

Etiopatogenia de los agrandamientos gingivales producidos por fármacos

R. Torres *
G. Machuca **
A. Martínez-Sahuquillo **
E. Velasco **
J. V. Ríos **
P. Bullon ***

Torres R.; Machuca, G.; Martínez-Sahuquillo, A.; Velasco, E.; Ríos, J. V.; Bullon, P.: Etiopatogenia de los agrandamientos gingivales producidos por fármacos. *Avances en Periodoncia* 1994; 6: 175-190.

RESUMEN

Desde muy antiguo es conocido el hecho de que el consumo del antiepiléptico fenitoina (o difenilhidantoina) produce un agrandamiento gingival que ha preocupado mucho a los profesionales dentales desde principios de siglo, sin que se conociera su mecanismo etiopatogénico ni un tratamiento efectivo.

Al conjunto de fármacos que producen agrandamientos gingivales, se han adscrito en los últimos tiempos dos grupos de gran efectividad clínica, pero con gran número de efectos indeseables: los antagonistas del calcio y los inmunosupresores.

Entre los antagonistas del calcio se ha observado como pacientes con cardiopatía tratados con estos medicamentos (sobre todo nifedipina, aunque también diltiazem o verapamil) desarrollan un agrandamiento gingival, que aunque de menor grado habitualmente, tiene características similares al de la fenitoina.

Entre los inmunosupresores, la ciclosporina A, frecuentemente utilizada en trasplantados renales, hepáticos o cardíacos, también desarrolla este cuadro gingival, lo que lleva a un paciente muy delicado a empeorar su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE

Antagonistas del Calcio, Ciclosporina, Diltiazem, Hiperplasia gingival, agrandamiento gingival, Nifedipina, Fenitoina, Verapamil.

INTRODUCCION

Cada vez con mayor frecuencia acuden a las consultas dentales pacientes que están sometidos a medicación para el control de una o varias enfermedades crónicas. Algunos de estos medicamentos pueden producir efectos adversos en la cavidad oral, bien por exceso de dosifica-

ción o por reacciones atípicas, tales como reacciones alérgicas. Tales reacciones incluyen agrandamiento gingival, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso, reacciones liquenoides, alteraciones de las glándulas salivales, lengua y sensación gustativa, xerostomía o sialorrea, ulceraciones, hemorragias o hematomas, pigmentaciones orales y discinesia tardía (1).

* Colaborada voluntaria. Servicio de Periodoncia y Medicina Bucal. Facultad de Odontología de Sevilla.

** Profesor asociado. Servicio de Periodoncia y Medicina Bucal. Facultad de Odontología de Sevilla.

*** Catedrático. Servicio de Periodoncia y Medicina Bucal. Facultad de Odontología de Sevilla.

Los recursos farmacológicos con que cuenta la medicina aumentan continuamente en cantidad y calidad. Sin embargo, estas moléculas esconden, en ocasiones, sorpresas que han burlado los ensayos clínicos y sólo son detectados cuando su uso se extiende a la población general.

Cada vez es más frecuente, por tanto, observar algunos de los efectos adversos que la terapia sistémica puede producir en la cavidad oral. Las reacciones adversas medicamentosas pueden clasificarse en tipos A y B.

Las reacciones tipo A son predecibles, en base a los conocimientos de las propiedades farmacológicas de la molécula, y están en el extremo de la curva dosis-respuesta. Por ejemplo, podemos citar la xerostomía de los anticolinérgicos o la hemorragia producida por la aspirina. Estas reacciones son generalmente dosis-dependientes y, a pesar de su incidencia y morbilidad en la población son altas, su mortalidad es afortunadamente baja.

Las reacciones tipo B son impredecibles en base a los conocimientos sobre el fármaco y algunas tienen una base inmunológica, generalmente en reacciones tipo IV.

Los fármacos que más comúnmente producen este tipo de agrandamientos gingivales, objeto de nuestro estudio, son: la fenitoina (el primer estudiado; fármaco utilizado como anticonvulsivante), la ciclosporina A (fármaco utilizado como inmunosupresor) y, por último, los antagonistas del calcio (utilizados en el tratamiento de problemas cardíacos como el angor y la hipertensión).

A la vista de la trascendencia que tiene esta terapéutica sistémica sobre la homeostasis de la cavidad oral y sus implicaciones en problemas periodontales, su relación con la higiene oral y con el estado de salud oral, hemos realizado la presente revisión.

Se ha descrito también el desarrollo de agrandamiento gingival tras el uso de implantes oseointegrados, quizás por un mecanismo irritativo. La finalidad del estudio de Miyata consistía en determinar el método para cuidar y conservar esta condición funcional durante mucho tiempo. Se presentaban los resultados de una fijación de titanio osteointegrada en la dentadura de cuatro pacientes. Las reacciones de los tejidos blandos adyacentes fueron controladas al primer, tercer, sexto, duodécimo y 18 meses tras la aplicación protésica usando una valoración clínica de la observación microbiológica. Para que pudiera existir un pronóstico favorable era imprescindible una buena higiene dental. Se presentaban dos casos que desarrollaron complicaciones durante la fase de mantenimiento de los implantes osteointegrados. Una mujer de 72 años desarrolló un agrandamiento gingival, en la que se detectaron preoperatoriamente cultivos para anaerobios positivos, con *Capnocytophaga* y *Haemophilus actinomycetemcomitans*. Postoperatoriamente se mantenían las cepas de *H. actinomycetemcomitans*.

Finalmente se han de señalar ciertos procesos patológicos que son el motivo de estudio cuando se asocian a la presencia de agrandamiento gingival. Por ejemplo un caso de histoplasmosis que cursaba exclusivamente con agrandamiento gingival ulcerada. También se ha descrito como manifestación clínica de la leucemia, de un déficit de hormona de crecimiento capaz de dar lugar a una fibromatosis gingival hereditaria y de una hialinosis gingival sistémica.

El agrandamiento gingival junto con otras alteraciones de la mucosa oral son motivo de consulta tanto de odontología como dermatología, requiriendo una atención un poco especial.

AGRANDAMIENTO GINGIVAL DE ORIGEN MEDICAMENTOSO

El agrandamiento de los tejidos gingivales ha sido descrito como efecto secundario a la administración sistémica de difenilhidantoina, ciclosporina A y diversos fármacos antagonistas del calcio (nifedipina, verapamil y diltiazem, etc). La frecuencia de este efecto secundario es del 50% para la difenilhidantoina, del 30% para la ciclosporina A y del 15% para la nifedipina. Las características clínicas del agrandamiento producido por estos fármacos son parecidas. La profilaxis profesional frecuente con excelente control de placa son fundamentales para controlar, prevenir y retrasar la recurrencia de las lesiones. La eliminación quirúrgica puede realizarse mediante gingivectomía o colgajo periodontal resectivo con incisión interna biselada. (2)

Los fármacos más implicados en este proceso son los antiepilépticos, los antagonistas del calcio, la ciclosporina A y las hormonas sexuales.

Los agrandamientos gingivales o fibromatosis gingivales son una familia de tumores no neoplásicos caracterizados por un aumento anormal de los elementos del tejido conectivo del corion. Las fibromatosis son múltiples y difusas y sólo afectan a los tejidos gingivales. Basándose en sus factores etiológicos las fibromatosis pueden dividirse en: irritativas, químicas o farmacológicas, anatómicas y hereditarias. Clínicamente se caracterizan por múltiples masas gingivales, nodulares de consistencia firme, de color rosado y con una puntuación bien marcada.

1. Hidantoínas

La fenitoina es el fármaco más estudiado al efecto. Junto a las acciones de la fenitoina cabe mencionar entre otras: capacidad de bloquear en determinadas condiciones la entrada de calcio durante la fase de despolarización y su movilización intracelular; interferencia sobre sistemas dependientes de la calmodulina y de los nucleótidos cíclicos.

La fenitoina reduce en aproximadamente 20 micromilésimas la magnitud y la duración de los potenciales de acción dependientes del calcio en neuronas de cultivo (Mc LEAN y MacDONALD, 1.983).

Actualmente está bien establecida su relación con el crecimiento gingival, existiendo una revisión de Hassell. La incidencia es de un 50% (3), pero es mayor en adolescentes y en pacientes ingresados (4). No parece estar en relación con la edad, sexo, o raza, pero sí en relación con la higiene oral.

El crecimiento gingival aparece en los tres primeros meses del tratamiento (85) y es más rápido en el primer año. La encía puede tener un aspecto nodular y el color puede variar de verde a rojo intenso, según la inflamación. En casos severos la corona del diente puede quedar oculta. Se han descrito agrandamientos gingivales en casos de pacientes edéntulos.

En el epitelio aparece acantosis. El cambio principal en la lámina propia es la proliferación de fibroblastos y el incremento de la producción de colágeno. La fenitoina produce un incremento de la producción de colágeno por parte de los fibroblastos, pero estas fibras colagénicas son más cortas de lo normal y también aparece un aumento de la matriz no colagénica (6).

La diferente sensibilidad de unos pacientes a otros, así como los resultados contradictorios en los cultivos de fibroblastos en presencia de fenitoina, se pretenden explicar sugiriendo la hipótesis de que existen diferentes subpoblaciones de fibroblastos en los tejidos gingivales, unos fibroblastos de alta actividad y otros de baja actividad; la proporción entre ambos estaría regulada genéticamente. Hassell sugiere que los fibroblastos de alta actividad, en presencia de factores de la inflamación, serían sensibles a la fenitoina y, por tanto, incrementarían su producción de colágeno. Tras posibles mecanismos patogénicos estarían en relación con la disminución de inmunoglobulina A y ácido fólico que produce a la fenitoina.

