

R 23.484

T.D.
5/105

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

**EVALUACIÓN GINGIVAL Y PERIODONTAL TRAS
 TERAPEUTICA PERIODONTAL CAUSAL, EN
 PACIENTES TRATADOS CON NIFEDIPINA Y
 DILTIAZEM**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Depositado en DPTO. ESTOMATOLOGÍA
 de la FAC. ODONTOLOGÍA
 de esta Universidad desde el día 14.11.95
 hasta el día 1.12.95

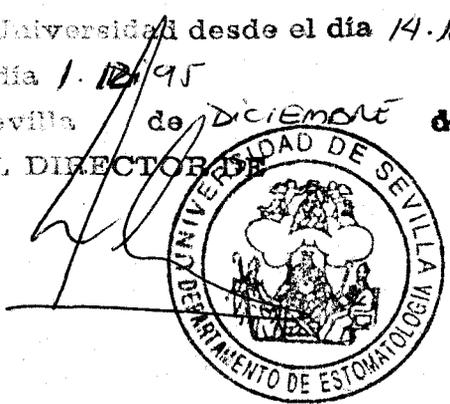
Queda registrada esta Tesis Doctoral
 al folio 223 número 147 del libro
 correspondiente.

Sevilla de DICIEMBRE de 1995

Sevilla, 9 NOV. 1995

EL DIRECTOR

El Jefe del Negociado de Tesis,



[Handwritten signature]

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:
 ANTONIO FRANCISCO SÁNCHEZ SOLÍS
 SEVILLA 1.995**



UNIVERSIDAD
de SEVILLA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Avda. Dr. Fedriani, s/ n
Teléf. (95) 455 98 55
(95) 455 98 56
Fax. (95) 455 98 57
41009 - SEVILLA

D. Pedro Bullón Fernández, Catedrático de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

D. Guillermo Machuca Portillo, Profesor Titular de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que D. Antonio Francisco Sánchez Solís. Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo:

"EVALUACIÓN GINGIVAL Y PERIODONTAL TRAS TERAPÉUTICA PERIODONTAL CAUSAL, EN PACIENTES TRATADOS CON NIFEDIPINA Y DILTIAZEM", que consideramos satisfactorio para optar al Grado de Doctor en Odontología.

Sevilla, a 6 de Noviembre de 1.995

Fdo.: Prof. Bullón Fdez. Fdo.: Prof Machuca P.

Fdo.: Antonio F. Sánchez Solís

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Pedro Bullón Fernández, gran generador de ideas investigadoras. Maestro y director de ésta Tesis.

Al Profesor Guillermo Machuca Portillo, ejecutor incansable de múltiples proyectos. Entre ellos la co-dirección de ésta Tesis Doctoral.

Al Profesor Ríos Santos, por su colaboración y ayuda inestimables en la elaboración de las tablas y gráficos que ilustran el texto.

Al Dr. Lacalle Remigio, por el eficaz tratamiento estadístico de los resultados.

A los demás miembros de las asignaturas de Medicina Bucal y Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla que trabajando en líneas de investigación afines, me ofrecieron su consejo desinteresado y amistad a lo largo de tantos años.

Sin ellos, éste trabajo no hubiese podido llevarse a cabo

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

I. CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES.....	1
II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS AGRANDAMIENTOS GINGIVALES DE ORIGEN MEDICAMENTOSO.....	3
III. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO.....	10
III.1. NOMENCLATURA.....	11
III.2. DEFINICIÓN.....	12
III.3. CLASIFICACIÓN.....	13
III.4. MECANISMO DE ACCIÓN.....	15
III.4.a. RECEPTORES PARA LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO.....	18
III.4.b. SELECTIVIDAD TISULAR.....	21
III.4.c. OTROS MECANISMOS DE ACCIÓN.....	21
IV. EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO.....	22
V. INDICACIONES DE LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO.....	28
VI. EFECTOS SECUNDARIOS Y COTRAINDICACIONES DE LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO.....	30
VI.1. EFECTOS SECUNDARIOS SOBRE LOS TEJIDOS GINGIVALES.....	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
OBJETIVOS.....	37

MATERIAL Y MÉTODO.....	39
EXAMEN CLÍNICO.....	42
MÉTODO ESTADÍSTICO.....	45
RESULTADOS.....	48
A.-ESTUDIO DEL TAMAÑO DE LA ENCÍA.....	48
-VISITA BASAL.....	48
-VISITA FINAL.....	50
- PROPORCIÓN DE PACIENTES CON SOBRECRECIMIENTO GINGIVAL.....	50
B.- PROFUNDIDAD DE SONDAJE Y NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICA.....	51
C.-ÍNDICE DE PLACA Y HEMORRAGIA AL SONDAJE.....	53
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIONES.....	64
RESUMEN.....	66
TABLAS.....	69
FIGURAS.....	70
BIBLIOGRAFIA.....	83

INTRODUCCIÓN

I.- CONSIDERACIONES FARMACOLOGICAS GENERALES.-

Cada vez y con más frecuencia acuden, a las consultas de los estomatólogos y odontólogos, pacientes afectos de patologías susceptibles de ser tratadas con antagonistas del calcio.

