

Agrandamientos Gingivales Medicamentosos

Bueno Rossy L.A.



Carátula de la edición

RESUMEN

Se describen los pacientes en riesgo de desarrollar Agrandamientos Gingivales Medicamentosos, las características de los fármacos inductores, las características clínicas e histopatológicas de dichos hipercrecimientos y el enfoque terapéutico sugerido.

Palabras Clave: Agrandamientos gingivales, Ciclosporina A, Nifedipina, Fenitoína.

Agrandamientos Gingivales Medicamentosos. Bueno Rossy LA. Av. Odontostomatol 2001; 17: 335-344.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión bibliográfica tiene por objetivo exponer y confrontar los conceptos actuales sobre esta entidad patológica llamada Agrandamiento Gingival que se desencadena frente a la administración sistémica de determinados fármacos.

Podemos encontrar en la bibliografía el término Hiperplasia Gingival para referirse a estos Agrandamientos (aumento de tamaño de la encía en base a multiplicación celular). Es un hallazgo clínico frecuente (1). El conocimiento acerca de los fármacos inductores nos permite prevenir e imponer un plan de tratamiento adecuado a nuestros pacientes, también nos condiciona para formar parte de un equipo multidisciplinario que trata estos casos. Por lo general se trata de pacientes con trasplantes de órganos, pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o pacientes epilépticos.

Los fármacos responsables de esta reacción indeseable son: la Ciclosporina A, un inmunocupresor; la Fenitoína, un anticonvulsivante; la Nifedipina, un antihipertensivo (2). Sin embargo se han documentado otros fármacos en iguales condiciones: valproato de sodio, fármaco cardiocirculatorio; la bleomicina, fármaco anticancerígeno, entre otros (3).

Estudios en ratas revelaron que presentan características comunes sin importar el fármaco inductor (2):

- 1- Más evidente en vestibular que en lingual o palatino y menos severo en maxilar superior.
- 2- Una vez que la concentración de la droga en sangre alcanza un determinado nivel por incremento de la dosis, la incidencia del agrandamiento es 100% y su severidad depende del nivel en sangre, siendo el agrandamiento más severo el inducido por Ciclosporina A.

- 3- Con 40 días de administración de la droga se desarrolla el agrandamiento máximo.
- 4- Regresa inmediatamente al suprimir la droga.
- 5- La placa microbiana no es necesaria pero agrava el cuadro.
- 6- El sexo, edad, placa microbiana, nivel de droga en sangre afectan el agrandamiento gingival en ratas.

La severidad del agrandamiento gingival inducido por estos fármacos esta relacionado al fenotipo HLAB37 (4).

CLASIFICACIÓN DE AGRANDAMIENTOS GINGIVALES

Muchas clasificaciones han surgido en torno a agrandamientos gingivales, algunos autores los consideran no inducidos por placa (I) y otros los involucran dentro de las patologías producidas por placa y modificadas por medicamentos como por ejemplo la Academia Americana de Periodoncia en su Workshop de diciembre de 1999 (5):

Enfermedades Gingivales

- A- Enfermedades inducidas por placa dental.
 - I- Enfermedades Gingivales modificadas por medicamentos:
 - a- Enfermedades gingivales inducidas por drogas:
 - 1- Agrandamientos Gingivales influenciados por drogas.
 - 2- Gingivitis influencia por drogas.
 - a- Gingivitis asociada a anticonceptivos orales.
 - b-Otros

Por otro lado se han sugerido clasificaciones específicas para agrandamientos en base al

tamaño vestíbulo palatino y apico coronal de dichos hipercrecimientos (7), pero su aplicación clínica reculta engorrosa por lo cual sugerimos una clasificación práctica que nos permita estadificar vuestros pacientes:

Tomando en cuenta cobertura de la corona clínica:

O-Ausencia de agrandamiento gingival.

1-Cobertura de 1/3 de corona clínica por el agrandamiento.

2-Cobertura de 2/3 de corona clínica.

3-Cobertura total de corona clínica.

Tomando en cuenta composición del tejido conjuntivo:

A-Inflamatorio.

B-Fibroso.

C-Combinado.

Esta clasificación nos permite definir diagnóstico, pronóstico y plan de tratamiento.

AGRANDAMIENTO GINGIVAL POR CICLOSPORINA A (CsA)

La CsA fue descrita por Borel y colaboradores en el año 1972 (3, 8).