El agrandamiento gingival es uno de los efectos secundarios más comúnmente conocidos de los tratamientos con hidantoinas. La fenitoina, administrada como anti-convulsivante, provoca agrandamiento gingival entre el 4% y el 5% de los pacientes según el grupo investigador. Se han realizado, diversos estudios epidemiológicos entre los que podemos señalar el de Peñarrocha y cols. (7). Se trataba de un estudio epidemiológico seccional-cruzado acerca del crecimiento gingival inducido por la difenilhidantoina en 60 pacientes epilépticos. La severidad de las lesiones gingivales se comparaba estadísticamente con otros hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos. Se observó un agrandamiento gingival evidente en el 50% de los pacientes y se detectaron correlaciones positivas entre la severidad de la hiperplasia y los residuos orales, la acumulación de cál-

culo, el índice de placa, la inflamación gingival y la profundidad probada. Sin embargo, no se observaba una correlación válida entre las lesiones y la edad del paciente, la respiración bucal, la dosis diaria de fármaco, los niveles de difenilhidantoina o la duración de la ingesta de los fármacos. No existía una correlación significativa entre la riqueza de las fibras conectivas, la intensidad del agrandamiento gingival y la severidad del crecimiento gingival.

Se desconoce el mecanismo por el cual las hidantoinas ejercen un efecto estimulante sobre los elementos fibrosos del tejido conectivo de las encías. No se trata de un proceso de tipo alérgico, siendo ineficaces los tratamientos antihistamínicos y corticosteroideos. No se ha comprobado una acción irritante secundaria a la aplicación tópica de las hidantoinas sobre los tejidos gingivales.

Se ha implicado la acción de ciertas hormonas en el desarrollo del agrandamiento gingival pues es especialmente intensa durante la pubertad y unos años después. Sin duda intervienen en la patogenia del trastorno factores locales como, las irritaciones locales manifiestas, la oclusión traumática, la mala oclusión, la higiene deficiente los depósitos de cálculos, la caries, etc. Una parte indispensable del tratamiento consiste en evitar estos factores locales. Sin embargo, se ha observado igualmente el fenómeno del agrandamiento gingival, en pacientes exentos de irritaciones locales.

El agrandamiento gingival inducida por las hidantoinas es reversible tras el abandono de la terapéutica. Dahlof y cols. estudiaron la regresión del agrandamiento gingival tras el abandono de la medicación en 10 niños. Tras sólo un mes de tratamiento se observó un incremento de los márgenes de las encías estadísticamente significativo tanto en las áreas incisivas maxilares como mandibulares. Los niños diagnosticados como respondedores mostraban una más rápida y significativa disminución (p inferior a 0,05) en la dimensión bucolingual entre 1 y 3 meses después del abandono de la medicación respecto a los no respondedores. En el grupo control de niños que utilizaban otras drogas antiepilépticas, no se observan diferencias significativas en el espesor de los márgenes de las gíngivas seis meses tras el abandono de la medicación.

Se ha estudiado el papel de las células de Langerhans en el desencadenamiento y en el desarrollo del agrandamiento gingival por hidantoinas. El número de células de Langerhans se incrementaba en el epitelio oral en acúmulos en la placa dental. Las drogas anticonvulsivantes como la fenitoina predisponen al agrandamiento gingival en determinados pacientes que toman este tipo de medicación para su epilepsia y además presentan una mala higiene bucal.

Kinane y cols. (8) estudiaron 7 pacientes con agrandamiento gingival inducido por fenitoina y los compararon

con 5 pacientes afectos de una gingivitis marginal crónica. Se determinaron, al inicio y tras la conclusión de una terapia periodontal higiénica (período de tratamiento que oscila entre los 3.0 y los 4.25 meses), los índices clínicos de placa y de gingivitis, tomándose biopsias de la parte anterior y baja de la encía. Las secciones congeladas se teñían con peroxidasa. Por técnica de inmunoperoxidasa usando un marcador monoclonal OKT6 se cuantificó el número de células de Langerhans en un área definida previamente. En el agrandamiento gingival inducida por fenitoína existía un marcado incremento del número de células de Langerhans cuando se comparaba con la gingivitis crónica. Ambos grupos mostraban una marcada reducción de los índices de placa y gingivales así como el número de células de Langerhans cuando el tratamiento higiénico fue completado. Sin embargo, los niveles de células de Langerhans en el agrandamiento gingival inducido por fármacos permanecían significativamente elevados respecto a la gingivitis crónica.

Perona y cols. (9) estudiaron el número de células de Langerhans por milímetro cuadrado de sección tisular que expresaban antígenos T6 y/o HLA-DR en 8 muestras de encías humanas. Consistían en encías normales, agrandamientos gingivales inducidos por anovulatorio o hidantoinas, encías traumatizadas e inflamatorias. Todas las muestras, excepto las procedentes de las encías sanas, mostraban patrones histopatológicos inflamatorios y/o hiperplásicos. En las muestras inmuno marcadas, las células de Langerhans aparecían en número variables y se distribuían randomizadamente entre los queratinocitos. Todas las muestras patológicas, excepto las de las encías inflamadas, mostraban queratinocitos HLA-DR+. Las pruebas estadísticas de Wilcoxon y de Mann-Whitney sugerían la existencia de tres subpoblaciones de células de Langerhans: T6+/DR+; T6-/DR+ y T6+/DR-. La subpoblación T6-/DR+ sugería la presencia de células de Langerhans incorporadas de nuevo de la lámina propia. La subpoblación T6+/DR- podría indicar la existencia de un sistema que evitara la sobreestimulación. Se concluía que la evaluación cuantitativa de la expresión T6 y HLA-DR es representativa de las condiciones gingivales y de la actividad de la enfermedad.

Respecto a la caracterización bioquímica de los fibroblastos gingivales en los pacientes afectados de un agrandamiento gingival inducido por fenitoína, Degichi y cols. estudiaron el mecanismo bioquímico por el que la biosíntesis de proteínas no relacionadas con el colágeno se alteraba.

Células respondedoras (RES A3, RES C2) de un paciente con un agrandamiento gingival fueron obtenidas por el método de Kawase y cols. Los fibroblastos gingivales humanos sanos (Gin-1) también fueron utilizados. Todas las células fueron incorporadas a 1 por 10 células/cm² y cultivadas durante 4, 8 y 12 días con o sin fenitoína (5 microgramos/mililitros.). Antes de la recogida al tiempo indicado, las células eran incubadas

con aminoácidos marcados C14 durante 24 horas. Las proteínas marcadas con C14 fueron aisladas de los estratos celulares incluyendo la matriz extracelular, siguiendo el método de Kurkinen y cols. Cada fracción marcada C14 era disuelta en 3 mililitros de Aquasol-2 y la radiactividad se determinaba por escintilación líquida. El contenido de ADN de los estratos celulares afectados por la fenitoína se incrementaba en Gin-1, RES A3 y RES C2 a la post-confluencia, dando lugar también a un incremento del número de células. Se observaron dos fenotipos morfológicamente diferentes de células respondedoras que diferían en los tamaños nucleares y celulares. A los 12 días de cultivo, RES A3 era estimulado por la fenitoína, mostrando un incremento en la biosíntesis de ambas proteínas extractables y de proteínas de unión marcadas con aminoácidos C14. Al menos dos fenotipos diferentes de células respondedoras estaban presentes en el agrandamiento gingival inducido por la fenitoína, alterando la síntesis de proteínas no relacionadas con el colágeno.

Fibroblastos diploides obtenidos de explantes de encías humanas y mantenidos in vitro mostraba un marcado descenso en su capacidad de producir colágeno en relación con la edad (10). Se utilizó para demostrar esto el modelo experimental que ofrece el agrandamiento gingival inducido por las hidantoinas. Se realizaron experimentos para aprender cómo los fibroblastos derivados de un tejido hiperplásico se comportaban. Se obtuvieron cepas de fibroblastos obtenidas de explantes de agrandamientos gingivales procedentes de 10 pacientes que crónicamente ingerían fenitoína y de edades que oscilaban entre los 9 y 45 años. La producción de proteínas y su degradación se comparaba con los datos previamente descritos obtenidos de forma parecida, de donantes sanos que oscilaban entre los 12 y los 68 años. La cantidad total de proteínas y el colágeno producido por las células de fenitoína era significativamente superior que el previamente descrito por células de las encías sanas. Las observaciones demostraban que las células con fenitoína no presentaban un descenso dependiente de la edad en la síntesis de colágeno, como se observaba en las células sanas. Esta anomalía podría deberse en parte al agrandamiento gingival inducida por la fenitoína.

Se ha determinado el efecto de la 5,5 difenilhidantoina aislada o en combinación con un factor de crecimiento epidérmico en la acumulación intracelular del radioisótopo 45 Ca²⁺ en los fibroblastos gingivales (11). El factor de crecimiento epidérmico y la fenitoína incrementaban la acumulación intracelular del radioisótopo 45 Ca²⁺ en los fibroblastos de las encías sanas, aproximadamente, 2 y 1,6 veces, respectivamente. Sin embargo, en los fibroblastos que procedían de un agrandamiento gingival inducido por fenitoína, ni el factor de crecimiento epidérmico ni la fenitoína estimulaban la acumulación intracelular de 45 Ca²⁺. Cuando los fibroblastos gingivales sanos eran tratados in vitro con factor de creci-

miento epidérmico junto con fenitoína, el incremento en la acumulación intracelular del radioisótopo $^{45}\text{Ca}^{2+}$, inducido por el factor de crecimiento epidérmico era abolido. El flujo de radioisótopo $^{45}\text{Ca}^{2+}$ en los fibroblastos gingivales sanos premarcados disminuía por el tratamiento con fenitoína, in vitro, hasta niveles presentes en los fibroblastos derivados del agrandamiento gingival inducida por fenitoína. Este estudio indica que la influencia de la fenitoína en el metabolismo del calcio celular en los fibroblastos puede contribuir a la patogénesis del agrandamiento gingival.

