de las células T

Estas diferencias funcionales son: Porcentaje de proliferación, síntesis de proteínas, producción de colágeno y respuesta a varios agentes químicos

⁴¹ Ib
" Ib

6.9 EFECTOS GINGIVALES POR LA ADMINISTRACIÓN SIMULTANEA DE CICLOSPORINA Y NIFEDIPINA

La Ciclosporina actúa inhibiendo el rechazo al trasplante mientras que la Nifedipina controla la hipertensión que es común en los pacientes con insuficiencia renal. Reduce la nefrotoxicidad provocada por la Ciclosporina.

La Nifedipina es un antagonista de calcio. Como se sabe la síntesis de colágeno y de otras proteinazas derivadas de los fibroblastos gingivales es calcio dependiente. Al no poder ser producidas debido a la acción de la droga hay aumento en la producción de colágeno y, por lo tanto, agrandamiento gingival.

El efecto se ve potenciado por la acción de ambas drogas

“Esto demuestra que los pacientes que toman Ciclosporina desarrollan la lesión en un 27% de los casos mientras que los que toman Nifedipina lo hacen en un 20% Sin embargo los que toman ambas drogas desarrollan agrandamiento gingival en el 48%”⁽⁴⁾

6.10 INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS

El ketoconazol, la eritromicina, la doxiciclina y los anticonceptivos orales, pueden aumentar la concentración plasmática de la droga. El odontologo debe conocer estos efectos al recetar a sus pacientes tratados con inmunosupresores

6.11 TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL TRANSPLANTE Usualmente el agrandamiento gingival ocurre luego de los tres meses de tomar la droga aunque hay informes de que se desarrolla al mes de iniciacion del tratamiento.⁽⁵⁾

⁽⁴⁾ Lavandera Ob cit p 272

⁽⁵⁾ Preliasco “Complicaciones Gingivales” p 203

7. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Al parecer no solo la concentración serica del medicamento tiene una influencia en el desarrollo del agrandamiento gingival también la presencia del mismo en saliva, fluido crevicular, tejido hiperplásico y en la placa dentobacteriana parece tener un efecto importante en la manifestación de esta alteración. "Algunos estudios mencionan que a mayor concentración del medicamento (ciclosporina) en saliva mayor es el grado de agrandamiento gingival"⁵². De la misma forma se ha relacionado la concentración del medicamento en la placa, se habla de la posibilidad de que la placa sirva como reservorio para el medicamento que se libera por las acciones del flujo salival, esto permite relacionar la poca higiene bucal con un aumento de placa dentobacteriana y al mismo tiempo un aumento en la concentración del fármaco.

Así que se puede proponer que existe una relación entre el estado de higiene bucal con la prevalencia y severidad del agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Esto sugiere que la placa inductora de la inflamación gingival puede ser importante en el desarrollo y expresión de los cambios gingivales, la pregunta es si la placa dentobacteriana contribuye como factor o es consecuencia de estos cambios que determinan mayor dificultad para la eliminación de placa lo cual exacerba el estado de inflamación y esto se vuelve un ciclo

⁵¹ Ib

⁵² Barclay Seymour "Periodontal variables effecting sequestranon in gingival crevicular fluid" (J Clinic Periodontal) 1992, p 311-14

8. POSIBLES PROBLEMAS MEDICOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DENTAL EN TRANSPLANTADOS RENALES

Incapacidad Para tolerar el estrés secundario a los esteroides.

Susceptibilidad a la infección, debido a los fármacos inmunosupresores.

Hepatitis (portadores del tipo B) como consecuencia de haber pasado por la hemodiálisis.

Hipertensión secundaria a los inmunosupresores.

8.1 COMPLICACIONES BUCALES

Son muy propensos a los agentes patógenos oportunistas y presentan mala cicatrización.

8.2 MODIFICACIONES DE LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO

Debemos hacer mayor énfasis en la higiene bucal y mantener un cuidado optimo para eliminar las posibles fuentes de infección.

Es aconsejable extraer los dientes de pronostico dudoso

No están contraindicados los procedimientos de rutina pero resultan desaconsejables los procedimientos muy largos

En tratamiento dental urgente aqui son las mismas recomendaciones que para el tratamiento de rutina pero considerando la hospitalizacion en el caso de infecciones severas y procedimientos mayores

9. TRATAMIENTO

Lo ideal es la suspensión del fármaco, no obstante esto no puede ser posible. El agrandamiento puede minimizarse con una meticulosa higiene oral y esto se puede lograr dándole una motivación al paciente explicándole las alteraciones que presenta o puede presentar que en este caso el inicio sería el agrandamiento gingival que al paciente le baja la autoestima porque resulta muy antiestético esto es seguido de una pérdida ósea y finalmente una pérdida prematura de dientes.