Es una proteína cíclica lipofílica con once aminoácidos (3), y su peso molecular es de 1202,6 (8).

Proviene de la fermentación de dos hongos, el *trichodermapolis* y el *cilindrocordolucidum* (8).

Es un fármaco inmunosupresor (9, 10, 11) que ha reemplazado a la Azatioprina y a la cortisona (3); en EEUU su uso comenzó en 1984 (11) y sus indicaciones son:

Prevención de rechazo de trasplante de órganos y médula ósea (3, 9), tratamientos

de enfermedades autoinmunes (8, 13). Se administra en forma oral o intramuscular (11, 13), el uso de vehículos lípidicos para la CsA facilitan el uso vía oral en forma prolongada (13). Dosis por encima de 500 mg dan lugar a Agrandamiento Gingival.

Dentro de sus efectos indeseables se describen hipertricosis, hepatotoxicidad, cobreinfección, trombosis, hiperestesia perioral e hiperplasia gingival (7, 8, 13).

Su mecanismo de acción no es claro, se supone que es un inhibidor selectivo y reversible de células T y lo realiza impidiendo la preparación de la activación de los macrófagos y por lo tanto la formación de Interleukina 1(IL-1).

Previene la producción de receptores para IL-1 en linfocitos T y la producción de receptores para IL-2 en células indiferenciadas T bloqueando la producción de un mayor número de células T Helper y células Natural Killer (8), respeta la serie de linfocitos B (8, 13).

Se sugiere que actúa inhibiendo la IL responsable de la actividad de enzimas colagenolíticas dando así lugar al agrandamiento gingival (13). Altera la actividad de los fibroblastos gingivales a través de efectos en varios factores de crecimiento y citoquinas (10, 16).

Se vio por inmunofluorescencia del marcador CD51 de membrana para macrófagos y PDGF-B intracelular que la célula productora de PDGF-B es un macrófago por lo cual puede ser el responsable del hipercrecimiento (2, 11, 16). Esta célula se ha observado en pacientes medicados con CsA e hiperplasia gingival(2, 16, 17).

Los linfocitos se unen a la CsA a través de proteínas intracitoplasmáticas: calmodulin y cyclophilin, la unión es dependiente del calcio (11). En estudios experimentales se observó que en animales con inmunosupresión por CsA se

presentaba Eubacterium SPP no en animales con proceso inflamatorio gingival inducido experimentalmente, esto genera la hipótesis de que esta bacteria puede estar involucrada en el proceso hiperplásico (17, 18). Otros autores sugieren que pacientes con hipersensibilidad individual al fármaco junto a la intensidad del mismo y a la presencia de irritantes locales justifican el hipercrecimiento gingival(12). La placa microbiana desencadenaría la susceptibilidad de ciertos fibroblastos (11), pero no es necesaria para que se presente el agrandamiento (6).

De los pacientes tratados con este fármaco un 33% (1, 6), 40-80% (19), 25-30% (6) desarrollan este efecto adverso.

HALLAZGOS CLINICOS DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDOS POR CsA

El agrandamiento comienza a nivel de la papila interproximal, sector anterior y vestibular (8, 11, 19, 20, 21), se ha observado que la zona canina es la más susceptible (22) tanto maxilar superior como inferior (21).

El tejido se presenta de color rosa, resiliente, denso, superficie granular o punteada con poca tendencia a la hemorragia (1, 19) y con lobulaciones (11) Figura 1.



Fig. 1: Paciente medicada con Ciclosporina A (trasplantada renal).

Es un tejido más hemorrágico que el producido por la administración de Fenitoína (11).

La placa microbiana aumenta el agrandamiento gingival(21), pero no la desencadena (19) y al eliminarla no revierte el cuadro (11).

Estudios realizados en ratas durante seis meses revelaron relación directa entre concentración del fármaco y severidad del agrandamiento (8); también se vio relación con la duración, concentración en plasma y estado periodontal (11, 14, 22); otros autores no encontraron relación con el sexo, edad, dosis, nivel en sangre del fármaco (17, 21, 24, 25).