Histológicamente se caracteriza por un agrandamiento gingival marcado del tejido conjuntivo, asociada con el crecimiento excesivo el tejido fibroso bien diferenciado. Se observaba una vascularización modesta y a veces se hallan elementos inflamatorios. Hay también hiperplasia epitelial, pero su tamaño contribuye escasamente al total de las encías agrandadas.

El tratamiento depende de la intensidad de la fibromatosis gingiva. Si el grado de agrandamiento gingival es pequeño, se requieren medidas profilácticas y un cuidado periodontal conservador. Un masaje interdental diario aplicado con la punta de un tubo de caucho es particularmente beneficioso. El uso de un cepillo de dientes automático y del irrigador son también unas excelentes técnicas de control. En los casos con agrandamientos gingivales más grandes está indicada la extirpación de las masas.

Se ha estudiado el efecto terapéutico de la administración del ácido fólico en el agrandamiento gingival inducida por la fenitoína del adulto (12). Se trataba de un estudio paralelo, doble ciego, randomizado y controlado por un grupo placebo. Los pacientes adultos epilépticos (20 en total) fueron distribuidos en dos grupos terapéuticos recibiendo o ácido fólico, 3 miligramos por cápsula o lactosa, durante 16 semanas. La dosis aislada de 3 miligramos de ácido fólico se demostró eficaz como terapéutica aislada en la reducción del agrandamiento gingival inducida por la fenitoína.

2. Ciclosporina (ciclosporina A)

Los primeros casos descritos en la literatura dental de agrandamiento gingival inducida por ciclosporina se deben a Rateischak-Pluss (13).

Este agrandamiento no se ha descrito en pacientes edéntulos y presenta un marcado carácter inflamatorio. Sangra con facilidad y es más hiperémica que el agrandamiento inducido por fenitoína. de hecho sangra mucho durante la intervención quirúrgica.

Generalmente el agrandamiento gingival aparece en los tres meses del tratamiento con ciclosporina (14) más frecuentemente en el primer mes. La incidencia varía entre el 25-81%. Estas diferencias varían según la dosis

(15), duración del tratamiento, método de estudio, estado e higiene previos.

La incidencia de agrandamiento gingival es menor en pacientes con trasplante de médula ósea que con trasplante renal y es mayor en niños y adolescentes que en adultos (16).

La ciclosporina (17) y sobre todo su metabolismo OL-17 (18) producen proliferación de fibroblastos en cultivos celulares.

La ciclosporina A desde su introducción, redujo drásticamente la morbilidad y la mortalidad asociada a los trasplantes de órganos. Se trata de una droga hepatotóxica y nefrotóxica capaz de dar lugar a un agrandamiento gingival por un mecanismo desconocido.

Se ha descrito este efecto secundario en pacientes tratados con ciclosporina para su enfermedad de Behçet (19). Se obtuvieron biopsias gingivales en diferentes intervalos de tiempo, durante un período de dos años, en 12 pacientes afectados de una enfermedad de Behçet que estaba siendo sometidos a un ensayo clínico con ciclosporina. Se determinaron los niveles de hidroxiprolina no dializable (Hypro) en los tejidos cultivados.

La histología fue valorada cada tres meses. Se detectó una correlación entre los niveles séricos de ciclosporina y los niveles de Hypro no dializado indicando una relación recíproca especialmente a niveles superiores a los 600 nanogramos/mililitros. La histología de las secciones gingivales de los pacientes tratados con ciclosporina mostraban una hinchazón de las células epiteliales y formación de varios estratos de células basales. Además, se detectaron focos de material PAS-positivo tanto en el epitelio como en el estroma. Se asumió que el agrandamiento de las encías observado en los pacientes tratados con ciclosporina no era ocasionado por un incremento del colágeno tisular sino por un incremento del epitelio combinado con una acumulación de material de una matriz extracelular no colágena.

Se han investigado los efectos de la ciclosporina suministrada en conjunción con bajas dosis de esteroides en encías en pacientes pediátricos tras un trasplante de hígado. Un total de 21 de estos pacientes fueron comparados con 23 niños sanos: Los datos recogidos incluían los niveles de ciclosporina sérica, la anchura gingival, el índice gingival y el índice de placa modificado. Usando la media de los valores totales existía una diferencia significativa en el índice de placa, en el índice gingival, y en la anchura gingival. No existía una correlación significativa entre los valores de ciclosporina sérica y cualquiera de los parámetros dentales determinados. El grupo experimental mostraba un incremento significativo estadísticamente en todos los parámetros dentales que podría ser debido, al menos en parte, a un índice de placa elevado en esta población.

Kitamura y cols. (20) estudiaron el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina en ratas Fisher nutridas con No 2000 conteniendo un 56% de sucrosa. Se obtuvo una relevante agrandamiento de la encía mandibular en todas las ratas nutridas con esta dieta rica en ciclosporina. El agrandamiento fue más severo en las encías que en la lengua. Las ratas que mostraron el agrandamiento gingival más importante eran aquellas que se nutrían con una dieta rica en ciclosporina y que fueron infectadas con *Streptococcus sobrinus* 6715. La histología revelaba que el agrandamiento consistía en un tejido fibroso sin un relevante incremento en el número de fibroblastos o de células inflamatorias.

Se ha comparado inmunohistoquímicamente el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina, el agrandamiento de las encías inducido por hidantoinas y las encías inflamatorias no específicas (21). Se determinaron, también, las concentraciones de ciclosporina en la placa dental. La demostración de una depresión significativa de las células epiteliales dendríticas (EDU) Leu-6+ en el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina contrastaba con la invariabilidad significativa del ratio HLA-DR+EDC y Leu-6+EDC. La expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II como la HLA-DR-DP y -DQ en los queratinocitos no variaba por el tratamiento con ciclosporina. Las células mononucleares Leu-4+ en el agrandamiento gingival inducida por ciclosporina se localizaban primariamente en el tejido conectivo lejos del epitelio. Las concentraciones de ciclosporina eran muy superiores en la placa dental que en la sangre o que en otros tejidos. La respuesta inmune parece suprimirse en el estrato epitelial del agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina por la disminución de Leu-6+, de HLA-DR+EDC y de la infiltración de células T, debido a la ciclosporina en la placa dental. La ADN-polimerasa-alfa fue detectada en algunos queratinocitos basales del agrandamiento gingival inducido por fenitoina y por ciclosporina. El agrandamiento epitelial no sería ocasionado por un incremento en la proliferación de queratinocitos sino por un incremento del tiempo de vida de los queratinocitos.

La idea de que la placa dental se comporta como un factor codestructivo en el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina es compartida por autores como Gotze y cols.

Con la finalidad de estudiar la patofisiología del agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina en los humanos, se valoraron cultivos de fibroblastos derivados de encías sanas bajo la influencia de la ciclosporina. Durante un corto tiempo de incubación, 72 horas, se obtuvo un incremento de la incorporación de timidina-3H, mientras que la incorporación de la glucosamina-C14 permanecía inalterada. Una incubación a largo plazo, durante más de seis semanas, sin embargo, daba lugar a un incremento significativo de ambas proliferaciones celulares y a la síntesis de la matriz extracelular.

Estos hallazgos demostraban que una poderosa estimulación del crecimiento de los fibroblastos gingivales por ciclosporina en condiciones in vitro y demostrarían que el agrandamiento fibroso de las encías observadas bajo terapia con ciclosporina sería el resultado directo sobre las células gingivales.

Tripton y cols. estudiaron el efecto de la ciclosporina en la actividad colagenolítica in vitro de 14 cepas diferentes de fibroblastos humanos gingivales derivados de individuos sanos con encías no inflamadas. Destacaba la heterogeneidad entre los individuos en la actividad basal de la colagenasa. Existían además, variaciones entre las subpoblaciones derivadas de una misma cepa. Los fibroblastos procedentes de distintos individuos también diferían mucho en cuanto a su respuesta colagenolítica a la ciclosporina (0,1 a 0,75 miligramos/mililitros). En la mayoría de las cepas, la ciclosporina disminuía la actividad de la colagenasa pero en algunas cepas la droga no ocasionaba cambios en la actividad o daba lugar a actividades significativamente incrementadas. En la mayoría de subpoblaciones, la ciclosporina disminuía significativamente la actividad colagenolítica.

Dos de las cepas de fibroblastos y de las subpoblaciones descritas fueron examinadas para la producción de colagenasa inmunorreactiva e inhibidor tisular de la metaloproteinasas (TIMP). Dos cepas producían cantidades parecidas de colagenasa pero niveles marcadamente diferentes de TIMP. La ciclosporina afectaba a la producción de colagenasa de forma distinta pero presentaba efectos similares en la TIMP. Las subpoblaciones tenían una producción variada de colagenasa aunque no eran detectables los niveles de TIMP. También variaba la producción de ambas proteínas en respuesta a la ciclosporina. En dos de las subpoblaciones y en ambas cepas a determinadas concentraciones, el efecto de la ciclosporina en los niveles relativos de colagenasa y de TIMP podría influir en la depresión de la actividad de la colagenasa; i.e. el nivel de la colagenasa no se alteraba o disminuía y la producción de TIMP no se alteraba o se incrementaba. Este estudio demostraría la variación entre los individuos, así como la heterogeneidad de los fibroblastos humanos gingivales en relación con la actividad de la colagenasa y la producción de colagenasa y de TIMP. La heterogeneidad de la respuesta colagenolítica de las diferentes cepas gingivales de fibroblastos y de subpoblaciones al tratamiento con la ciclosporina explicaría en parte la susceptibilidad de algunos individuos a sufrir agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina.

La desorganización de los constituyentes elásticos gingivales incluyendo las fibras de oxytalan, las fibras alau-nin, y las fibras maduras elásticas, es característica de las enfermedades periodontales. En los estadios precoces cuando la inflamación es moderada, esta desorganización implicaría solamente a las fibras de oxytalan. Cuando la enfermedad progresaba, se observaba la

fragmentación y la laminación de las fibras de eulanin y de las fibras elásticas maduras. En el agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina, existía un sustancial incremento en la cantidad de fibras elásticas cuando se comparaba con las encías sanas. En los fragmentos gingivales de los individuos viejos los constituyentes elásticos formaban gránulos densos.

Finalmente, Gunhan y cols. detectan un mayor número de mastocitos en los agrandamientos gingivales comparativamente con las encías sanas, sin una aparente explicación.

3. Antagonistas del calcio

Este grupo farmacológico se usa en el tratamiento de la angina de pecho, arritmias e hipertensión. Relaja la musculatura perivascular y dilata las coronarias y otros vasos.

La nifedipina es el modelo del grupo y el agrandamiento gingival asociado a ella fue informado por primera vez en 1.984 (22). Desde entonces se han comunicado numerosos casos producidos tanto por la nifedipina (23) como por otros fármacos del grupo como el diltiazem (24), verapamil (25), felodipina (26), y nitrendipina (27).

Clinicamente es similar al agrandamiento por fenitoina, pero no se ha observado en edéntulos. Al igual que con la fenitoina y la ciclosporina, remite con la retirada del fármaco. La incidencia es de un 15%. Histológicamente se aprecia una proliferación de fibroblastos, sin infiltrado inflamatorio y cierto incremento de la vascularización, quizás relacionado con las propiedades vasodilatadoras del fármaco.

El bloqueo de los canales del calcio afecta la producción de colagenasa por parte de los fibroblastos gingivales. La nifedipina inhibe la producción de interleukina-2 y la proliferación de linfocitos T. Se especula sobre la posibilidad de que tanto la nifedipina como la ciclosporina A produzcan el agrandamiento gingival debido a su efecto inmunosupresor. El control de la placa bacteriana parece importante a la hora de evitar la aparición de este agrandamiento (28).

Clinica e histológicamente la hiperplasia por nifedipina es semejante a la producida por otros fármacos, como ciclosporina y difenilhidantoina. En su patogenia puede estar implicada una alteración de las colagenasas, secundaria al bloqueo de los canales lentos del calcio (29).

Las manifestaciones cutáneas secundarias a la administración de nifedipina no son frecuentes (agrandamiento gingival, dermatitis exfoliativa, vasculitis, fotosensibilidad, edema periorbital, ginecomastia unilateral, erupción polimorfa lumínica, exantema fijo medicamentoso, rash, eritemalgia, edema de piernas, urticaria).

Dentro de éstas se ha referido que el agrandamiento gingival aparece en menos del 0,5% de los pacientes que reciben este fármaco.

Ramón y cols. describieron por primera vez en 1.984 cinco pacientes que presentaban un cuadro de agrandamiento gingival secundario a la administración de nifedipina. Estos autores observaron que el cuadro era clínica e histológicamente semejante al inducido por la difenilhidantoina. Posteriormente se han referido más casos en la literatura (30).

El estudio histológico de las lesiones hiperplásicas muestra acantosis, elongación de las crestas interpapilares, aumento del tejido fibroso en el dermis con un aumento en el número de capilares y un infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular. Por lo general, la tinción con azul alcian suele ser francamente positiva en la dermis (30, 31).

La patogenia precisa del agrandamiento gingival secundario a fármacos no está totalmente clarificada. En primer lugar se ha observado que no todas las zonas de las encías reaccionan de manera homogénea. Así, se ha verificado que las áreas hiperplásicas son más llamativas en las encías vestibulares de los dientes anteriores (30). Además, debido al control que el ión calcio ejerce sobre las colagenasas de los mamíferos, un bloqueo en el paso de este elemento al interior de las células, y en concreto los fibroblastos, por la nifedipina podría producir un desbalance en la producción de colágeno en distintos tejidos. Así, algunos autores han verificado que en el agrandamiento gingival por nifedipina, y de forma semejante con la difenilhidantoina, se produce un aumento de la sustancia fundamental del corion, principalmente por una síntesis mayor de glicosaminoglicanos sulfatados (31). Sin embargo, el porqué de este hecho se observa con la nifedipina y con menor frecuencia con otros bloqueantes del calcio, como el verapamil y el diltiazem (32, 33), no es conocido. Asimismo, las reacciones adversas cutáneo-mucosas con estos agentes se han referido en la literatura con una incidencia mayor que con la nifedipina.

El tiempo de latencia desde que se inicia la medicación hasta que aparecen las lesiones es variable. Pueden transcurrir desde pocos meses hasta más de nueve, y por este motivo la dosis administrada cuando se observa el agrandamiento gingival es distinta según los diferentes autores (31, 34).

La actuación lógica en estos pacientes es la suspensión del fármaco. El agrandamiento gingival revierte en 4-6 meses. Un factor importante en la evaluación de los pacientes con agrandamiento gingival secundario al fármaco es la higiene oral, ya que se ha podido demostrar que la falta de limpieza dental puede favorecer la aparición de un engrosamiento de las encías. Otros autores han realizado gingivectomía de las lesiones hiperplásicas como terapéutica, con resultados satisfactorios (31).

Se ha descrito el desarrollo del agrandamiento gingival secundariamente a la ingesta de otros fármacos como, la oxidipina. Warner y cols. describieron el desarrollo del agrandamiento gingival dosis-dependiente en perros tratados con oxidipina, un nuevo bloqueador de los canales de calcio. La dosis a la que el efecto fue observado eran entre 24 y 73 veces las dosis terapéuticas utilizadas en los humanos. Los efectos fueron detectados inicialmente a las siete semanas del tratamiento y se limitaban a los grupos que utilizaban las dosis intermedias y elevadas. Macroscópicamente, se obtuvo un incremento de la encía maxilar, mandibular y lingual. Los cambios histológicos eran similares a los descritos en los humanos secundariamente al uso de fármacos como la nifedipina y las hidantoinas. Fue demostrado un incremento en la actividad de las fosfatasas alcalinas y una disminución de la alanina aminotransferasa.

El agrandamiento gingival junto con otras alteraciones de la mucosa oral son motivo de consulta tanto en odontología como en dermatología, requiriendo una atención un poco especial.

MECANISMO DE PRODUCCION DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL

1. Placa bacteriana

La inflamación por placa bacteriana está envuelta en la patogénesis de agrandamiento gingival producido por fármacos.

Los componentes de una inflamación bacteriana son necesariamente la expresión del efecto a nivel local. Varios estudios han demostrado que una profilaxis dental y una "buena" higiene oral pueden reducir los efectos producidos por los fármacos inducidos por agrandamiento gingival (35, 36). O'NEIL & FIGURES demostraron la eficacia de la clorhexidina, un agente antiplaca, en el tratamiento el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (37). Además, DALEY y cols. determinaron que bajo tratamientos con ciclosporina A junto con una excelente higiene dental presentaron un leve agrandamiento gingival (38).

MODÉER y cols. en un estudio en niños epilépticos no institucionalizados, aportaron una significativa correlación entre agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina y tres variables: gingivitis, índice de placa visible y duración de la terapia con fenilhidantoina (39). MODÉER & DAHLÖF dividieron a 59 niños tratados con difenilhidantoina no institucionalizados en tres grupos; un intensivo programa preventivo en un grupo de 16 sujetos, un moderado programa preventivo en un grupo con 13 sujetos y ningún programa preventivo en un grupo de 30 sujetos. Ninguno de los niños pertenecientes al programa preventivo intensivo desarrollaron agrandamiento gingival mientras que un 46% de niños

del grupo con programa preventivo moderado y un 40% de pertenecientes al grupo con ningún programa preventivo desarrollaron agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (40). Fue claramente establecida una estrecha relación entre la placa bacteriana inductora de inflamación y agrandamiento gingival producido por fármacos.

2. Incremento de glucosaminoglicano sulfatado

El incremento de glucosaminoglicano sulfatado está relacionado con la patogénesis de agrandamiento gingival inducido por fármaco. El agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina no representa hipertrofia, hiperplasia ni fibrosis, pero es un ejemplo del crecimiento incontrolado del tejido conectivo de células aparentemente normales y composición fibrosa (41, 42).

Un incremento en la acumulación de glucosaminoglicanos sulfatados ha sido determinante en agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (43). Una cuantificación ultraestructural de los cambios producidos en el tejido conectivo del agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina sugirió que la suma del grupo de sustancias intersticiales o glucosaminoglicanos sulfatados incrementada puede ser causada por el decremento de la degradación dentro de los fibroblastos (44).