Esto se puede evitar o retardar lo mas posible en caso de que no se pueda prescindir del fármaco. En principio el tratamiento puede ser conservador:

Emplearíamos técnica de cepillado la de stillman modificada y uso de hilo dental.

Cuando el agrandamiento interfiere en la masticacion requiere de extirpación quirúrgica periódica. En lo cual estaria indicado realizar una gingivoplastia y/o gingivectomia.

*Se entiende por gingivectomia (GE) la eliminacion de bolsas gingivales por extirpación del tejido correspondiente, la gingivoplastia (GP) por su parte, es la modelación de la superficie de la encia"¹¹ La GE suele completarse casi siempre con una GP, en el transcurso de una misma operacion asi se eliminan por un lado las bolsas gingivales y al mismo tiempo por el otro lado, se le da a la encia restante una forma fisiologica

¹¹ Ratschak, Klaus Atlas de Periodoncia Edit. Salvat Barcelona 1987 p 139



Fig 3⁵⁴

Aquí se presenta un agrandamiento gingival severo por medicación de la ciclosporina el paciente lleva 8 meses aproximadamente con el tratamiento, presenta bolsas periodontales de hasta 6 mm de profundidad

Esta situación impide al paciente cualquier higiene dental, aunado a que el paciente no emplea una buena técnica de cepillado. Así que debemos motivar al paciente que ponga todo su interés en su cepillado y demostrarle los beneficios que obtendrá con una buena higiene dental.

Así disminuyendo lo más posible el tamaño de la bolsa, y proceder a la eliminación de la encía gruesa y fibrosa que sigue limitando fuertemente el control de la placa.

⁵⁴ Imagen tomada del libro, Ratschak Atlas de periodoncia edit. Salvat, Mallorca 1987 p163



Fig 4⁵⁶

Para el procedimiento se hará una inyección en el fondo del vestibulo (anestesia regional) y se inyecta directamente en la papila. además con una ligera presión en el área que se quiere gingivectomizar en esta área se va a provocar isquemia por la anestesia



Fig5⁵⁰

Así es la colocación correcta del bisturí y la línea de incisión se desplaza dentro de la encía fija. No se toca el límite mucogingival

Generalmente hay que volver a cortar una o dos veces para alcanzar con toda seguridad el fondo de la bolsa en la superficie vestibular de los dientes.

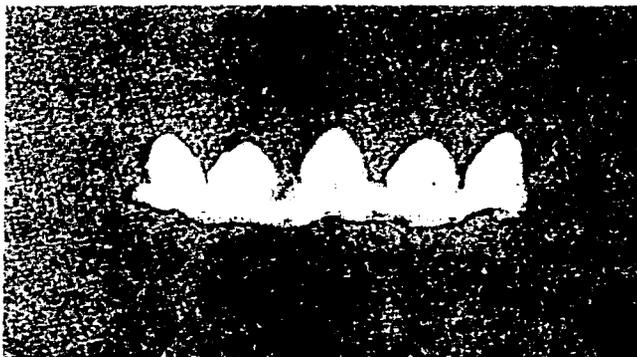


Fig6⁵⁷

Aquí se ve el tejido extirpado que se pudo extraer de una sola intención. En este caso la etiología es conocida, por lo general no se efectúa un análisis histológico del tejido extirpado.

A pesar del raspado más cuidadoso durante el tratamiento inicial, en las bolsas pueden quedar restos de placa y posibles cálculos que se hacen visibles durante el tratamiento quirúrgico.

Por ello la fase más importante del tratamiento comprende la limpieza y alisado de la superficie dental. De esta forma se crea una superficie bioaceptable para la encía que se vuelve a formar (epitelio de unión) y al mismo tiempo se dificulta la aparición de una mayor cantidad de placa.

Antes de colocar el apósito se puede recubrir la herida con una pomada antibiótica para evitar posible infección, como alternativa también se puede añadir el apósito polvo de clorhexidina y se procede a colocar el apósito quirúrgico el cual se deja de 7 a 10 días sobre la herida sin ser cambiado.



Fig7⁵⁸

El resultado del tratamiento nos muestra una encía no inflamada pero con pequeñas residivas por el medicamento.