Entre los efectos adversos de éstos fármacos, bien por exceso de dosificación, o bien por reacciones atípicas no esperadas, nos podemos encontrar un variado número de patologías:

- Agrandamiento gingival.
- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Lupus Eritematoso.
- Reacciones liquenoides.
- Alteraciones de las glándulas salivales.
- Alteraciones de la lengua.
- Alteraciones gustativas.
- Xerostomía y/o sialorrea.
- Hemorragias y hematomas.
- Pigmentaciones orales. (1)

Pero hay sustancias, que nos deparan sorpresas no esperadas,

que rodeando lo planteado en los ensayos clínicos, solo vamos a detectar cuando se nos remite el efecto adverso tras su uso por la población general.

Es ciertamente frecuente, y así se recoge por los diversos Servicios de Farmacovigilancia, el efecto adverso de los distintos medicamentos de que aquí tratamos.

Las reacciones adversas a medicamentos, se pueden clasificar en:

-REACCIONES DE TIPO A.

-REACCIONES DE TIPO B.

Las reacciones tipo A, son predecibles por los conocimientos que se tienen de las propiedades farmacológicas de la molécula estudiada, estando en el extremo de la curva dosis-respuesta. Podemos poner como ejemplo la acción antiagregante plaquetaria de la aspirina en un caso de hemorragia gástrica.

Son reacciones dosis-dependientes, con una morbilidad alta y una mortalidad baja.

Las reacciones tipo B no se pueden predecir en función de los conocimientos que se tienen sobre el fármaco. Algunas de estas reacciones tienen una base inmunológica, como reacciones tipo IV.

II.-ANTECEDENTES HISTORICOS DE LOS AGRANDAMIENTOS GINGIVALES DE ORIGEN FARMACOLOGICO.-

El agrandamiento de los tejidos gingivales, es considerado como un efecto secundario producido por medicamentos específicos como la Difenilhidantoina (2)(3), la Ciclosporina A (4)(5) los diversos fármacos antagonistas del calcio como: Nifedipina (6), Verapamil (7), Diltiazem (8).

Anatomopatológicamente, los agrandamientos gingivales son tumoraciones no neoplásicas, caracterizadas por un aumento de los elementos conectivos del corion. Hay una fibromatosis múltiple y difusa que solo afecta a los tejidos gingivales.(9)(10).

Desde muy antiguo, es sabido que el consumo de difenilhidantoina produce un agrandamiento gingival (2)(11); ésta circunstancia, ha hecho mostrar interés por éste tema desde principios de éste siglo a numerosos profesionales de la odontología. (3).

En los últimos años, se ha ampliado el número de fármacos que

producen agrandamientos gingivales.

Son fármacos de gran uso en la clínica médica, pero con bastantes efectos indeseables: Los fármacos inmunosupresores (4) y los antagonistas del calcio (12).

El agrandamiento que producen los antagonistas del calcio es similar al que produce la difenilhidantoina pero de menor cuantía (13).

Es también conocido el agrandamiento gingival producido por los inmunosupresores y sobre todo por la ciclosporina A, muy utilizada en los transplantados renales sobre todo (aunque también en transplantados de corazón, hígado, etc.). Todos éstos pacientes empeoran su calidad de vida, ya que a la adversidad propia de sus patologías primarias, hay que añadir las molestias propias que los agrandamientos de encía les produce en la vida diaria de relación.

Los agrandamientos gingivales secundarios al uso de éstos fármacos, mejoran sensiblemente con los hábitos de correcta higiene bucal, pero no llegan a desaparecer por completo.

Sí parece haber un factor común en los mecanismos patogénicos de estos tres tipos de fármacos a la hora de producir agrandamientos gingivales, y ello es una alteración a nivel del metabolismo del calcio y los transportadores implicados; como es el caso de la calcio-calmodulina en los fibroblastos.

No descartándose otros factores menos evidentes, como algunas alteraciones inmunológicas a nivel de los linfocitos T, en los factores de crecimiento epidérmico o en sustancias intersticiales (glucosaminoglicanos sulfatados) (14)(15).

Los mecanismos patogénicos de los agrandamientos gingivales producidos por fármacos, son una de las incógnitas que han tenido a los investigadores ocupados, durante décadas.

Fué en 1.939, con FAURBYE (16), y en 1.959 con STREAN Y LEONI (17), que sugirieron que la alcalinidad del pH, podría ser la causa del agrandamiento gingival .