Se sugiere más susceptible los niños y adolescentes en los cuales se presenta una tríada: hormonas sexuales, fibroblastos jóvenes, CsA (11). No se ha observado en pacientes edéntulos (II). Estudios en animales revelaron que frente a la supresión del fármaco cesa el agrandamiento (11, 20). La administración combinada de CsA y Nifedipina u otro bloqueador de canales de calcio da por resultado aumento en la severidad del agrandamiento gingival (1, 10, 20, 21, 22, 24, 26).

La recidiva postratamiento se presenta al igual que frente a la administración de Fenitoína (8). El uso de Verapamil y CsA en pacientes con trasplante renal aumenta el agrandamiento con respecto a la sola administración de CsA 51,72% y 40,91% respectivamente (24).

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR CsA

El examen histopatológico del tejido hiperplasiado revela alteraciones epitelio-conectivas (2, 14, 19), observando aumento de la matriz colágeno y engrosamiento epitelial (Figura 2).

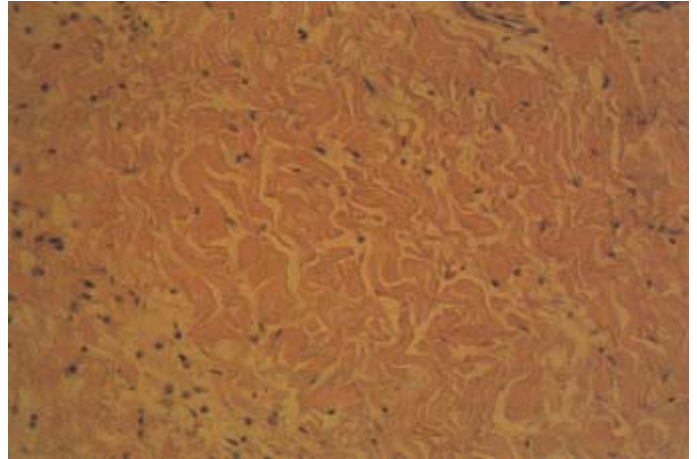


Fig. 2: Hiperplasia Gingival por Ciclosporina A. Se observa tejido conjuntivo denso formado por fibras colágenas en diferentes direcciones. Tinción hematoxilina-Eocina. Objetivo 200x.

Se han evidenciado zonas de tejido de granulación en casos asociados a placa microbiana (14).

El epitelio se presenta con acantosis, vacuolización de células de superficie del estrato espinoso y con membrana basal íntegra. El conjuntivo subyacente presenta zonas edematosas con aumento de la sustancia fundamental, vasodilatación, numerosos fibroblastos en la profundidad con proliferación colágena en diferentes direcciones.

Con la técnica de coloración de Van Gieson se ha revelado poca cantidad de fibras elásticas (27). Los fibroblastos producen sustancia de anclaje en forma incrementada (28); este fármaco tiene fuerte efecto sobre la síntesis proteica (29).

Estos tejidos hiperplasiados presentan más glucosaminoglicanos que un tejido normal (28).

La vitamina C da lugar a disminución de la actividad mitótica fibroblástica (19).

Existen subgrupos de fibroblastos sensibles genéticamente (11).

Se observaron células de Langerhans intra y subepiteliales en relación con sitios inflamados; observándose también cambios mixomatosos (11).

Se ha visto la presencia de carcinomas espinocelulares con asiento en agrandamientos gingivales por CsA (29).

AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FENITOINA

Este fármaco descrito por Merrit y Putman en 1937 (12, 17) es usado como preventivo de ataques epilépticos (1, 31, 32).

Este efecto anticonvulsivante se debe a la inhibición de la extensión de los potenciales a la corteza (32).

Debido a los efectos indeseables que produce este fármaco a nivel de los órganos hematopoyéticos, hueso, hígado, glándulas endócrinas, sistema inmune y tejido gingival (12, 31) ha sido hace años sustituido en gran medida por la carbamazepina.

La fenitoína en pacientes no epilépticos acelera el proceso de cicatrización de heridas y en ratas aumenta la fuerza de tensión de heridas abdominales cicatrizadas; puede dar lugar a déficit de ácido fólico (1).

HALLAZGOS CLINICOS DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FENITOINA

Se presenta mas frecuentemente en jóvenes con epilepsia en un 3-84% (1), 45% (34), 50% (6, 8), 3-62% (33).

No se observó predilección por sexo (31, 33) ni relación con dosis-concentración de fenitoína en suero, saliva, duración de la administración de la droga con el agrandamiento gingival (1, 8, 12, 34).