Cuando el colágeno, contenido en la encía humana aumenta por la fenilhidantoina, es comparado con el contenido de una encía normal e inflamada, el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina contiene una significativa mayor cantidad de colágeno por unidad de peso (45). En contraste, DAHLÖF y cols., demostraron un decrecimiento relativo de colágeno y un incremento de glucosaminoglicanos sulfatados y ácido úrico en el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina comparado con la encía normal (46).

Además, estudios ultraestructurales realizados por LUCAS y cols. sobre el agrandamiento gingival inducido por nifedipina y por DELLIERS y cols. y YAMASAKI y cols. sobre el agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina A también encontraron un incremento en los mucopolisacáridos sulfatados, colágeno y fibras del tejido conectivo (31, 47, 48). Uno de los efectos locales del tratamiento crónico con fenilhidantoina en niños es una tosquedad en los rasgos faciales denominadas como "caras toscas" (49). También, ambos fenilhidantoina y ciclosporina A son conocidas como inductoras de hirsutismo (50, 51, 52). Pacientes de edad avanzada pretratados con fenilhidantoina desarrollan una aceleración en la fibroplasia produciendo la reparación del daño (53, 54).

3. Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas están involucradas en la patogénesis de agrandamiento gingival producido por fármacos.

cos.
dant
cavi
un c
glob
inmu
para
inmu
lina
de c
para
pare
A on
inmu
mier

SET
A, in
agra
agra
nivel
men
cativ
mier
con
enci
agra
pued
inmu
agra
dant
40%
na p
local
donta

Estud
cido
grup
biops
tos B
induc
de c
reacc
mado
sólo
mayo
que u
jugar
gival
dant
inmu
y linfo

4. Fib

Pobla
difer
de po

cos. SMITH y cols. estudiaron la influencia de la fenilhidantoina sobre la inmunoglobulina A en el suero y en la cavidad oral. Ellos notaron que la fenilhidantoina inducía un decrecimiento significativo de los niveles de inmunoglobulina A en el suero y un incremento significativo de inmunoglobulina A en saliva secretada por la glándula parotídea. Estos datos mostraron un incremento de inmunoglobulina A salival en relación con inmunoglobulina A plasmática. SMITH y cols. llegaron a la conclusión de que la inmunoglobulina A en el suero y la saliva son parcialmente independientes de la fenilhidantoina no pareciendo causar una deficiencia de inmunoglobulina A oral o que la fenilhidantoina genera cambios en la inmunoglobulina A oral jugando un papel en el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (55).

SETTERSTRÖM y cols. observaron la inmunoglobulina A, inmunoglobulina G y la inmunoglobulina M en el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina, agrandamiento gingival idiopático y encía normal. Los niveles de inmunoglobulina A no difirieron significativamente en los tres tipos de encía. Un incremento significativo de inmunoglobulina G en el tejido del agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina comparado con el agrandamiento gingival idiopático pero no con encía normal. La elevación de inmunoglobulina G en el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina puede estar relacionada con la inflamación del tejido. La inmunoglobulina M fue detectada normal en el 90% del agrandamiento gingival idiopático inducido por fenilhidantoina 75% del agrandamiento gingival idiopático y 40% de la encía normal. La aparición de inmunoglobulina puede ser más un marcador que una causa celular local de reacción inmune durante la enfermedad periodontal.

Estudiando siete niños con agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina, tres niños con gingivitis y un grupo control de tres niños, DAHLÖF y cols. analizaron biopsias gingivales para estudiar los linfocitos T, linfocitos B y monocitos. El grupo con agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina tenía un sustancial número de células mononucleares, la mayoría de las cuales reaccionadas con OKI a 1, un anticuerpo monoclonal llamado HLA-DR. Los grupos con gingivitis y control tenían sólo un pequeño número de células mononucleares, la mayoría de ellas eran L-T. DHALLÖF y cols. sugirieron que una reacción inmunológica mediada por L-T puede jugar un papel en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (56). Ambas fenilhidantoina y ciclosporina A tienen efecto sobre el sistema inmune incluyendo la inducción de hiperplasias linfoides y linfomas (50).

4. Fibroblastos gingivales

Poblaciones de fibroblastos gingivales fenotípicamente diferentes. HASSELL & GILBERT postularon que la razón de porqué no todos los pacientes tratados con fenilhi-

dantoina desarrollaron agrandamiento gingival era debido a la existencia de subpoblaciones de fibroblastos gingivales sensibles a la fenilhidantoina. Observaron *in vitro* a fibroblastos intersticiales con diferentes magnitudes de proteína y síntesis de colágeno después del tratamiento previo con fenilhidantoina (45). HASSEL & STANEK aportaron diferencias significativas entre distintos cultivos derivados de biopsias de tejido de encía normal en proliferación. De estos datos, ellos sugirieron que existía heterogeneidad funcional entre subpoblaciones mezcladas de tejido normal (57). COCKEY y cols. obtuvieron biopsias gingivales del maxilar de gemelos monocigóticos y dicigóticos. La diferencia en estados de proliferación entre gemelos monocigóticos y dicigóticos eran significativas (58). Cuando el par de cultivos de fibroblastos gingivales de gemelos monocigóticos y dicigóticos eran expuestos a fenilhidantoina, los valores generales de proteína y colágenos de ambos cultivos eran diferentes. Ambos análisis indicaron que la variación genética era debida más a factores genéticos que influían en la producción de proteínas que en la de colágeno (59). SCHNEIR y cols. examinaron tejidos de ambos sujetos tratados con agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina y encía inflamada, y confirmaron que el fenotipo de colágeno era inalterado en el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (60, 61). La heterogeneidad genética puede existir en varios parámetros: afinidad al receptor, flujo iónico celular, *turn-over* celular y glucosaminoglicano celular, proteínas, colagenasas y capacidad de producción del colágeno.

La heterogeneidad genética de los fibroblastos gingivales en relación con fenilhidantoina y otros fármacos inductores de agrandamiento gingival no excluye otras hipótesis.

5. Factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico está relacionado con la patogénesis del agrandamiento gingival. MODÉER y cols. estudiaron los fibroblastos gingivales de dos pacientes que habían sido tratados con fenilhidantoina durante 9 meses. Los pacientes con agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina eran descritos como "con respuesta" y los pacientes sin agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina como "sin respuesta". En los "sin respuesta" el factor de crecimiento epidérmico estaba decrementado, mientras que en los "con respuesta" estaba incrementado. Concluyeron que la fenilhidantoina daba una disminución en el metabolismo de receptores de factor de crecimiento epidérmico en los fibroblastos de los pacientes "con respuesta" mientras que aumentaba en los "sin respuesta" (62).

MODÉER & ANDERSSON examinaron fibroblastos gingivales de cinco niños. Los fibroblastos estaban en medios de cultivo en presencia de factor de crecimiento epidér-

mico sólo o en combinación con fenilhidantoína. El número de receptores de factor de crecimiento epidérmico en fibroblastos incrementaron significativamente después del tratamiento con fenilhidantoína. Ellos llegaron a la conclusión de que la fenilhidantoína regulaba el metabolismo de los receptores superficiales de factor de crecimiento epidérmico lo cual podría contribuir al agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoína (63). Las conclusiones de estos dos estudios estaban en contradicción. La primera, muestra una disminución en el metabolismo de los receptores de factor de crecimiento epidérmico en los pacientes "con respuesta", los cuales podrían producir un decremento en los receptores superficiales de factor de crecimiento epidérmico. Como había sólo fibroblastos de dos pacientes en el estudio de MODÉER y cols. los resultados no podrían ser reproducidos.

MODÉER & ANDERSSON concluyeron que el incremento de receptores superficiales de factor de crecimiento epidérmico podría estar relacionado con los efectos de la PTH sobre el calcio (63). La fenilhidantoína incrementa la acumulación de calcio intracelular total en los fibroblastos gingivales (64). El calcio puede influir en otros receptores tales como el de la 5-alfa dihidrotestosterona, los cuales pueden tener un incremento en su regulación tras tratamiento con fenilhidantoína (65). Además, no está claro que factor de crecimiento epidérmico estimule la síntesis de colágeno en los fibroblastos humanos, en tanto que ha sido comprobado que la proporción de colágeno en diferentes cultivos de fibroblastos gingivales está disminuida por el factor de crecimiento epidérmico (66).

6. Farmacocinética e histopatología

La farmacocinética de los fármacos inductores de agrandamiento gingival y la afinidad histológica gingival de los mismo son determinar en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por fármacos.

CONRAD y cols. continuaron una correlación significativa entre la fenilhidantoína contenida en saliva y la aparición de agrandamiento gingival (67).

Por otro lado, SGTEINBERG y cols. no encontraron correlación entre los grados de agrandamiento gingival inducido y la concentración de fenilhidantoína en la encía de hurón (68). Mc GAW y cols. confirmaron los resultados de CONRAD y cols. (67) estudiando la ciclosporina A. Los niveles de ciclosporina A en la saliva fueron significativamente altos en los pacientes que respondieron. Fue muy interesante el hecho de que no encontraron correlación significativa entre los niveles de ciclosporina A en suero, saliva parotídea o saliva submandibular (69). Podría parecer que la aparición secundaria de ciclosporina A en la saliva pudiera tener un papel en el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina A.

Los resultados de Mc GAW y cols. estuvieron en armonía con los resultados de CONRAD y cols. y STEINBERG y cols. (38, 67, 69). La inducción de los fármacos estudiados dieron lugar a un cierto grado de incidencia de agrandamiento gingival, pero los grados de agrandamiento gingival son independientes de la concentración de dichos fármacos.