La reacción adversa de la fenitoina como iniciadora del agrandamiento gingival, causando sobrecrecimiento gingival, se comunicó por primera vez en 1.939.

En 1.940, FRANKEL, dió a conocer una correlación entre la disminución en sangre de ácido ascórbico y agrandamiento gingival (18).

MERRIT Y FOSTER, presentaron dos estudios que contradecían los estudios de FRANKEL (19)(20). THOMA en 1.942, consideró el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina como una forma de estomatitis medicamentosa (21). Este concepto fué discutido por HOUCK y cols(22).

En 1948 BRANDON sugirió que la fenilhidantoina tenía una acción directa sobre el tejido gingival (23).

HOUCK y cols demostraron que los fibroblastos de la piel humana eran estimulados con 2-10 microgramos por mililitro de fenilhidantoina (22).

SHAFER Y NEASE también sugirieron un efecto de estimulación directa de la fenilhidantoina sobre los fibroblastos gingivales (24) (25).

KASAI Y YOSHIZOMI no fueron capaces de detectar un incremento en la proliferación de células gingivales humanas con distintas concentraciones de fenilhidantoina (26).

En 1.948, BRANDON y SCARCELA Y BELLATI concluyeron que los metabolitos de la fenilhidantoina eran la causa de la proliferación celular (23) (27).

CONRAD postuló que el fracaso de los fibroblastos gingivales en convertir la fenilhidantoina en sus metabolitos, tiene como resultado un aumento de la respuesta celular (28).

SIEGMUND en 1.949, postuló que el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina estaba relacionado con el deterioro cerebral y que la encía estaba bajo la influencia del Sistema

Nervioso Central (29).

HAYM en 1.955, consideró que el tejido conectivo en el sobrecrecimiento gingival inducido por fenilhidantoína era INMADURO (30).

KWAST, en 1.956 estimó que el sistema inmunitario estaba comprometido con agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoína (31).

En 1.958, NOACH, y cols. y más tarde WOODBURY y cols., trabajaron sobre la relación existente muy vinculante entre la fenilhidantoína parotídea, la gingival, y el agrandamiento gingival inducido por difenilhidantoína (32)(33).

Esta relación fué discutida por STEINBERG y cols (34).

KORFF y MUTSCHELKNAUSS, en 1.963, sugirieron que la fenilhidantoína inducía una alteración en la síntesis de los glucocorticoides de la corteza adrenal (35).

NENNING aprovechó este concepto para sugerir que coincidía con una depresión de la producción de ACTH.

La fenilhidantoína., produce un aumento en la síntesis de STH y ésta hormona a su vez causa la proliferación de fibroblastos (36).

MILLICHAP, en 1.975 publicó que la fenilhidantoína., podría



ser administrada en cápsulas, en vez de hacerlo en píldoras o elixir, evitándose así el efecto a nivel tópico del agrandamiento gingival producido por F.H. (37).

ANGELOPOULOS, en ese mismo año, también publicó que la fenilhidantoina, inducía la degranulación de los mastocitos que daban lugar a la producción de una sustancia que aumentaba la producción de colágeno (38).

LARMAS, en 1.976, dijo que la fenilhidantoina. tiene un efecto primario, causando la proliferación de células de la capa basal del epitelio oral; así aumentaba el área de contacto epitelio/tejido conectivo. Por otra parte, el epitelio bucal per se puede tener un efecto de inducción sobre los fibroblastos de la vecindad. en éste proceso puede estar involucrada la fosfatasa alcalina (39).

VOGEL, en 1.977, estableció que el agrandamiento gingival causado por fenilhidantoina, era debido a una deficiencia de ácido fólico.

SCHNEIR y cols en 1.978, determinaron que la relación COLÁGENO TIPO I Y COLÁGENO TIPO II, estaba inalterada en la encía inflamada (40); éstas conclusiones, fueron rebatidas por NARAYANAN y HASSELL (41).

SOUTHREN y cols., el 1.978, indicaron que existía un aumento significativo en el número de receptores de 5-alfa-hidrotestosterona por miligramo de proteína en el agrandamiento gingival inducido por fenilhidantoina (42).

JAVED, en 1.980, propuso que la terapéutica con fenilhidantoina, promovía el crecimiento de Bacteroides (43).

Los estudios de SMITH y HINRICHS, se opusieron a ésta teoría (44).

YAHIA y cols., en 1.990, comunicaron la existencia de un aumento de los niveles de AMP-cíclico en los agrandamientos gingivales causados por CICLOSPORINA A (45).

En éste mismo año, PHIPPS y BUCHANAN , observaron la fosforilación oxidativa de la proteína cromosómica en el agrandamiento gingival causado por CICLOSPORINA A.(46).