Se sugiere relación entre dosis diaria de fenitoína, higiene bucal, irritantes locales con el agrandamiento gingival (33). con cromatografía líquida se vió que la concentración en plasma y saliva de fenitoína y su principal metabolito 5 (4-hidroxifenil)-5 fenil hidantoína no se relaciona con la extensión del agrandamiento (34).

Las zonas mas afectadas son margen gingival y zona papilar (1, 8) sector anterior y vestibular (8, 35) con una morfología en cuenta (1). Figura 3.



Fig. 3: Paciente medicado con Fenitoína (epiléptico).

Existe predisposición genética al agrandamiento mucoso no gingival (1).

Un 65% de pacientes dentados, medicados presentan este efecto secundario (26) y es raro en pacientes mayores de 40 años (36).

En pacientes desdentados se vió que el agrandamiento es en mucoperiostio y no más allá de zona mucogingival (36).

La placa microbiana no es factor desencadenante de agrandamiento gingival (3, 6, 8, 12, 19, 36) pero si se presenta el tejido pierde las características clinicas del agrandamiento gingival por fenitoína (color rosa, superficie firme, lobulada) para tornarse sangrante con aumento de tamaño y pérdida de límite de las lobulaciones (8).

Su evolución es crónica y se puede dar en forma localizada o generalizada (1, 8).

En casos especiales puede interferir con la masticación, fonación y en niños puede retrasar la erupción dentaria primaria (31).

Frente a la supresión del fármaco el agrandamiento regresa en meses (1). La administración de 5 mg por día de ácido fólico

ayuda a impedir la recurrencia del agrandamiento.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE AGRAIDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FENITOINA

Histopatológicamente se observa acantosis epitelial con proyecciones pronunciadas al conjuntivo, abundante colágeno (III) muchas veces desordenado, presencia de numerosos fibroblastos, neovasos (8, 20, 28, 33, 34) y aumento de sustancia fundamental (14). Figura 4.



Fig. 4: Hiperplasia Gingival por Fenitoína. Tinción Hematoxilina Eocina. Objetivo 40x.

En pacientes edéntulos se vio que los fibroblastos gingivales se incorporan en mucosa del reborde alveolar justificando así la respuesta al fármaco en estos pacientes (36).

En zonas inflamadas y por debajo del epitelio de unión se observan gran número de fibras oxitalámicas, por otra parte se observó abundante cantidad de fibronectina asociada a dichas áreas inflamadas (8).

La hidroxiprolina y el nivel total de proteínas está aumentado en las zonas hiperplasiadas confirmando que la fenitoína estimula la síntesis de colágeno y proteínas en la gingiva (8).

Se responsabiliza por el agrandamiento a un subgrupo de fibroblastos que sintetizan un mayor número de macromoléculas de tejido conjuntivo (8).

Con autorradiografías se reveló la presencia de actividad mitótica incrementada en fibroblastos de autopsias (33).

La fenitoína parece inducir una disminución en degradación colágena como resultado de producción de colagenasa fibroblástica inactiva (1).

En cuadros recurrentes se ha observado tejido de granulación (1, 8).

AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR NIFEDIPINA

Las dihidropiridinas como ser la Nifedipina y la Nitrendipina son fármacos antihipertensivos con efecto vasodilatador coronario (3).

La Nifedipina se trata de un antagonista de canales de calcio que impide la entrada de calcio en el miocardio reduciendo así la contractibilidad y las resistencias vasculares (3, 35, 37).

Este fármaco incrementa el flujo coronario y disminuye el consumo de oxígeno del corazón por lo que tiene efecto antianginoso y antihipertensivo (3, 23, 38).

Se usa desde 1978 y es en 1984 que se descubre este efecto secundario, el agrandamiento gingival (23, 38). Otros efectos secundarios son la taquicardia refleja, cefaleas, enrojecimiento facial, mareos, palpitaciones, edema maleolar, e hipotensión (38).

HALLAZGOS CLINICOS DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR NIFEDIPINA

Son similares a los que se presentan frente a la administración de Fenitoína o CsA (38).

Se observan papilas lobuladas por vestibular o/y lingual tanto en maxilar superior como inferior (38). Figura 5.