7. Activación de la colagenasa

La activación de la colagenasa está involucrada en la patogénesis del tratamiento gingival inducido por fármacos.

HASELL observó que el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoína estaba relacionado con la disminución de la actividad de la colagenasa. Hay una fuerte relación entre la inactivación de la colagenasa y la respuesta fibroblástica (los fibroblastos producen más tejido conectivo de lo normal después de la exposición a fenilhidantoína) (70).

LIU & BHATNAGAR determinaron que la fenilhidantoína interfiere con la polyl hidroxilasa, un enzima requerido para la hidroxilación de residuos polyl en la síntesis de colágeno (71). Un estudio reciente realizado por MOY y cols. apostó que la fenilhidantoína en las estirpes celulares de fibroblastos reduce significativamente la polyl hidroxilasa y también produce un decremento de la actividad de la colagenasa (72). El stromelysin es generalmente sintetizado y secretado coordinadamente con la colagenasa (73, 74). El stromelysin purificado de los fibroblastos de encía humana han mostrado una activación de procolagenasa in vitro en presencia de tripsina (75).

La cascada plasminetaloproteinasas-plasminógeno, puede estar im

plicada en la activación de metalproteinasas (colagenasas) y sus subsecuentes acciones sobre macromoléculas de la matriz (76). La polyl hidroxilasa puede activar al stromelysin el cual es necesario para el paso de procolagenasa a colagenasa. Ninguna de ellas o ambas proteínas podrían ser necesarias para la activación de la colagenasa en encía humana.

8. Interrupción del flujo celular sodio/calcio en los fibroblastos

La influencia de los fármacos inductores de agrandamiento gingival sobre el flujo sodio/calcio de los fibroblastos gingivales, podría estar también involucrada en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por fármacos. Hay similitudes entre las acciones de la fenilhidantoína, ciclosporina A y antagonistas del calcio. Todos estos fármacos pueden influir sobre el flujo sodio/calcio (64, 77, 78). Ambas, la fenilhidantoína y antagonistas del calcio, disminuyen los efectos de la diisopropilfluorofos-

fatasa (DEP). Esta acción aparece debido a la inhibición del flujo de calcio en las membranas excitables. Otros anticonvulsivantes, como la carbamacepina, fenobarbital y el ácido difenilbarbitúrico no influyen en la acción de la diisopropilfluorofosfatasa (77). La fenilhidantoina disminuye el flujo de sodio durante los potenciales de acción o índice a la despolarización químicamente (79). COLOMABI y cols. describieron como la ciclosporina A interfiere en la interacción del calcio intracelular y la calmodulina (80). La fenilhidantoina incrementa el calcio intracelular en los fibroblastos gingivales (64). Los efectos de estos fármacos sobre el calcio pudieran influir la dinámica del sodio o bien, en el caso de la fenilhidantoina, los efectos sobre el sodio pudieran influir en la dinámica del calcio, produciéndose cambios en la relación calcio/sodio (81). Un estudio reciente realizado por FUJII & KOBAYASHI apostó que la fenilhidantoina, verapamil y nifedipina, inhibían al calcio de los fibroblastos gingivales. La proliferación de los fibroblastos es correlativa a la inhibición de este calcio (78).

9. Folato

El ácido fólico está involucrado en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por fármaco.

Recientemente, un estudio piloto demostró la eficacia del folato tópico en el tratamiento en el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (82). En estudios sobre animales (cruce de gatos), VOGEL encontró que una elevada dosis de ácido fólico intravenoso (0,4 mg/Kg) protegía, en cierto modo, de la producción de agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (83). ARIEL y cols. observaron que la fenilhidantoina inhibía la recaptación de ácido fólico en células aisladas de intestino de pollo.

Se constató un 50% de inhibición de recaptación de folato celular, con una concentración entre 10 y 20 microgramos, la concentración sérica recomendada en terapia. La concentración de ácido fólico requerida para conseguir la mitad del flujo máximo, es 7.2×10^{-3} Molar en intestino de un pequeño mamífero y 3.5×10^{-5} Molar en epitelio intestinal de pollo (84, 85). El epitelio del surco gingival tiene un alto turn-over incrementa la necesidad de folato intracelular. Los resultados favorables de la aplicación tópica y los resultados negativos de la administración sistemática de ácido fólico en el tratamiento de agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina humana (82, 86) apoyaron el final del concepto de una deficiencia orgánica. La administración tópica del ácido fólico podría ser más recomendada que la administración sistémica, por producir un incremento extracelular de la concentración de ácido fólico necesaria para alcanzar un decremento del transporte activo y un incremento de la difusión pasiva. También las altas dosis (0.4 miligramo/kilogramo) de ácido fólico intravenoso administradas en el estudio con animales realizado por VOGEL puede dar lugar a un incremento de la con-

centración del folato extracelular además de disminuir el transporte activo (83).

10. Combinación de Hipótesis

La placa bacteriana, el ácido fólico, flujo sodio/calcio y la activación del colágeno, están involucradas en la patogénesis del agrandamiento gingival medicamentoso. Está establecido que la colagenasa de los fibroblastos pertenecientes a la piel y encía humanas son secretados en forma de proenzima de tripsina activada (87, 88).

La activación de tripsina es dependiente de la concentración de tripsina y el tiempo de incubación (87, 88).

La colagenasa es sintetizada en forma de proenzima con un peso molecular de 54'092. Es secretada en dos formas: un proenzima mayor de 52'000 y una especie menor glicosilada de 57'000. Todas las formas de activación estudiadas llevaron a la conversión de la proenzima a enzima 42-KDA activado. Datos recientes sugirieron que la tripsina 8u otro enzima semejante) activan a la prolagenasa mediante la acción autoproteolítica intramolecular resultante de la formación de especies estables de enzimas 42-KDA activos. La conversión completa de procolagenasa puede ser conseguida mediante tratamiento con tripsina y colagenasa en una relación de 1:2 y a 25°C (89).

La inflamación causa un incremento de proliferación en el tejido conectivo. Este fenómeno es traducido usualmente en un incremento del catabolismo del tejido conectivo, después el tejido conectivo prolifera y posteriormente pasa a un estado estable. La influencia de la placa dental sobre el agrandamiento gingival inducido por fármaco está bien documentada (35, 39, 40). Con todo esto, se presenta una hipótesis basada en una cascada de sucesos bioquímicos, según esto son necesarias tres entidades para que se produzca agrandamiento gingival medicamentoso, son:

1. Fármaco (fenitoina, ciclosporina, nifedipina, diltiazem, verapamil o nitrendipina).
2. Bacteria y placa bacteriana.
3. Dientes (epitelio del surco).

Los fármacos causan una disminución de flujo de sodio (directa o indirectamente debido al cambio sodio/calcio) lo cual causa una disminución de ácido fólico celular produciendo una deficiencia localizada de folato.

La placa bacteriana causa inflamación, lo cual produce un incremento de la producción de tejido conectivo gingival, que es una respuesta fisiológica normal. El agrandamiento gingival medicamentoso causa una disminución de folato intracelular. La activación de tripsinógeno

a tripsina es también un proceso múltiple (90, 91). Con una disminución del activador de colagenasa, sólo una cantidad limitada de colagenasa activa saturada está disponible. El resultado es una disminución en la eficiencia del proceso catabólico del tejido conectivo gingival, lo cual se presenta clínicamente como agrandamiento gingival inducido por fármaco.

CONCLUSIONES

- 1.- De una u otra manera, la placa bacteriana participa de forma definitiva en el desarrollo y agrandamientos gingivales medicamentosos.
- 2.- Los mecanismos de control de placa y tratamiento periodontal básico o avanzado, en la mayoría de los casos no solucionan absolutamente el agrandamiento pero lo mejora considerablemente.
- 3.- El cambio en la vía de administración o la posología de algunos de los medicamentos responsables de la producción de agrandamientos puede ser beneficiosa para la salud gingival, aunque la patología de base del paciente esto no siempre es posible.
- 4.- En la producción de agrandamientos gingivales por antagonistas del calcio, ciclosporina A o fenitoina, éstos parecen tener una fisiopatología común relacionada con una inhibición de flujo de calcio en los fibroblastos gingivales.
- 5.- En la producción de agrandamientos gingivales por antagonistas del calcio, ciclosporina A o fenitoina, éstos también parecen tener un mecanismo de producción común referente a un incremento de los glucosaminoglicanos sulfatados, como sustancia intersticial implicada.
- 6.- Otros mecanismos patogénicos implicados en el agrandamiento gingival medicamentoso son alteraciones de tipo inmunológicas, una estimulación del factor de crecimiento epidérmico y activación de las colagenasas, aunque de una manera menos clara.

KEY WORDS

Calcium Antagonists, Cyclosporine, Diltiazem, Gingival Hyperplasia, Gingival Overgrowth, Nifedipine, Phenytoin, Verapamil.