III.- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO.-

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio son un grupo de fármacos usados profusamente en la terapéutica cardiovascular.

Los primeros fármacos de éste grupo, aparecieron al comienzo de la década de los sesenta. Su principal indicación era el tratamiento de la angina de pecho. Al comienzo de su uso terapéutico, su mecanismo de acción se relacionó con algún tipo de bloqueo adrenérgico o con un mecanismo similar a la papaverina (gran similitud química).

Fué a mediados de esa década, cuando FLECKENSTEIN y cols., estudiando las posibilidades como vasodilatadores coronarios de dos de estos nuevos compuestos, el verapamil y la prenilamina, dedujeron que las propiedades que mostraban exigían la formación de un nuevo grupo farmacológico al que denominaron *calcioantagonistas* o *antagonistas del calcio*.

Esta denominación, se basaba en la comprobación de que la capacidad de dichos fármacos, sobre todo el verapamil, de bloquear el acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardiaco, podía ser invertida añadiendo calcio.(47)

En éste periodo, los llamados *antagonistas del calcio*, eran solo

conocidos como potentes vasodilatadores coronarios y por su efecto inotrópico negativo.

No fué hasta mediados de los años setenta en que LEWIS y cols., describieron su acción vasodilatadora sobre la circulación periférica, al detectar una disminución significativa de la presión arterial media en un grupo de pacientes tratados con verapamil.(48)

También en éstos años, y debido a la introducción de nuevos antagonistas del calcio, también aparecieron nuevas indicaciones terapéuticas, entre otras, para el tratamiento de las taquiarrítmias supraventriculares que convirtieron a este grupo de fármacos en uno de los pilares del tratamiento actual de las enfermedades cardiovasculares.

Sólo comenzar el estudio de éstos compuestos, nos topamos con tres problemas metodológicos:

- Su correcta denominación.
- Características definitorias comunes al grupo
- Clasificación de los fármacos que la componen.

III.1.- NOMENCLATURA

Siendo la denominación de antagonistas del calcio, la más difundida en la literatura médica, y la más aceptada entre la población médica, es preciso decir que es *incorrecta*. Puesto que éstos fármacos no actúan de forma antagónica ante la acción de los

iones calcio sobre los mecanismos celulares y tampoco son competitivos con el calcio por la ocupación de los receptores específicos.(49).

Algunos autores han propuesto la denominación de bloqueadores de la entrada del calcio (50). No obstante, aunque la denominación no es errónea, no lo es del todo acertada; ya que éstos compuestos no bloquean todos los mecanismos por los cuales el calcio puede penetrar en la célula. V.gr.: No bloquean el intercambio entre sodio y calcio como hacen algunos diuréticos (*Amiloride*)

Su mecanismo de acción se basa principalmente, en la inhibición de los iones calcio al interior de determinadas células a través de canales selectivos de la membrana plasmática; de ahí que se haya propuesto el nombre, que nosotros utilizaremos a partir de ahora, bloqueantes de los canales del calcio.

III.2.-DEFINICION

A la hora de definir las características farmacológicas de éste grupo, no nos basta con afirmar que son sustancias que bloquean los canales celulares para el calcio.

Varios cationes inorgánicos como son, el manganeso, el cobre o el lantano, actúan como verdaderos antagonistas del calcio, ya que interfieren con una gran cantidad de procesos celulares dependientes de éste, siendo el bloqueo de los canales del calcio, uno de los

mecanismos sugeridos para explicar sus efectos, aunque no el único (51).

Bajo la denominación de fármacos bloqueadores de los canales del calcio, podemos considerar a aquellas sustancias de índole farmacológico, cuyas principales acciones son un bloqueo selectivo del flujo de calcio a través de los canales específicos que hay en las membranas de las células excitables.

III:3.-CLASIFICACIÓN

En base a la anterior definición, hay sustancias que no poseen estas propiedades, aunque sí la capacidad a ciertas dosis de ejercer parecida acción farmacológica; tal es el caso de la fenitoina, los anestésicos locales, algunos fármacos adrenérgicos, las benzodiazepinas, barbitúricos, etc.(52).

Existen algunos agentes antipsicóticos como las fenotiacinas o el haloperidol que pueden actuar como "antagonistas de la calmodulina" (son fármacos que se unen a la molécula de calmodulina, inactivando el complejo que ésta forma con el calcio) (53).

Son también considerados bloqueadores del calcio intracelular a aquellas sustancias que impiden la liberación de calcio de sus depósitos citoplásmicos (Dantrolene y Rojo de Rutenio).(52)

No son bloqueadores del calcio algunos fármacos (Bepridil, Parhexilina, Prenilamina, Benciclán, Proadifén, (SKF525A) y Terolidina) que hasta este momento han sido considerados así por algunos autores; no solo bloquean los canales del calcio sino que también lo hacen con los canales de sodio (52).

Desde un punto de vista químico, los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, se clasifican:

FENILALQUILAMINAS:

VERAPAMIL.

GALLOPAMIL.

METOXIVERAPAMIL o D600.

TIAPAMIL.

DIHIDROPIRIDINAS.

NIFEDIPINA.

NICARDIPINA.

NITERNDIPINA.

NIMODIPINA.

NISOLDIPINA.

NILUDIPINA.

FELODIPINA.

BENZODIACEPINAS.

DILTIAZEM.

PIPERACINAS.

CINARICINA.

FLUNARICINA.

LIDOFLACINA.

III.4.- MECANISMO DE ACCIÓN

El papel del calcio en el funcionalismo celular es riquísimo. La distribución del calcio en los espacios intra y extracelular es asimétrica; siéndo la concentración extracelular unas 10.000 veces superior a la intracelular. Por ello el gradiente electroquímico tiene su componente hacia el espacio extracelular.

La baja concentración intracelular de calcio, es debida a la poca cantidad que entra por difusión pasiva a las diversas estructuras intracelulares (mitocóndrias, R.E.) los cuales actuan a modo de tampones uniendo y acumulando calcio; y a la existencia de mecanismos que extraen calcio de la célula al exterior. Dentro de éste último mecanismo, existe un sistema de transporte activo mediante una bomba dependiente del ATP, así como un transporte pasivo unido a la entrada de sodio. (54).

¿ QUÉ SON LOS CANALES DEL CÁLCIO?

Al interior de las células excitables, se produce la entrada de calcio a través de canales específicos. Estos canales son de dos tipos:

-CANALES VOLTAJE-DEPENDIENTES.- Se abren al despolarizarse la membrana.

-CANALES RECEPTOR-DEPENDIENTES.- Que se caracterizan por su capacidad de activarse cuando una molécula se une a un receptor de membrana asociado al canal.

De cualquier manera, el estímulo no solo produce la apertura de los canales que se activan mediante receptor, sino que pone en marcha una serie de fenómenos más complejos, entre los que está la liberación de calcio unido a la superficie celular, la salida de calcio de los depósitos intracelulares y la despolarización de la membrana, dando como resultado la apertura de los canales dependientes del potencial (55).

Sobre las propiedades y la estructura de los canales operados por receptor, se conoce muy poco (53).

El canal, es una estructura proteica de 278 Kilodaltons. En el interior posee una zona cargada negativamente, que actúa como filtro selectivo, evitando que otros cationes divalentes (Co y Mn) penetren.

Existen también "sensores de voltaje", que determinan el estado de apertura o cierre del canal (misión que llevan a cabo las compuertas).

Las cargas negativas de la superficie, actúan como áreas de

captación de cationes divalentes que son los que modulan la respuesta del canal frente a la despolarización (53,57).

A bajas concentraciones, por debajo de $1/100.000$ molar, los bloqueadores de los canales del calcio solo inhiben la entrada de calcio a través de sus canales selectivos, ya sean operados por receptor o dependientes de voltaje.

El flujo pasivo de calcio hacia el interior de la célula, cuando ésta está en reposo o la liberación de calcio de los depósitos intracelulares, no son inhibidos por los bloqueadores de los canales del calcio.

En un tejido sin especificar, ante el estímulo que produce el aumento en la concentración de calcio intracelular, el rendimiento de los fármacos bloqueadores del calcio es directamente proporcional al cociente entre el calcio que penetra desde el exterior y el que se libera de los depósitos celulares (cociente I/R). (54,57)

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, bloquean los canales voltaje-dependientes con un mayor rendimiento que los mediados por receptor, aunque también aquí existen diferencias. Mientras que las respuestas inducidas que provocan la despolarización con potasio, son uniformemente sensibles a todos los bloqueadores de los canales del calcio, las respuestas producidas por agonistas, tienen una sensibilidad variable (55).

El tipo de bloqueo que ejercen, los bloqueadores de los canales

del calcio, sobre un determinado canal del calcio, es distinto en función del grupo farmacológico a que pertenezca. De esa manera, el verapamil y en menor grado el diltiazem, bloquean la entrada de calcio en la célula solo cuando el canal está abierto o activado.

Este fenómeno, llamado "dependencia de uso", tiene como consecuencia que la capacidad inhibitoria del flujo de calcio aumenta de forma proporcional a la frecuencia de estimulación a que se someta a la célula, de manera similar a como actúan los anestésicos locales sobre los canales de sodio(58).

La "dependencia de uso", propiedad que no poseen las dihidropiridinas, es la causa de alguna de las propiedades terapéuticas de los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, como por ejemplo, su efecto antiarrítmico.

III.4.a.- RECEPTORES PARA LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO.-

Como hemos podido ver, por razón de sus estructuras químicas, los bloqueadores de los canales del calcio, no forman un grupo farmacológico homogéneo. Por ello, cabe pensar que sus efectos comunes se deban a mecanismos y/o lugares de acción distintos para cada familia.

La circunstancia de que todos los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, ejerzan sus principales acciones farmacológicas

a concentraciones nanomolares y de que posean estereoespecificidad (los L-isómeros, son más efectivos que los D-isómeros) parece indicar la presencia de receptores específicos asociados a los canales de calcio.

El uso de moléculas marcadas con isótopos radiactivos, nos ha permitido la identificación de dichos receptores.

Hasta el momento, se han descubierto tres tipos de receptores estereoespecíficos y saturables para los bloqueadores de los canales del calcio:

- Uno es altamente selectivo para las dihidropiridinas (DPH).
- Otro lo es para las fenilalquilaminas.
- El último, lo es para el Diltiazem.

Durante un tiempo, se pensó que el Diltiazem actuaba sobre el mismo receptor que las fenilalquilaminas.

Hoy día se sabe que son dos receptores claramente diferenciados, aunque su proximidad física nos pueda inducir a confusión, especialmente si los medios de detección son poco precisos (59).

Los tres tipos de receptores, están situados en la proximidad del canal del calcio sobre el que actúan. En el caso de las DPH, se piensa que su receptor está asociado y forma parte de la zona externa del canal, habiéndose especulado antes de la identificación del receptor con la idea de que las DPH "taponaban" físicamente el canal, precisamente por su intimidad con el poro. (51).

En cuanto al receptor para el verapamil y sus derivados, algunos autores piensan que está situado en la cara citosólica de la membrana plasmática, asociado al canal de calcio de la misma manera que el lugar de unión para el diltiazem (56).

Es menester señalar, que cada uno de éstos receptores, poseen dos estados, denominados de alta y de baja afinidad, respectivamente.

El que se encuentren en uno o en otro estado depende, entre otros factores, de la presencia de iones, especialmente calcio; de la presencia de fármacos(como lo son los propios bloqueadores de los canales del calcio) o de la temperatura.(60).

De ésta manera, mientras se necesita una concentración micromolar de calcio en el medio, para estabilizar el estado de alta afinidad del receptor de DPH, la presencia de cationes divalentes inhibe la unión del verapamil o el diltiazem a sus receptores(60).

Además de esto, hay interacciones alostéricas entre los tres tipos de receptores. La ocupación del receptor para el verapamil, produce un efecto negativo sobre la afinidad de los otros receptores por sus ligandos. Por el contrario, tanto el diltiazem como las DPH, potencian mutuamente la afinidad de sus receptores, disminuyendo ambos la del receptor para el verapamil.(61,62).

Tras el descubrimiento de los receptores para los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, se han barajado varias hipótesis, sobre su significado biológico y sobre su origen evolutivo.

En la actualidad, no se conoce ninguna molécula que actúe como

ligando endógeno de éstos receptores.

Recientemente, se trabaja con la hipótesis de la acción de los leucotrienos como ligandos endógenos; Ya que su mecanismo de acción sobre la célula, ejerce un efecto directo en la apertura de los canales del calcio. No obstante, está por estudiar la afinidad leucotrienos-receptores de los canales del calcio (63).

III.4.b.- SELECTIVIDAD TISULAR

Es otra característica de los fármacos bloqueadores de los canales del calcio. Dichos fármacos son más o menos efectivos, en función del grupo al que pertenezcan; por ello en el miocardio isquémico disminuye la afinidad y el número de receptores de hidropiridinas y verapamil en tanto que la hipertensión arterial aumenta el número de lugares de unión para la hidropiridina. Ello nos demuestra su especificidad terapéutica (56).

III.4.c.- OTROS MECANISMOS DE ACCIÓN

ACCIONES INTRACELULARES

El diltiazem es capaz de enlentecer el intercambio sodio/calcio a través de la membrana mitocondrial. El verapamil, bloquea la ATPasa calciodependiente del sarcolema. El diltiazem, estimula la sodio/potasio ATPasa en preparaciones de aorta de conejo (64).

BLOQUEO DE RECEPTORES

Además de la interacción con sus receptores específicos, algunos fármacos bloqueadores de los canales del calcio, tienen la capacidad de bloquear otros receptores de membrana en las células excitables. Es el caso del verapamil y en menor grado el diltiazem que inhiben la respuesta a la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa-2 (65,66).

El verapamil, bloquea los receptores alfa-1 (67).

El verapamil, es un antagonista de los receptores betaadrenérgicos (beta-1) (68).

Todos estos efectos solo son palpables a altas concentraciones, nada usuales en los niveles terapéuticos en plasma del fármaco libre; por ello su repercusión clínica está en entredicho. No obstante, al ser compuestos lipofílicos, su concentración en zonas lipofílicas con presencia de receptores puede diferir de la concentración estandar en plasma.

ANESTÉSICO LOCAL

Algunos fármacos bloqueadores de los canales del calcio en altas concentraciones, ejercen efectos que van desde la inhibición de la corriente rápida de entrada de sodio en la célula cardiaca hasta el bloqueo de la transmisión nerviosa.

Tienen acción como anestésicos locales solo el verapamil y el diltiazem (69,70).

IV.-EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO

EFEECTO SOBRE LA CONTRACTILIDAD CARDIACA

La depresión de la contractilidad cardíaca, es uno de los efectos "in vitro" más llamativo de los fármacos bloqueadores de los canales del calcio.

Es una acción dosis-dependiente y común a todos los bloqueadores de los canales del calcio en diferente grado; siendo la nifedipina más potente en relación con el verapamil y el diltiazem. La inhibición de la contractilidad cardíaca también depende de la concentración de calcio en el medio.

Es más pronunciada con niveles bajos de calcio, y desapareciendo el efecto inotrópico negativo a altas concentraciones (69).

La disminución de la contractilidad cardíaca, tiene como consecuencia la disminución del trabajo cardíaco y el menor consumo de oxígeno en el miocardio.

EFECTOS SOBRE LA CONDUCCIÓN CARDÍACA

La Nifedipina facilita la conducción aurículo-ventricular ya que activa de forma refleja el sistema simpático secundariamente a su efecto hipotensor que es más potente que en el resto de los fármacos bloqueadores de los canales del calcio (71).

EFECTOS SOBRE LA CIRCULACIÓN CORONARIA

En estudios experimentales, se ha podido comprobar que los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, reducen la resistencia vascular y aumentan el flujo en corazón aislado.

In vivo, se consigue una mayor concentración de oxígeno en el seno coronario con un mayor flujo sanguíneo.(64).

El incremento del flujo, ocurre tanto en grandes como en pequeñas arterias. Por otra parte, los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, dilatan las arterias colaterales; hecho de indudable transcendencia clínica.

La nifedipina es el más potente vasodilatador coronario, tanto in vitro como in vivo.

EFEECTO SOBRE EL MÚSCULO LISO VASCULAR

Los bloqueadores de los canales del calcio, provocan una disminución de la contractilidad tónica y fásica, dando consecuentemente una vasodilatación. Esta acción sobre la musculatura lisa vascular, es tanto más efectiva cuanto mayor fuere la vasoconstricción preexistente.

La acción sobre el músculo liso venoso, es de escasa cuantía. Es la nifedipina la que ha demostrado tener mayor acción en éste efecto, aunque todos los fármacos bloqueadores de los canales del calcio tienen acción vasodilatadora.(72)

EFECTOS HEMODINÁMICOS

Los efectos de los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, difieren sensiblemente si han sido ensayados in vitro o in vivo. La causa radica en el potente efecto vasodilatador que tienen y la posterior reacción adrenérgica que ocasionan.

La nifedipina, al ser el más hipotensor, origina una descarga

simpática, dando lugar a taquicardia e inotropismo positivo.

La nifedipina, disminuye la tensión arterial, mejora la contractilidad y la conducción a través del nódulo aurículo-ventricular, eleva ligeramente la frecuencia cardíaca. en consecuencia, la nifedipina aumenta de forma moderada el gasto cardíaco.

El verapamil, es un vasodilatador menos potente que la nifedipina.

El verapamil in vivo produce hipotensión, pero la taquicardia refleja, está equilibrada por el efecto cronotrópico negativo directo del fármaco. Por ello, no se altera la frecuencia cardíaca ni la contractilidad miocárdica. Sí se enlentece la conducción en el nódulo A-V. En términos generales, el gasto cardíaco no se modifica con el verapamil.

La capacidad vasodilatadora del diltiazem es menor que la de otros bloqueadores de los canales del calcio. El efecto hipotensor es menor. Son más palpables los efectos directos, al tener una menor respuesta adrenérgica .

La administración de diltiazem, da lugar a una hipotensión y a una ligera pero sostenida disminución de la frecuencia cardíaca. A una depresión de la contractilidad miocárdica y a un enlentecimiento de la conducción A-V. (73,74).

EFECTO SOBRE EL MÚSCULO LISO NO VASCULAR

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, inhiben

también la contracción del músculo liso no vascular: Tubo digestivo, musculatura bronquial, útero, vejiga y uretra (75).

EFFECTO SOBRE EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

La transmisión neuromuscular, no se ve alterada por éstos fármacos.

La contracción es inhibida si se utilizan altas concentraciones. Ésto resulta contradictorio, ya que el músculo esquelético es un tejido muy rico en receptores para la dihidropiridina. Esta alta cantidad de receptores no concuerda con la realidad de que la contractilidad del músculo esquelético depende fundamentalmente de las reservas intracelulares de calcio y no del flujo de entrada de calcio exógeno.(76).