Fig. 5: Paciente medicada con Nifedipina (hipertenso)

El agrandamiento gingival inducido por Nifedipina, Fenitoína o CsA es el resultado del producto de descomposición metabólico y alteración del metabolismo del calcio más que por el efecto directo de los fármacos(20, 38).

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR NIFEDIPINA

Histopatológicamente se observa un epitelio hiperplasiado con elongación papilar (12), con un respaldo conjuntivo que puede presentar infiltrado inflamatorio (37), este conjuntivo presenta aumento de mucopolisacáridos (3, 38) y colágeno (12). Figura 6.

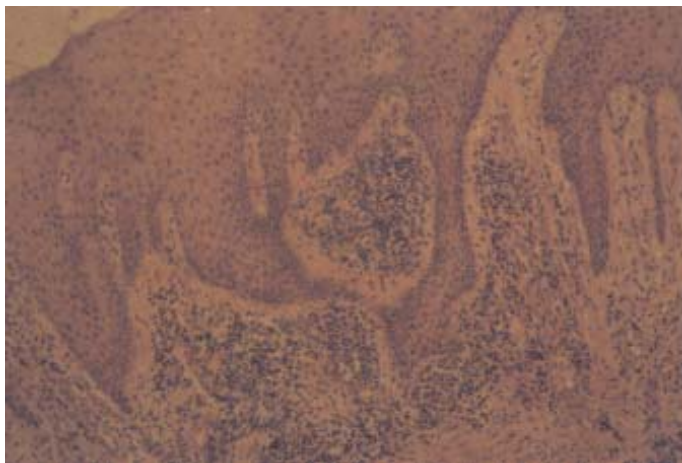


Fig. 6: Hiperplasia Gingival por Nifedipina. Tinción Hematoxilina Eosina. Objetivo 100x. Nótese la presencia de tejido conjuntivo denso con infiltrado.

MANEJO DEL PACIENTE MEDICADO

Los pacientes medicados con fármacos que inducen como efecto adverso agrandamiento gingival, deben recibir un plan de tratamiento odontológico preventivo.

De esta forma evitamos procesos inflamatorios gingivales que agraven el cuadro hiperplásico medicamentoso.

Esto se logra con motivación, instrucción de higiene, control mecánico de la placa microbiana (con posible coadyuvancia química), profilaxis, detartraje, controles periódicos regulares (45).

En caso de no regresar el agrandamiento una vez suspendida la droga o en caso de no poder suspenderla por orden médica se realiza gingivoplastia tradicional (11), electrocirugía (12) o uso de láser de dióxido de carbono (16).

Aquellos agrandamientos por CsA revierten si se sustituye el inmunosupresor por Tacrolimus (39) o con tratamiento medicamentoso con Azitromicina (40, 41, 42) recordando que este afecta el metabolismo de la CsA por lo cual los autores recomiendan interconsulta con el médico tratante.

Los pacientes medicados con Fenitoína pueden cambiar su medicación por carbamacepina si su médico tratante así lo autoriza obteniendo mejoras a nivel gingival, se ha visto que el ácido fólico evita recurrencia de los agrandamientos por Fenitoína (29).

Es de suma importancia realizar un «saneamiento odontológico» al paciente previo trasplante de órganos (3).

La medicación conjunta de CsA con Nifedipina o Fenitoína agrava el cuadro de agrandamiento gingival (23, 43, 44).

CONCLUSIONES

Como se ha visto existen fármacos capaces de inducir como efecto adverso agrandamiento gingival.

El mecanismo de acción por el cual se desencadena no se ha dilucidado totalmente, los investigadores enfocan sus estudios hacia los factores de crecimiento y subpoblaciones celulares sensibles a la droga.

Clínicamente presentan características comunes como ser color rosa, firmes, lobulosos, poco sangrantes aunque el agrandamiento gingival por nifedipina tiene un aspecto más edematoso.

Histológica y bioquímicamente cada día se descubren nuevos componentes de estos tejidos involucrados en esta respuesta orgánica a estos fármacos que abren puertas y nuevas hipótesis de etiopatogenia.

La placa microbiana es un factor coadyuvante en el agrandamiento gingival medicamentoso, agrava el cuadro y lo transforma clínicamente en un agrandamiento sangrante, edematoso con pérdida de lobulaciones perdiéndose las características clínicas propias de los agrandamientos medicamentosos.

El control periódico de estos pacientes, la interconsulta

con el médico y el control de placa microbiana son puntos de carácter imperativo. patología cardiovascular y pacientes epilépticos son pacientes de riesgo en desarrollar agrandamiento gingival medicamentosa.

Pacientes a trasplantar o trasplantados, pacientes con

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Carranza, E *Periodontología Clínica*, 70 ed, México, Interamericana. 1993. Cap.10, pp 135-159.
- 2.-Nisitikawa, F; Nagata, T; Morisaki, I; et al. Pathogenesis of drug- Induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. *J. Periodontology*, 1996, 67:463-471.
- 3.-Rateitschak, E. *Atlas de Periodoncia*.20 ed, España, Salvat, 1993, pp: 57-60.
- 4.-Thomason, J; Seymour, R; Ellis,J; et al. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplantation. *J. Periodontology*, 1995, 66: 742-746.
- 5.- Armitage, G. Development of a Classification system form Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*, dec, 1999, 4 (1) pp: 1-6.
- 6.-Mariotti, A. Dental Plaque-Induced Gingival Diseases. *Annals of Periodontology*, dec, 1999, 4 (1)1 PP 7-17.
- 7.- Inglés Castelló, E. *Periodoncia*, vol 8 (1): 19-32.
- 9.- González, M; Mesa, E Hiperplasia Gingival inducido por Ciclosporina. *Revista Europea de Odontostomatología*, 1991, 3 (3):265-270.
- 10.-Salvador, N; May, C; Russell, D; et al. Cyclosporin-A upregulates platelet-Derived Growth factor B Chain in hiperplastic human gingival. *J. Periodontology*, 1996, 67:271-278.
- 11.-Seymour, R; Jacobs, D. Cyclosporin and the gingival tissues. *J. Clinical Periodontology*, 1992, 19:1-11.
- 12.- Genco, R. *Periodoncia*, México, Ed. Interamericana, 1993, Cap. 21 pp 283-290.
- 13.- Ovalle, F; Mesa, F; Gómez, M; et al. Inmunohistochemical study of 30 cases of cyclosporine- A induced gingival overgrowth. *J. Periodontology*, 1994, 65:724-730.
- 14.- Fu, E; Chang, H; et al. Dose-Dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats. *J. Periodontology*, 1995, 66:594-598.
- 15.-Malin, B, Zongquan, A; Suen, B; et al. Bioavailability of cyclosporine in rats after intragastric administration:A comparative study of the L2-Phase and two other lipid based vehicles. *Trasplant Immunology*, 1996, 4:313-317.
- 16.- Ovalle, F; Mesa, F; Aneiros, J; et al. Gingival overgrowth induced by niphedipine and cyclosporine-A. *J. Periodontology*, 1997, 22, 591-597.
- 17.- Plemons, J; Dill, R; Rees, T; et al. PDGF-B producing cells and genes expression in normal gingival and cyclosporine A induced gingival overgrowth. *J. Periodontology*, 1996, 67:264-270.
- 18.- Fisher, R; Edwardsoons; Klinge, B; et al. The effect of cyclosporine- A on the oral microflora at

- gingival sulcus of the ferret. *J. Clinical Periodontology*, 1996, 23:853-860.
- 19.- Di Piramo, S. *Anatomía Patológica General y Bucomaxilar*, 30 ed, Montevideo, Librería Med. 1993, Cap. 12, pp 111-126.
 - 20.- Cramer, A; Hanotmann, S; Schulte, W. Sarcoma de Kaposi e hiperplasias gingivales tras trasplante renal y terapia mediante Ciclosporina A. *Quintessence* 1997, 10 (4):234-243.
 - 21.-Montebugdoli, Y; Bernardi, F; Magelli, C. Cyclosporin-A induced gingival overgrowth in heart trasplant patients. *J. Periodontology*, 1996, 23:868- 872.
 - 22.- Thomason, J; Kelly, P; Seymour, R. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J. Clinical Periodontology*, 1996, 23:367-371.
 - 23.-Thomason, J; Seymour, R; Ellis, J; et al. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac trasplantation. *J.Periodontology*, 1995, 66:742-746.
 - 24.- Cebeci, Y; Kantarce, A; Firatli, E. The effect of verapamil on the prevalence and severity of cyclosporine induced gingival overgrowth in renal allograft. *J. Periodontology*, 1996, 67:1201-1205.
 - 25.-Seymour, R; Thomason, J; Ellis, J. The Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J. Clinical Periodontology*, 1996, 23:165-175.
 - 26.-Darbar, U; Hopper, C; Speight, P, et al. Combined treatment approach overgrowth due to drug therapy. *J. Clinical Periodontology*, 1996, 23:941-944.
 - 27.- Vescovi, P; Savi, A; Oppici, A; et al. Hipertrofia gingivale de ciclosporina. *Minerva Stomatológica*, 1996, 45:523-532.
 - 28.-Mariani, G; Calastrini, C; Carinci, E; et al. Ultrastructural and histochemical features of the ground substance in cyclosporin A induced gingival overgrowth. *J. Periodontology*, 1996, 67:21-27.
 - 29.-Costa, O; Rimoli, E; Michelin, P. *Rev. de la Fundación Juan José Carraro*, 1999, set,4 (9).
 - 30.-Akalin, A; Bozkurt, Y; Sengün, D; et al. Hidroxiprolina and total protein levels in gingival from patients treated with phenytoin and Cyclosporin A .*J. Nihon Univ. Sch.Dent*, 1996, 38 (1) :21-30.
 - 31.- Barrios, G. *Odontología, su fundamento biológico*, tomo 3, Bogotá, ed. Gross-latros, 1993, cap 13, pp 717-718.
 - 32.- Popell, T; Kelling, S; Collins, J; et al. Effect of folic acid on recurrence of phenytoin induced gingival overgrowth following gingivectomy. *J. Clinical Periodontology*, 1991, 18:134- 139.
 - 33.-Lindhe, J. *Periodontología Clínica*, 20 ed, Madrid, ed Panamericana, 1992, cap. 10, pp 257-269.
 - 34.- Ball, D; Laughlin, Mc; Seymour, R. Plasma and saliva concentrations of Phenytoins and 5 (4 Hidroxyphenyl)-5 Phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients. *J. Periodontology*, 1996, 66:597-602.
 - 35.-Hancock, R; Swan, R. Nifedipine induced gingival overgrowth. *J. Cinical Periodontology*, 1992, 19:12-14.
 - 36.- Cord, Mc; Sloan, P; Usen, D. Phenytoin hiperplasia occurring under complete dentures:A Clinical Report. *J. Prosthetic Dentristry*, 1992, 68 (4):569-571.
 - 37.- González,M; Mesa, E Hiperplasia gingival inducido por nifedipina. *Rev. Europea Estomat*, 1992, 3 (2):127-130.
 - 38.- Deen-Duggins, L; Fry; H; Clay, J. Hiperplasia gingival asociada a nifedipina:Revisión de la bibliografía y

presentación de 4 casos. Quintessence, 1997, 10(2):102-109.

- 39.- James, J; Booner, S; Maxwell, A. Reduction in Gingival Overgrowth associated with conversion from Cyclosporin A to Tacrolimus. J. Clin. Periodontol, feb 2000, 27(2):144-148.
- 40.- Nasch, M; Zaltzman, Z. Efficacy of Azithromycin in the treatment of cyclosporine induced gingival hiperplasia in renal tranplant recipients. Transplantation, jun 1998, 65 (12):161-165.
- 41.-Wahlstrom, E; Zamora, J; Teichman, S. Improvement in Cyclosporine accociated Gingival Hiperplasia with Azithromycin therapy. The New England Journal of Medicine, 1995, 332:753-754.
- 42.-Puig, J; Lloverac, J; Bocch, J. Treatment of Gingival Hiperplasia secondary to Cyclosporine by the new macrolide Azithromycin Transplantation, aug 1997, 29 (5):2379-2380.
- 43.- James, J; Marley, J.The calcium channel blocker used with Cyclosporine has an effect on Gingival Overgrowth. J. Clin. Periodontology, feb 2000, 27(2):109-115.
- 44.- Morisaki, I; Fukui,N; Fujimori, Y. Effects of combined oral treatments with Cyclosporine A and Nifedipine or Diltiazem on drug-induced gingival overgrowth in rats. J. Periodontology, mar 2000, 71(3):438- 443.
- 45.- Lindhe, J. Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 1998, 3er ed, chapter 10.