BIBLIOGRAFIA

1. FERRE JORGE, J.; JANE, E.; LOPE, J.; ROSELLO, X.; CHIMENOS, E.: Patología oral de Origen Medicamentosos. Archivos de Odontología. Vol 9. Número 11. Noviembre 1993. 666-674.
2. MENDIETA, C.: Agrandamiento gingival secundario a fármacos. Periodoncia. 1993; 3: 48-56.
3. ANGELOPOULUS, A. P.; GOAZ, P. W.: Incidence of dyphenylhydabtoion gingival hyperplasia. Ora Surg Oral Med Oral Path 1972; 34: 898-9096.
4. HASSELL, T. M.; O'DONNELL, J.; PEARLMAN, J.; TESINI, D.; y cols.: Phenytoin-induced gingival overgrowth in institutionalised epileptics. Journal of Clinical Periodontology 1984; 11: 242-253.
5. DUMMETT, C. O.: Oral tissue reactions from Dilantin medication in the control of epileptic seizures. Journal of Periodontology 1954; 25: 112-122.
6. ROMANOS, G. E.; SCHROTER-KERMANI, C.; HINZ, N.; y cols.: Immunohistochemical matrix analysis of nifedipine-induced gingival overgrowth: Immunohistochemical distribution of different collagen types as well as the glycoprotein fibronectin. Periodontal Res 1993; 28: 10-16.
7. PEÑARROCHA, D. M.; BAGAN, S.; VERA, S. F.: Dyp-henylhydantoin-induced gingival overgrowth in man: a clinico-pathological study. J Periodontol 1990; 61: 571-574.
8. KINANE, D. F.; DRUMMOND, J. R.; CHIHOCH, D. M.: Langerhans cells in human chronic gingivitis and phenytoin-induced gingival hyperplasia. Arch Oral Biol 1990; 35: 561-564.
9. PERONA, M.; IBAÑEZ, P; SAGREDO, E.; PINO, A.; ORTIZ, G.: Langerhans cells in normal, inflamd and hydantoin hyperplastic gingiva. Av Odontoestomatol 1987; 3: 57-60.
10. JOHNSON, B. D.; NARAYAMAN, A. S.; PIETERS, H. P.; PEGE, R. C.: Effect of cell donor age on the synt-hetic properties of fibroblast obtained from phenytoin-induced gingival hyperplasia. J Periodontol Res 1990; 25: 74-80.

CORRESPONDENCIA

Guillermo Machuca Portillo. C/ Asunción, nº 19, 3º A. 41011 Sevilla. Teléfono: 95-4760146.

SUMMARY

The mechanisms of grup induced gingival overgrowth are reviewed. We study at first gingival overgrowth produced by phenytoin, cyclosporine A, and calcium antagonist. Then we evaluate various hypothesis about the effect of these drugs in the gingiva.

11. BRUNIUS, R. S.; MODÉER, T.: Effect of phenytoin on intracellular 45 Ca^{2+} accumulation in gingival fibroblast in vitro. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 485-489.
12. BROWN, R. S.; DI STANISLAO, P. T.; BEAVER, W.T.; BOTTOMLEY, W. K.: The administration of folic acid to institutionalized epileptic adults with phenytoin-induced gingival hyperplasia. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 565-568.
13. RATEISTSCHAK-PLUSS, E. M.; HEFTI, A.; LORTSCHER, R.; THIEL, G.: Initial observations that cyclosporin A induces gingival enlargement in man. *Journal of Clinical Periodontology* 1983; 10: 237-246.
14. SEYMOUR, R. A.; SMITH, D. G.; ROGERS, S. R.: The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *Journal of Clinical Periodontology* 1987; 14: 610-613.
15. DALY, C. G.: Resolution of cyclosporin A-induced gingival enlargement following seduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 143-145.
16. DALEY, T. D.; WYSOCKI, G. P.; MAY, C.: Clinical and pharmacological correlations in cyclosporin induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 417-421.
17. BARTOLD, P. M.: Regulation of human gingival fibroblasts growth and synthetic activity by cyclosporin A in vitro. *Journal of Periodontal Research* 1989; 24: 314-321.
18. JACOBS, D.; BUCHANAN, J.; CUCHENS, M.; HASSELL, T.: The effect of cyclosporin metabolite Ol.17 on gingival fibroblast subpopulations. *Journal of Dental Research* 1990; 69: 221.
19. PISANTY, S.; SHOSHAN, S.; CHAJEK, T.; MAFTSIR, G.; SACKS, B.; BENEZRA, D.: The effect of cyclosporin A (CsA) treatment on gingival tissue of patients with Behçet disease. *J Periodontol* 1988; 59: 599-603.
20. KITAMURA, K.; MORISAKI, I.; ADACHI, C.; KATO, K.; MIHARA, J.; SOBUE, S.; HAMADA, S.: Gingival overgrowth induced cyclosporin A in rats. *Arch Oral Biol* 1990; 35: 486-493.
21. NIIMI, A.; THONAI, I.; KANEDA, T.; TAKEUCHI, M.; NAGURA, H.: Immunohistochemical analysis of effects of cyclosporin A on gingival epithelium. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 397-403.
22. LEDERMAN, D.; LUMMERMANN, M.; REUBEN, S.; FREEDMAN, P. D.: Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 620-622.
23. BULLON, P.; MACHUCA, G.; MARTÍNEZ-SAHUQUILLO, A.; RÍOS, J. V.; ROJAS, J.; LACALLE, J. R.: Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 256-259.
24. BULLON, P.; MACHUCA, G.; MARTÍNEZ-SAHUQUILLO, A.; ROJAS, J.; LACALLE, J. R.; RÍOS, J. V.; VELASCO, E.: Clinical assessment of gingival size among patients treated with diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Aceptado 1994 en prensa.
25. MILLER, C. S.; DAMM, D. D.: Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992; 63: 153-156.
26. LOMBARDI, T.; FIORE-DONNO, G.; BELSER, V.; DIFELICE, R.; DIFELICE, R.: Felodipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 89-92.
27. BROWN, R. S.; SEIN, P.; CORIO, R.; BOTTOMLEY, W. K.: Nitrendipine-induced gingival hyperplasia. First case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 593-596.
28. HANCOCK, R. H.; SWAN, R. H.: Nifedipine-induced gingival overgrowth. Report of a case treated by controlling plaque. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 12-14.
29. ESPAÑA, A.; MUÑOZ, E.; SUAREZ, J.; TORRELO, A.; SORIA, C.; LEDO, A.: Hiperplasia gingival por nifedipina. *Actas Dermo-Sif.* 1990; 11: 798-800.
30. VAN DER WALL, E. E.; TUINZING, D. B.; HES, J.: Gingival hyperplasia induced by nifedipine, an arterial vasodilating drug. *Oral Surg* 1985; 60: 38-40.
31. LUCAS, R. M.; HOWELL, L. P.; WALL, B. A.: Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol* 1985; 56: 211-215.
32. PERNU, H. E.; OIHARINEN HIETANEN, J.; KNUUTTI-LA, M.: Verapamil-induced gingival overgrowth: a clinical, histologic and biochemic approach. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 422-425.
33. BOWMAN, J. M.; LEVY, B. A.; GRUBB, R. V.: Gingival overgrowth induced by diltiazem. *Oral Surg* 1988; 65: 183-185.
34. TEJERINA, J. M.; MENCIA, C.; MARTOS, F.; SIMARRRO, E.: Hiperplasia gingival inducida por nifedipina. Revisión y casos clínicos. *Rev Actual Estomatol Esp* 1988; 48: 21-24.

35. HALL, W. B.: Dilantin hyperplasia. *J Periodon Res* 1969; 4: 36-7.
36. FITCHIE, J. G.; COMER, R. W.; HANES, P. H.; REEVES, G. W.: The reduction of phenytoin-induced gingival overgrowth in a severely diseased patient: a case report. *Compendium* 1989; 10: 314-9.
37. O'NEIL, T.; FIGURES, K.: The effects of chlorhexidine and mechanical methods of plaque control on recurrence of gingival hyperplasia in young patients taking phenytoin. *Br Dent J* 1982; 152: 130-3.
38. DALEY, T. D.; WYSOCKI, G. P.: Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontist. *J Periodontol* 1984; 55: 708-12.
39. MODÉER, T.; DAHLLÖF, G.; THEORELL, K.: Oral health in non-institutionalized epileptic children with special reference to phenytoin medication. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986; 14: 165-168.
40. MODÉER, T.; DAHLLÖF, G.: Development of phenytoin-induced gingival overgrowth in non-institutionalized epileptic children subjected to different plaque control programs. *Acta Odontol Scand* 1987; 45: 81-5.
41. HASSELL, T.; PAGE, R.; LINDHE, J.: Histologic evidence for impaired growth control in diphenylhydantoin gingival overgrowth in man. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 381-384.
42. HASSELL, T.; PAGE, R.; NARAYANAN, A.; COOPER, C.: Diphenylhydantoin gingival hyperplasia: drug-induced abnormality of connective tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 2909-12.
43. KANTOR, M.; HASSELL, T.: Increased accumulation of sulfated glycosaminoglycans in cultures of human fibroblast from phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Dent Res* 1983; 62: 383-7.
44. HALL, B. K.; SQUIRE, C. A.: Ultrastructural quantitation of connective tissue changes in phenytoin-induced gingival overgrowth in the ferret. *J Dent Res* 1982; 61: 9442-52.
45. HASSELL, T.; GILBERT, G.: Phenytoin sensitivity of fibroblast as the basis for susceptibility to gingival enlargement. *Am J Pathol* 1983; 112: 218-23.
46. DAHLLÖF, G.; MODÉER, T.; REINHOLT, F. P.; WIKSTRÖM, B.; HJERPE, A.: Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodont Res* 1986; 21: 13-21.
47. DELLIERS, G. L.; SANTORO, F.; POLLI, N.; BRUNO, E.; FUMAGALLI, L.; RISCIOTTI, E.: Light and electron microscopic study of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1986; 57: 771-5.
48. YAMASAKI, A.; ROSE, G. G.; PINERO, G. J.; MAHAN, C.: Ultrastructure of fibroblast in cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol* 1987; 16: 129-34.
49. LEFEBVRE, E.; HAINING, LABBE, R.: Coarse facies, calvarial thickening and hyperphosphatasia associated with long-term anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1972; 286: 1301-2.
50. WYSOCKI, G. P.; GRETZINGER, H. A.; LAUPACIS, A.; ULAN, R. A.; STILLER, C. R.: Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin A therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 274-278.
51. ESTERBERG, H. L.; WHITE, P. H.: Sodium dilantin gingival hyperplasia. *J Am Dent Assoc* 1945; 32: 16-24.
52. HERBERG, K. P.: Effects of diphenylhydantoin in 41 epileptics institutionalized since childhood. *Sth Med J* 1977; 70: 19-24.
53. KELLN, E.; GORLIN, R.: Healing qualities of an epilepsy drug. *Dent Prog* 1961; 1: 126-9.
54. GOEBEL, R. E.: Sodium diphenylhydantoin association with oral healing. *J Oral Surg* 1972; 30: 191-5.

55. SMITH, Q. T.; HAMILTON, M. J.; BIRES, M. H.; PIHLSTROM, B. L.: Salivary and plasma IgA of seizure subjects receiving phenytoin. *Epilepsia* 1979; 20: 17-23.
56. DAHLLÖF, G.; MODÉER, T.; OTTESKIG.; SUNDQVIST, K. G.: Subpopulations of lymphocytes in connective tissue from phenytoin-induced gingival overgrowth. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 507-12.
57. HASSELL, T.; STANEK, III. E.: Evidence that healthy human gingiva contains functionally heterogeneous fibroblast subpopulations. *Arch Oral Biol* 1983; 28: 617-625.
58. COCKEY, G.; BOUGHMAN, J. A.; HARRIS, E. L.; HASSELL, T. M.: Genetic control of variation. *In Vitro Cell Devel Biol* 1989; 25: 255-9.
59. COCKEY, G.; BOUGHMAN, J. A.; HASSELL, T.: Phenytoin response of gingival fibroblast from humans twins. *J Dent Res* 1987; 66: 320.
60. SCHNEIR, M.; OGATA, S.; FINE, A.: Confirmation that neither phenotype nor hydroxylations of collagen is altered in overgrowth gingiva from diphenylhydantoin treated patients. *J Dent Res* 1978; 57: 506-510.
61. BALLARD, J. B.; BUTLER, W. T.: Proteins of the periodontium. Biochemical studies on the collagen and non collagenous proteins of human gingivae. *J Oral Pathol* 1974; 3: 176-84.
62. MODÉER, T.; MENDEZ, C.; BAHLLÖF, G.; ANDUREN, I.; ANDERSSON, G.: Effecto of phenytoin medication on the metabolism of epidermal growth factor receptor in cultured gingival fibroblast. *J Periodont Res* 1990; 25: 120-7.
63. MODÉER, T.; ANDERSSON, G.: Regulation of epidermal growth factor receptor metabolism in gingival fibroblast by phenytoin in vitro. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 188-91.
64. BRUNIUS, G.; MODÉER, T.: Effect of phenytoin intracellular 45 Ca^{2+} accumulation in gingival fibroblast in vitro. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 485-9.
65. SOUTHREN, A. L.; RAPPAPORT, S. C.; GORDON, G. C.; VITTEK, J.: Specific 5 alpha-dihydrotestosterone receptors in human gingiva. *J Clin Endocrin Metab.* 1978; 47: 1378-1382.
66. WRANA, J. L.; SODEK, J.; BER, R. L.; BELLOWES, C. G.: The effects of platelet-derived transforming growth factor B on normal human diploid gingival fibroblast. *Eur J Biochem* 1986; 159: 69-76.
67. CONRAD, G.; JEFFAY, H.; BOSHES, L.; STEINBERG, A.: Levels of 5.5 diphenylhydantoin and its major metabolite in human serum, saliva and hyperplastic gingiva. *J Dent Res* 1974; 53: 1323-1329.
68. STEINBERG, A. D.; ALVAREZ, J.; JEFFAY, G.: Lack of relationship between the degree of induced gingival hyperplasia and concentration of diphenylhydantoin in various tissues of ferrets. *J Dent Res* 1972; 51: 657-662.
69. Mc GAW, T.; LAM, S.; COATES, J.: Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 293-7.
70. HASSELL, T. M.: Evidence for production of an inactive collagenase by fibroblast from phenytoin-enlarged human gingivae. *J Oral Pathol* 1982; 11: 310-7.
71. LIU, T. C.; BHATNAGAR, R. S.: Inhibition of procollagen proline hydroxylases by dilantin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 142: 253-5.
72. MOY, L. S.; TAN, E. M. L.; KOLNESS, R.; UITTO, J.: Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. *Arch Dermatol* 1985; 121: 79-83.
73. MURPHY, G.; REYNOLDS, J. J.; BRETZ, U.; BAGGIOLINI, M.: Partial purification of collagenase and gelatinase from polymorphonuclear leukocytes. Analysis of their action on soluble and insoluble collagens. *Biochem J* 1982; 203: 209-21.
74. MURPHY, G.; HEMBRKY, R. M.; REYNOLDS, J. J.: Characterization of a specific antiserum to rabbit stromelysin and demonstration of the synthesis of collagenase and stromelysin by stimulated rabbit articular chondrocytes. *Coll Relat Res* 1986; 6: 351-64.
75. MURPHY, G.; COCKETT, M. I.; STEPHENS, P. E.; SMITH, B. J.; DOCHERTY, A. J. P.: Stromelysin is an activator of procollagenase. A study with natural and recombinant enzymes. *Biochem J* 1987; 248: 265-8.
76. MEIKLE, M. C.; ATKINSON, S. J.; WARD, R. V.; MURPHY, G.; REYNOLDS, J. J.: Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: Evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases. *J Periodont Res* 1989; 24: 207-13.
77. DRETCHEN, K. L.; BOWLES, A. M.; RAINES, A.: Protection by phenytoin and calcium channel blocking agents against the toxicity of diisopropylfluorophosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 88: 584-9.
78. FUJII, A.; KOBAYASHI, S.: Nifedipine inhibits calcium uptake of nifedipine-sensitive gingival fibroblast. *J Dent Res* 1990; 67: 332 (Abstr).

79. JONES, G.; WIMBISH, G.; Hydantoin: Antiepileptic Drugs. In: FREY, H.; JANZ, D. (eds): Handbook of experimental pharmacology. Vol 74. Berlin, Springer-Verlag 1985; 351-419.
80. COLOMBANI, P. M.; ROBB, A.; HESS, A. D.: Cyclosporin A binding to calmodulin: a possible site of action on T-lymphocytes. *Science* 1985; 228: 337-9.
81. BROWN, R. S.; SEIN, P.; CORIO, R.; BOTTOMLEY, W. K.: Nitrendipine-induced gingival hyperplasia: First case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 593-6.
82. DREW, H.; VOGEL, R.; MOLOFSKY, W.; BAKER, H.; FRANK, O.: Effect of folate on phenytoin hyperplasia. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 350-6.
83. VOGEL, R.: Relationship of folic acid to phenytoin-induced gingival overgrowth. In: HASSELL, T. M.; JOHNSTON, M. C.; DUDLEY, K. H.; eds. Phenytoin-induced teratology and gingival pathology. New York: Raven Press, 1980; 163-78.
84. ROSE, R.; KOCH, M.; NAHRWOLD, D.: Folic acid transport by mammalian small intestine. *Am J Physiol* 1978; 235: E678-85.
85. GROSSOWICZ, N.: On the mechanism of folate transport in isolated intestinal epithelial cells. *Am J Physiol* 1981; 28: G170-5.
86. BROWN, R. S.; STANISLAO, P. T.; BEAVER, W. T.; BOTTOMLEY, W. K.: The administration of folic acid to institutionalized epileptics: a double blind, randomized, placebo controlled parallel study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: in press.
87. VALLE, K.; BAUER, E.: Biosynthesis of collagenase by human skin fibroblasts in monolayer culture. *J Biol Chem* 1979; 254: 10115-22.
88. BIRKEDAL-HANSEN, H.; COBB, C.; TAYLOR, C.; FULLMER, H.: Synthesis and release of procollagenase by cultured fibroblast. *J Biol Chem* 1976; 251: 3162-8.
89. GRANT, G. A.; EISEN, A. Z.; MARMER, B. L.; ROSWIT, W. T.; GOLBERG, G.: The activation of human skin fibroblasts procollagenase. *J Biol Chem* 1987; 262: 5886-9.
90. ASCENZI, P.; AMICONI, G.; BOLOGNESI, M.; MENE-GATTI, E.; GUARNERI, M.: Trypsin activation. Effect of the Ile-Val dipeptide concentration on Kazal inhibitor binding to bovine trypsinogen. *Biochim Biophys Acta* 1985; 882: 378-8.
91. MENE-GATTI, E.; GUARNERI, M.; BOLOGNESI, M.; ASCENZI, P.; AMICONI, G.: Activating effect of the Ile-Val dipeptide on the catalytic properties of bovine trypsinogen. *Biochim Biophys Acta* 1985; 832: 1-6.

**ASOCIACION ESPAÑOLA DE ENDODONCIA
III SIMPOSIUM NACIONAL DE ENDODONCIA
MADRID 27 Y 28 DE ENERO DE 1995**

INFORMACION:

AEDE

APARTADO DE CORREOS 346

37001 SALAMANCA

FAX: (923) - 21 39 56