⁵⁷ lb p166
⁵⁸ lb p168

10 CONCLUSIONES.

El hombre a lo largo de la historia ha usado infinidad de sustancias que le han permitido la solución de problemas de salud, con el paso del tiempo industrializo dichas sustancias y produjo otras sintéticas, hasta convertirlas en lo que la actualidad conocemos como fármacos o medicamentos.

Así que los fármacos son utilizados con el fin de proporcionar los mejores resultados para la solución de algunas enfermedades o prevención de complicaciones posteriores que seria evitar rechazo a un transplante de un órgano. Pero debemos estar conscientes e informar a los pacientes que de la misma manera que tienen un gran valor terapéutico pueden ocasionar, algunas veces, reacciones adversas que se traducen en manifestaciones patológicas. Tal es el caso del agrandamiento gingival, que es provocado por el inmunosupresor ciclosporina que evita el rechazo del transplante el cual se manifiesta entre 1 y 3 meses después de comenzar el tratamiento con ciclosporina, que se hace máxima alrededor de 1 año. A diferencia del agrandamiento por fenitoina el inducido por ciclosporina es un proceso reversible despues de interrumpir el uso del fármaco.

Las lesiones gingivales se diferencian clinicamente del agrandamiento por la fenitoina por el color rojo intenso de las zonas inflamadas mientras que la fenitoina provoca agrandamiento de color rosado

Todos los segmentos del arco dental se ven afectados, siendo mas pronunciado en la parte anterior y puede llegar a cubrir las coronas clinicas

Esta claro que el crecimiento excesivo inducido por la ciclosporina se debe a la alteración sobre la actividad de los fibroblastos

El tratamiento periodontal en primera instancia debe ser conservador que abarcaría (profilaxis profesional frecuente y un régimen de higiene riguroso) ya al pasar a la eliminación quirúrgica del tejido agrandado; gingivectomía y gingivoplastia por motivos funcionales y estéticos.

Al elaborar el plan de tratamiento se debe considerar la colaboración del paciente por lo que debemos hacer de su conocimiento la naturaleza y progresión de su patología así como la importancia de controlar los factores de riesgo aparte de su medicamento para evitar recidivas.

BIBLIOGRAFIA

CASTELLANOS SUAREZ, José Luis. Medicina en Odontología, manejo dental de pacientes con enfermedad sistémica. edit. Manual Moderno. México D.F 1996.

CARRANZA A. Fermín y, CARRARO, Juan Periodoncia Clínica, edit. Mondi. Buenos Aires 1978.

CARRANZA A. JR. Y Newman G, Michael, Periodontología Clínica. Edición octava, edit. Mac Graw-Hill Interamericana México 2000.

CECCOTTI, Eduardo, FERRETI, Emilio y otros Agrandamiento Gingival Revista. Asociación. Odontológica Argentina. Vol 82 N° 4 Octubre/ Diciembre 1994

DORLAND. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina, Vol. II Edición vigesimooctava. edit. Mc Graw-Hill 1997 pag 1950

FINN, B Sidney. Odontopediatría. 4ª Edición edit Interamericana, México 1998

HARRISON. Principios de Medicina Interna Vol II Edición 14ª . edit. Mac Graw-Hill Aravaca Madrid 1998

LAVANDEIRA, Heriberto; BOHBOUTH, Alejandra. Agrandamientos Gingivales
Fármaco inducidos. Revista Asociación. Odontológica. Argentina. Vol. 84
N°4 Septiembre /Diciembre 1996.

MAGNUSSON Bengt, Odontopediatria Enfoque Sistemático edit. Salvat,
Barcelona España 1985.

Mc DONALD, Ralphe. Odontología Pediátrica y Adolescente, Sexta edit. Harcourt
España 1998

ORBAN, BALINT, Joseph, Periodoncia/Paradontología edit. Interamericana
México, 1960.

PRELIASCO, Virginia; FERNANDEZ de Polack, Complicaciones Gingivales en
niños Transplantados Renales. Rev. Asoc. Odontológica Argentina, Vol.
84. N°3 Julio / agosto 1996.

ROSE F, Louis, KAYE Donald Medicina Interna en Odontología Tomo I, segunda
Edición, edit Salvat

ZUÑIGA ARMENDARIZ Vicente, Los Inmunosupresores en el Transplante
Renal, Revista de Nefrología Mexicana, Vol. 20 N°4 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA