

HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS E INMUNO-SUPRESORES.

GLORIA NANCY ARANGO H.¹

RESUMEN: ARANGO H. GLORIA NANCY. Hiperplasia gingival inducida por medicamentos antihipertensivos e inmuno-supresores. Rev Fac Odont Univ Ant, 10(2): 28-34, 1999.

El agrandamiento o hiperplasia es uno de los hallazgos más frecuentes en las patologías gingivales, debido principalmente a la exposición crónica de los tejidos a los factores irritantes de la placa bacteriana, y se asocia comúnmente a la ingesta de medicamentos como los antihipertensivos, inmuno-supresores y anticonvulsivantes.

En este artículo se revisará principalmente la hiperplasia inducida por el consumo de antihipertensivos e inmuno-supresores, pues actualmente son drogas muy usadas, por las altas tasas de hipertensión encontradas en la población, el auge de los trasplantes de órganos y el tratamiento de múltiples enfermedades relacionadas con problemas inmunológicos. Los medicamentos más usados en esas patologías son la Ciclosporina A (CsA) y la Nifedipina (NIF).

Palabras claves: Hiperplasia gingival, Agrandamiento gingival, Ciclosporina y Nifedipina.

ABSTRACT: ARANGO H. GLORIA NANCY. Gingival hiperplasia induced by antihipertensives and immunosupresors drugs. Rev Fac Odont Univ Ant, 10(2): 28-34, 1999.

Gingival enlargement or gingival hiperplasia is one among several common signs in gingival pathologies. It frequently results from cronic exposition of the tissues to the irritants factors from dental plaque and its association to the therapy with antihipertensives, immunosupresor and anticonvulsive drugs.

This paper reviews the hiperplasia induced for antihipertensive and immunosupresor drugs using by a high number of patients with hipertension and for therapy of diseases related with immunologic problems. Drugs more used in that treatments are: Cyclosporine A (CsA) and Nifedepine (NIF).

Key Words: Gingival hiperplasia etiology, gingival overgrowth, Cyclosporine and Nifedipine.

INTRODUCCIÓN

El agrandamiento o hiperplasia gingival es uno de los muchos signos comunes de las patologías gingivales. Es con frecuencia el resultado de cambios inflamatorios inducidos por la prolongada exposición a los factores irritantes de la placa bacteriana y los cálculos dentales.

Hiperplasia es el aumento en la cantidad de células de tejido colágeno, lo que se observa histológicamente; y el agrandamiento se refiere al aumento del tamaño de los tejidos, que se aprecia clínicamente.

El agrandamiento gingival también puede deberse a los efectos adversos en la administración de ciertos fármacos como la Ciclosporina A (CsA), la Nifedipina (NIF) y la Fenitoina (1, 2).

La Nifedipina es un bloqueador de los canales de calcio, usada para tratar la angina de pecho estable e inestable y la hipertensión, se usa sola o combinada con otras drogas (3).

La Ciclosporina (CsA) es un potente inmuno-supresor ampliamente utilizado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados y en otras patologías con alto componente auto-inmune (4).

CICLOSPORINA (CsA)

La Ciclosporina A (CsA) es un péptido cíclico, está compuesto de 11 aminoácidos, el cual se ha demostrado que suprime la inmunidad celular por interferir con la producción de interleukina 2 (IL2) (5, 6, 7).

También tiene acción supresora sobre la subpoblación de las células T (12,13). Es la droga más ampliamente prescrita en la actualidad para controlar el rechazo de trasplante de órganos y las enfermedades autoinmunes, con o sin bajas dosis de corticosteroides sistémicos.

Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento con CsA puede tener efectos adversos como: Nefrototoxicidad, hepatotoxicidad, tremor y crecimiento gingival (8,9,10).

Se ha podido comprobar que algunas drogas como la Ciclosporina A (CsA), la Nifedipina (NIF) y la Fenitoina inducen crecimiento gingival en humanos y animales. Se realizaron evaluaciones de los pacientes tratados con CsA y se encontró que había alteraciones en el crecimiento de la encía. Existe controversia sobre la incidencia de los niveles de

¹ Odontóloga Especialista en Periodoncia

Profesora y Coordinadora de Periodoncia, Posgrado Odontología Integral del Adulto, Facultad de Odontología, U. de A.

CsA y la severidad del crecimiento gingival. Algunos estudios reportan que no hay correlación directa entre la dosis oral, el nivel sanguíneo de CsA y la severidad del crecimiento gingival, en pacientes con trasplante de hígado o riñón (9).

Sin embargo, se ha encontrado correlación positiva entre el crecimiento gingival y los índices de placa y gingivitis, pero no entre el crecimiento gingival y los niveles de CsA en suero. Otro estudio encontró que al analizar 30 pacientes de trasplante renal tratados con CsA, los que tenían mayores niveles de CsA en la saliva tenían mayor crecimiento gingival que los de un menor nivel del fármaco. También se ha encontrado correlación positiva entre los niveles de CsA en el plasma y la dosis total de CsA administrada durante los primeros 6 meses del trasplante y el crecimiento gingival en humanos. En pacientes de esclerosis múltiple se ha reportado crecimiento gingival cuando se presentan niveles mayores de 400 Ng/ml de CsA en sangre (10,11).

Los primeros reportes de crecimiento gingival inducido por droga, discutieron el significado de la placa bacteriana en relación con este crecimiento (14, 15, 16, 17). Desde entonces se ha investigado mucho la ocurrencia del crecimiento gingival y sus relaciones con diferentes factores como concentración de la droga en suero, sangre, saliva y la presencia de placa bacteriana, inflamación, etc., tanto in vivo (humanos-animales) como "in vitro". (18, 21).

La respuesta celular también se ha examinado cuidadosamente y aunque todavía no se conoce con exactitud el mecanismo histopatológico del crecimiento gingival, se estima que la placa bacteriana y la dosis de CsA influyen en esta patología (16, 19, 20).

Existen muchos estudios epidemiológicos y experimentales conducentes a dilucidar la patogénesis del crecimiento gingival causado por la ingestión de medicamentos, pero no es claro todavía por qué el crecimiento aparece solamente cuando los niveles en el suero sobrepasan el umbral crítico de concentración que es de 400 Ng/ml, o sea dependiendo de la dosis. A pesar de esta aproximación hay hallazgos contradictorios en diferentes investigaciones en cuanto a la dosis y la concentración en plasma y suero (10, 11).

Estos hallazgos conflictivos permiten asumir que el crecimiento gingival inducido por CsA, no es causado por un solo factor sino por una compleja condición que involucra factores celulares, hereditarios y medioambientales, los cuales hacen que el entendimiento de esta patogénesis sea muy complejo.

La prevalencia del crecimiento gingival inducido por CsA, en humanos se ha reportado en un promedio de 25%, con un rango de 2% a 100% en pacientes tratados con droga (11).

La Ciclosporina A, la placa bacteriana y la patogénesis del crecimiento gingival:

En presencia de placa bacteriana se ha visto aumento de la inflamación y la severidad del crecimiento gingival, pero el mecanismo por el cual se produce no es claro aún (22, 29). Se han reportado cambios en el comportamiento del fibroblasto en respuesta a la CsA, en las muestras de tejido estudiadas. La CsA puede disminuir la actividad de la colagenasa en cultivos de fibroblastos y células inmunes, además estimula la proliferación de tejido conectivo en presencia de lipopolisacárido bacteriano. A pesar de la evidencia clínica del papel de la placa bacteriana en el crecimiento gingival, se debe investigar más sobre su mecanismo de acción (23, 24, 29).

En los estudios realizados se reportan frecuentemente alteraciones epiteliales como acantosis, paraqueratosis, proliferación pseudoepiteliomatosa, edema y elongación de las papilas epiteliales (16, 17).

Sin embargo, la CsA se ha usado para tratar psoriasis severa, la cual se caracteriza por la hiperproliferación epidermal, debido a los efectos inhibitorios sobre la proliferación de queratinocitos humanos "in vitro" (25).

La reducción de eventos inflamatorios durante el tratamiento con CsA puede disminuir el crecimiento epidermal, por lo tanto la alteración hiperplásica del tejido gingival se puede deber más a la inflamación presente que a la droga solamente (25, 29).

Se cree que la CsA es un modulador de la actividad fibroblástica y puede aumentar la expresión del factor de crecimiento beta transformador (TGF- β)mRNA, en células T humanas normales. El TGF- β es un potente regulador en la formación de matriz extracelular. El TGF- β aumenta la síntesis de células del ligamento periodontal y el colágeno de fibroblastos gingivales y aumenta la secreción de inhibidor de la colagenasa y la síntesis de colágeno regulado por el TGF- β (26). Algunos autores sugieren que la CsA inhibe la pérdida ósea, también le han encontrado un efecto directo sobre el hueso in vitro, y otros sugieren que estimula la actividad osteoclástica (27, 29).

Se ha encontrado aumentada la regulación de Interleukina 6 (IL-6) mRNA en encía estimulada por la CsA. Los monocitos gingivales producen IL-6 biológicamente activa, la cual puede estimular las demás células B. Esto puede explicar en parte los hallazgos histopatológicos de proporciones aumentadas de células B y células plasmáticas en biopsias de aumento gingival inducido por CsA. Sin embargo, la mayor regulación de IL-6 puede ser causada por la inflamación gingival y por la poca regulación de CsA y otras citoquinas.

Hay un estudio sobre la regulación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) por la fenitoina que estimula los macrófagos y los monocitos, sugiriendo que el crecimiento gingival inducido por droga está influenciado por el incremento de los niveles de PDGF. No obstante, la encía normal y la encía aumentada de tamaño inducida por la CsA contienen un número similar de PDGF en la producción de células (28).

La CsA induce una lesión inflamatoria temprana en la íntima subendotelial, espacio caracterizado por el infiltrado de células T, referida como una endotelialitis. A esto se suma el influjo de células del músculo liso, la acumulación de proteínas de la matriz extracelular, el colágeno tipo I y la fibronectina para producir una arterioesclerosis acelerada. Aunque se desconoce el mecanismo patológico de la CsA como estimulante de endotelialitis, la observación del predominio de linfocitos T, en el infiltrado subendotelial, sugiere que migran a través de la capa endotelial y proliferan en la lesión. También se sugiere una estimulación anormal de células T por las proteínas de la matriz extracelular (29).

Para resumir, la placa bacteriana y la CsA se han considerado como factores etiológicos del aumento gingival, aunque el crecimiento se ve más en los pacientes que presentan mayor concentración del medicamento en la sangre, se ha visto que a más cantidad de placa, mayor es el crecimiento gingival (20, 29).

NIFEDIPINA (NIF)

La Nifedipina (NIF) es un bloqueador de los canales del calcio en el sistema cardiovascular, se usa clínicamente en el manejo de la hipertensión, angina vasoplástica y ciertas arritmias cardíacas, el antagonista del calcio bloquea sus canales en la membrana celular. La Nifedipina con su potencial de acción de vasodilatación de larga duración y el incremento en el suministro de oxígeno, se utiliza mucho en pacientes hipertensos. La prevalencia del crecimiento gingival en pacientes medicados con NIF se reporta entre un 15% y un 83%.

También se ha visto este crecimiento en pacientes que toman otros bloqueadores del calcio, como: Verapamilo, Nicardipine, y el Diltiazem, pero con menor incidencia que la NIF. Hay varios efectos colaterales de la NIF, pero el crecimiento gingival es el más importante para el odontólogo. Los bloqueadores de calcio influyen en el crecimiento gingival, modificando las relaciones que existen entre la placa bacteriana y los tejidos periodontales.

Aunque el concepto sobre la relación que hay entre el agente bloqueador del calcio y el crecimiento gingival es ampliamente aceptado, la patogénesis

de cómo la droga induce el crecimiento gingival no es clara todavía. Por lo tanto hay mucha controversia sobre el efecto de los diferentes factores como: dosis, combinación con otras drogas, duración de su uso, concentración en plasma y saliva, calidad de higiene oral y estado periodontal (30, 32,33). Desde los primeros reportes de la influencia de la NIF en el crecimiento gingival por Lederman y otros (31), se han publicado muchos artículos confirmando esta relación, sin embargo, se requieren estudios con mayor número de pacientes, para entender mejor los factores etiológicos que se involucran en la patogénesis del crecimiento gingival inducido por drogas como factores contribuyentes.

Las teorías propuestas de la producción de hiperplasia por NIF son (30):

- La influencia de estas sustancias en los fibroblastos gingivales, causando aumento en la proliferación celular y en la síntesis de la matriz de DNA. También se ha visto incremento de las proteínas y la síntesis de colágeno y aumento de la matriz extracelular, en cultivos de tejido gingival con hiperplasia.
- La concentración de NIF en el fluido crevicular gingival de 14 a 90 veces mayor que en el plasma, predispone al crecimiento gingival, ejerciendo un influjo que altera el mecanismo del metabolismo del tejido conectivo de la encía.
- Deficiencia en la fagocitosis del colágeno por los fibroblastos, lo cual no permite el remodelado fisiológico del tejido conectivo.
- La interferencia con la actividad de la colagenasa puede agravar el imbalance de la degradación del colágeno.
- El metabolismo androgénico también se ha propuesto como un factor asociado con crecimiento gingival por drogas. Se ha visto mayor crecimiento gingival en animales machos que en hembras, y puede deberse al efecto que tiene la NIF sobre la acumulación del calcio y la estimulación del metabolismo de la testosterona el cual puede afectar subsecuentemente la biosíntesis de los fibroblastos. Se ha encontrado que el macho con menor cantidad de NIF en sangre que las hembras, tiene crecimiento gingival. Este mecanismo se ha propuesto para la hiperplasia producida por NIF, Ciclosporina A y Fenitoina.
- Algunos reportes muestran que la adecuada higiene oral y la instrumentación mecánica: detartraje y alisado radicular no mejoran la condición clínica del crecimiento gingival con el uso de NIF.
- Histológicamente se ha visto que la morfología gingival en estos casos se da por un aumento

de las células de tejido conectivo, tanto óseo como gingival, o sea que se ve clínicamente un crecimiento del hueso y la encía.

- Un tejido fibrovascular parece emerger del ligamento periodontal, por ésto se puede concluir que es todo el periodonto y no solamente la encía, el tejido blanco para la inducción del crecimiento asociado a la ingesta de medicamentos (37).
- Se ha reportado que combinando el uso de CsA y NIF se induce crecimiento gingival más severo que con la CsA solamente. Por lo tanto es muy importante monitorear los niveles de las drogas para minimizar los efectos adversos como el crecimiento gingival (10).
- Algunos estudios han mostrado la posible presencia de dos subpoblaciones de fibroblastos gingivales diferentes: los que responden y los que no responden a la inducción del crecimiento gingival por drogas. También se ha visto una producción aumentada de colágeno o glicosaminoglicanos en el tejido gingival resultando en aumento gingival (11).
- King y otros, creen que la sensibilidad individual y la habilidad para metabolizar la Nifedipina y sus metabolitos son los eventos que juegan el papel principal en el crecimiento gingival inducido por drogas, con cierta independencia de la presencia de factores locales (34, 35).

En el estudio de un grupo de pacientes que usaban NIF, se pudo observar lo siguiente (35):

El 29% de la población tuvo crecimiento gingival en varios grados.

En pacientes jóvenes con alta producción de fibroblastos y colágeno, también se vio crecimiento gingival, pero esto hay que estudiarlo mejor para conocer los mecanismos que se presentan.

En pacientes que usaron la droga por más de 4 años, se vio mayor prevalencia en el crecimiento gingival; hay estudios que muestran que el tiempo de uso de la droga no influye, sino que la inflamación local presente hace mayores los cambios hiperplásicos.

Cuando se usa la NIF por períodos largos es posible que la concentración en saliva, placa bacteriana, encía y fluido crevicular, pueda resultar en una mayor prevalencia de crecimiento gingival.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DEL CRECIMIENTO GINGIVAL

El aspecto clínico del crecimiento gingival común en los pacientes que toman CsA, NIF y Fenitoina,

se ve con mayor frecuencia en bucal que en lingual, y en el maxilar superior más que en la mandíbula. La forma de la encía es lobular, tiene un aspecto como de fresa y no sangra cuando no hay inflamación sobreagregada. Si está inflamada por placa bacteriana, se ve edematosa, eritematosa, los lóbulos separados por surcos y sangra al estímulo mecánico o espontáneamente (2, 36).

La terapia ideal para todas las formas de crecimiento gingival inducido por drogas, es suspender el medicamento causante o sustituirlo por otro. El control de placa bacteriana y un riguroso mantenimiento profesional, a menudo mejoran mucho los aspectos clínicos del tejido gingival (31, 36).

Cuando no se pueda suspender o sustituir el fármaco, el tratamiento de elección es la cirugía resectiva. Tradicionalmente, se ha usado la gingivectomía en la mayoría de los casos, la cual presenta el problema de una extensa zona cruenta, que cicatrizará por segunda intención, tarda mayor tiempo para sanar la herida y el posoperatorio es doloroso y con tendencia a sangrar. Se ha reportado mayor incidencia de la recidiva del crecimiento gingival a los pocos meses de la cirugía en los casos tratados con gingivectomía (36).

La terapia resectiva por medio de colgajos periodontales, tiene la ventaja de que cicatriza por primera intención y los resultados pueden mantenerse por períodos de tiempo más largos. Estéticamente los resultados son mejores con gingivectomía que con colgajos, por la facilidad de remover y dar forma al tejido, con la técnica de bisel externo. El diseño y la precisión de los colgajos es más difícil por los tejidos tan aumentados de tamaño y su morfología irregular (36).

Los estudios histológicos han demostrado que hay mayor actividad celular en el tejido expuesto al medio oral que deja la gingivectomía, y que los medicamentos que inducen el crecimiento, tienen un efecto inmediato en esa extensa área cruenta, mayor que en el área pequeña y confinada de la herida que deja un colgajo. Por esto se puede explicar la recidiva más rápida en los casos tratados con gingivectomía (36, 37).

CONCLUSIONES

1. La terapia con CsA, no altera los niveles de IL-6 y otras interleukinas en el fluido del surco gingival, pero la inflamación sí aumenta estos niveles. La alteración de éstas en pacientes tratados con CsA pueden ser responsables del crecimiento gingival, junto con otros factores y mecanismos aún desconocidos.
2. Se deben hacer más estudios para llegar a descubrir los factores como: la reducción del

recambio de factores de crecimiento, el aumento de los receptores y la disminución de la destrucción de colágeno o el incremento de su producción y el cambio en los niveles de colagenasa en el fluido crevicular y el tejido gingival. Esos estudios contribuirán al entendimiento de la patogénesis del crecimiento gingival inducido por CsA.

3. A pesar de las hipótesis, la patogénesis de la inducción del crecimiento gingival por medicamentos, no es muy clara aún, pero es evidente que la Nifedipina lleva al crecimiento gingival. Los factores: edad, dosis, tiempo de uso, género e inflamación, pueden influir en el desarrollo del crecimiento gingival.
4. Se ha sugerido que la presencia de inflamación gingival y placa dental, no es esencial para iniciar la hiperplasia, pero juega un papel importante en la severidad del crecimiento, o sea que el crecimiento gingival debido a la administración de NIF, puede existir en presencia o ausencia de placa bacteriana, aunque este factor tiene el potencial de agravar el efecto de la droga en la encía (34, 35).

RECOMENDACIONES

1. En la actualidad, tenemos en nuestra práctica odontológica, un mayor número de pacientes que está en terapia con antihipertensivos e inmunosupresores, debido a un número cada vez mayor de pacientes con hipertensión arterial, problemas cardíacos y con trasplante de órganos.
2. Es por lo tanto muy importante al realizar la anamnesis del paciente para elaborar una historia médica-odontológica lo más completa posible, identificar estos pacientes-riesgo, para implementar un protocolo de atención adecuado que consiste en mantener una estricta higiene oral, concientizando al paciente de la posibilidad que tiene de presentar crecimiento gingival. Realizar una correcta fase higiénica: control de placa, detartraje y alisado radicular, y adecuar todas las restauraciones para que el paciente logre el objetivo de una buena higiene oral.
3. Debe también establecerse la interconsulta con el médico tratante para evaluar la posibilidad de usar otro medicamento que no esté asociado con la inducción del crecimiento gingival.
4. Si el paciente necesita alguna cirugía periodontal, preferiblemente se debe hacer cirugía con colgajo, para no dejar áreas de tejido cruentas que cicatrizarán por segunda intención, pues se puede estimular allí el

crecimiento gingival, si aún no lo tiene el paciente. Igualmente, si ya tiene crecimiento gingival, se deben hacer cirugías de reducción gingival por colgajo.

5. La terapia de mantenimiento o seguimiento periódico del paciente es de suma importancia para mantener bajo control la higiene oral, y evaluar permanentemente cualquier cambio de tamaño de los tejidos periodontales, para poder instaurar el tratamiento más adecuado.

CORRESPONDENCIA

Gloria Nancy Arango H.
Calle 64 52-59
Facultad de Odontología
Universidad de Antioquia
Medellín-Colombia
Teléfono: 2664796

BIBLIOGRAFIA

1. Buttler RT et al. Drug Induced Gingival Hiperplasia: Phenytoin, Cyclosporin and Nifedipine. *J Am Dent Assoc*, 1987, 114: 56-60.
2. Camargo PM. et al. Cyclosporin-and Nifedipine-Induced Gingival enlargement: An overview. *J West Soc Perio*, 1989, 37: 57-64.
3. Mueller HS et al. Nifedipine in the Treatment of Cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*, 1981, 1: 78-90.
4. Borel JF, et al. The history of Cyclosporina and its Significance. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982, 5-17.
5. Daley, TD, Wysocki GP. Cyclosporine Therapy. Its Significance to the Periodontist Therapy. *J Periodontol*, 1984, 55: 708-712.
6. Hassell TM, Hefti AF. Drug Induced Gingival Overgrowth: Old Problem, new Problem. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1991, 2: 103-137.
7. Buttler RT, Kalkwarf KL, Kaldani WB. Drug Induced Gingival Hiperplasia: Phenytoin, Clciclosporine, and Nifedipine. *J Am Dent Assoc*, 1987, 114: 56-60.
8. Thomason JM, Seymour R.A., Rice N. The Prevalence and Severity of Ciclosporine and Nifedipine Induced Gingival Overgrowth. *J Clin Periodontol*, 1993, 20: 37-40.
9. King GN, FullinFaw R, Higgins TJ, Walker R.G., Francis DMA, Wiesenfeld D. Gingival Hiperplasia in Renal Allograft Recipients Receiving Ciclosporin-A and Calcium Antagonists. *J Cl Periodontol*, 1993, 20: 286-293.
10. Pernu HE, Pernu LMH, Huttunen KRH, Nieminen PA. Gingival Overgrowth among Renal Transplant Recipients Related to Immunosuppressive Medication and posible local background factors. *J Periodontol*, 1992, 63: 548-553.

11. Ichijiro Morisaki, Yoriko MA, Yasuko NMiyawaki, YukoMori. Positive Correlation Between Blood Cyclosporine A level and Severity of Gingival Overgrowth in rats. *J Periodontol*, 1997, 68: 7-11.
12. Kaifmann Y, et al. Mechanism of Cyclosporin A: Inhibition of Lymphokine Secretion Studied with antigen-stimulated T cell Hybridomas. *J Immunol*, 1984, 133: 3107-3111.
13. Foxwell BMJ et al. A Comparison of Cyclosporin Binding by Cyclosporin and Calmodulin. *Transplant Proc*, 1991, 23: 2175-2177.
14. Calne Ry et al. Cyclosporin A Initially as the Only Immunosuppressant 34 Recipients of Cadaveric Organs 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 1979, 2: 1033-1036.
15. Starzl TE et al. The Use of Cyclosporin A and Prednisone in Cadaver Kidney Transplantation. *Sur Gynecol Obstet*, 1980, 151: 17-26.
16. Rateischak Pluss EM et al. Initial Observation that Cyclosporin A Induced Gingival Enlargement in Man. *J Cl Period*, 1983, 10: 237-246.
17. Wiksocki G.P. et al. Fibrous Hiperplasia of the Gingiva: A side Effect of Cyclosporine A Terapy. *Oral Surgery*, 1983, 55: 274-278.
18. Daley TD et al. Clinical and Pharmacologic Correlation in Cyclosporine Induced Gingival Hiperplasia. *Oral Surg*, 1986, 62: 417-421.
19. McGaw et al. Cyclosporin Induced Gingival Overgrowth: Correlation with Dental Plaque Scores, Gingivitis Scores and Cyclosporin levels in Serum and Saliva. *Oral Surg*, 1987, 64: 293-297.
20. Seymour RA, et al. The Effect of a Plaque Control Program on the Incidence and Severity of Cyclosporin-Induced Gingival Changes. *J Cl Periodontol*, 1991, 18: 107-116.
21. Latimer KS et al. Effects of Cyclosporin A Administration in Cats. *Vet Immunol Immunopathol*, 1986, 11: 161-173.
22. Rovin S et al. The Colonization and Establishment of Invading Bacteria in Periodontium of Ligature Treated Immunosuppressed Rats. *J Periodontol*, 1985, 56: 273-280.
23. Dabbous M et al. Collagenolytic Activity in Gingival Hiperplasia. *J Dent Res*, 1986, (Spec. Issue) 331 (Abstr. 1460).
24. Touchstone A. et al, Phenotypic Charaterization of Fibroblasts Derived Form Cyclosporine induced Fibrotic Gingiva. *J Dent Res*, 1992, 71(Special issue): 156 (Abstract 401).
25. Furue M et al. The Effect of Cyclosporin A on Epidermal Cells II. Cyclosporin A inhibits proliferation of Normal and Transformed Keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 1988, 90: 796-800.
26. Khanna A et al. Regulation of New DNA Syntesis in Mammalian Cells by Cyclosporine. *Transplantation*, 1994, 57: 557-582.
27. Ries Wl et al. Interleukin-2 Stimulates Osteoclastic Activity: Increased Acid Production and Radioactive Calcium Release. *J Periodont Res*, 1989, 24: 242-246.
28. Williamson M et al. PDGF Cells in Normal Gingiva and Cyclosporin Induced Overgrowth. *J Den. Res*, 1994,73(Spec. Issue): 255 (Abstract 1225).
29. Earl Fu et al. The Effect of Plaque Retention on Cyclosporin-Induced Gingival Overgrowth in Rats. *J Periodont*, 1997, 69: 92-98.
30. Barclay S. et al. The Incidence and Severity of Nifedipine-Induced Gingival Overgrowth. *J Cl Periodont*, 1992, 19: 311-314.
31. Lederman D. et al. Gingival Hiperplasia Associated with Nifedipine Therapy. Report of a Case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1984, 57: 620-622.
32. Morisaki Y et al. Nifedipine-Induced Gingival Overgrowth in the Presence and Absence of Gingival Inflammation in Rats. *J Periodont Res*, 1993, 28: 396-403.
33. Ishida H. et al. Factors Influencing Nifedipine-induced Gingival Overgrowth in Rats. *J Periodontol*, 1995, 66: 345-350.
34. King GN et al. Gingival Hiperplasia in Renal Allograft Recipients Receiving Cyclosporin A and Calcio Antagonists. *J Cl Periodontol*, 1993 20: 286-293.
35. Tavassoli Sepideth et al. The Clinical Effects of Nifedipine on Periodontal Status. *J Periodontol*, 1998, 69: 108-112.
36. Andrea Pilloni et al. Surgical Treatment of Cyclosporine A, and Nifedipine-Induced Gingival Enlargement: Gingivectomy Versus Periodontal Flap. *J Periodontol*, 1998, 69: 791-797.
37. Fu Earl et al. Nifedipine Induced Gingival Overgrowth in rats: Brief Review and Experimental Study. *J Periodontol*, 1998, 69: 765-771.

FIGURA 1.

Crecimiento gingival por Ciclosporina



FIGURA 3.

*Crecimiento gingival por Nifedipina
(Aspecto vestibular)*

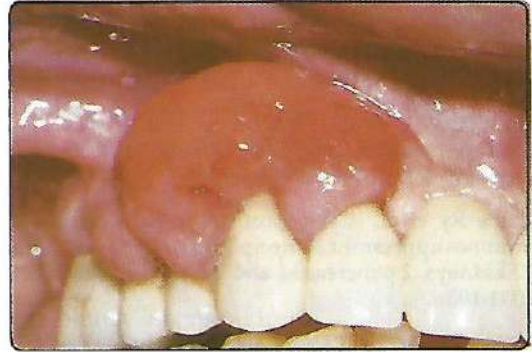


FIGURA 2.

*Respuesta del tejido gingival al período higiénico,
de crecimiento gingival por Ciclosporina*



FIGURA 4.

*Crecimiento gingival por Nifedipina
(Aspecto palatino)*



*Fotografías clínicas, cortesía del Doctor Fabio Becerra Santos,
Odontólogo Periodoncista.*