EFFECTO PROTECTOR CELULAR

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, además de contribuir a evitar la isquemia tisular por sus efectos hemodinámicos, protege a la célula de la entrada masiva de calcio que desencadena la necrosis final en un tejido (77).

EFFECTO SOBRE EL S.N.C.

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, a dosis terapéuticas, no producen ningún efecto sobre el S.N.C. Ya que en condiciones normales no se llegan a alcanzar altas concentraciones de éstos fármacos en S.N.C.. No obstante en condiciones de hipoxia

o con el uso de otros fármacos, se puede variar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (76).

EFFECTO SOBRE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS.-

- Suprimen la producción de insulina en las células de los islotes pancreáticos.
- Suprimen la liberación de oxitocina y vasopresina en la hipófisis.
- Se bloquea la secreción de catecolaminas por la médula adrenal.
- Inhiben de forma significativa la síntesis de progesterona, estimulada hormonalmente en el ovario.

Todas éstas acciones son consecuencia del importante papel que juega el calcio en el acoplamiento excitación-secreción en las células endocrinas.(78,79).

EFFECTO SOBRE LA LIBERACIÓN DE NORADRENALINA

Debido al efecto simpático, originado por su efecto hipotensor, los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, provocan una elevación plasmática de los niveles de noradrenalina.

Por el contrario, se ha demostrado que a altas concentraciones, éstos fármacos inhiben la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas.(76).

EFFECTO ANTIHISTAMÍNICO

A altas concentraciones, éstos fármacos pueden inhibir la

liberación de histamina por basófilos y mastocitos.(76).

V.- INDICACIONES DE LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO

- CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.-

- Angina de reposo.- Se han usado todos los fármacos bloqueadores de los canales del calcio en el tratamiento de ésta patología, siendo la nifedipina particularmente efectiva (51,71, 80).

- Angina de esfuerzo.- Sobre todo en pacientes en la que ésta es resistente a nitratos o a betabloqueantes (51).

- Infarto de miocardio.- Éstos fármacos, reducen el tamaño del infarto, incrementando el flujo sanguíneo coronario en las áreas isquémicas y disminuyendo la demanda de oxígeno. A esto se debe añadir el efecto cardioprotector que previene la necrosis al impedir la entrada masiva de calcio en la célula.

También son usados éstos fármacos en la cirugía de revascularización coronaria. (75,80).

- MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA.-

El tratamiento prolongado, parece que reduce el proceso hipertrófico.

- INSUFICIENCIA CARDÍACA.-

- ARRÍTMIAS.-

Sólo el verapamil y el diltiazem son útiles.

En clínica, se han empleado en el tratamiento de la fibrilación y

el flutter auricular.

También se han usado en la profilaxis y supresión de las taquicárdias supraventriculares paroxísticas.

De forma ocasional, éstos fármacos pueden ser útiles en algunas taquicardias ventriculares. (71,81).

- HIPERTENSIÓN ARTERIAL.-

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, son potentes vasodilatadores arteriales; habiendo demostrado ampliamente su efectividad en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, apenas afectan la presión arterial normal.

Son especialmente útiles en el tratamiento de la hipertensión con bajos niveles de renina que suele ser resistente a los betabloqueantes. En los tratamientos prolongados, se reduce ostensiblemente el tamaño cardiaco, desapareciendo los signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda.

- PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL.-

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio más empleados en éstas patologías son las DPH de última generación y las piperacinas, que son los fármacos que tienen más selectividad sobre los vasos cerebrales.

Las patologías más comunes en éste ámbito son:

- Insuficiencia vásculo-cerebral crónica.
- Infarto cerebral.

- Hemorragia subaracnoidea.
- Migraña.

- FENÓMENO DE RAYNAUD.-

La mejoría clínica tras el uso de éstos fármacos, se manifiesta en la disminución de la frecuencia y gravedad de los ataques, en la reaparición del pulso digital y en la cicatrización de las lesiones cutáneas (82,83).

- PATOLOGÍAS NO CARDIOVASCULARES.-

Aquí el uso de éstos fármacos, hay que matizarlo ya que alguna de las indicaciones no están totalmente aceptadas y otras son meras hipótesis de trabajo. Bajo estas observaciones, las enumeramos:

- Síndrome vertiginoso. (84)
- Epilepsia y convulsiones.(85,86).
- Asma de esfuerzo. (75).
- Alteraciones de la motilidad esofágica. (75).
- Trastornos ginecológicos.(75).

VI.- EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES DE LOS ANTAGONISTAS DEL CÁLCIO

En general, los efectos indeseables originados con la administración de fármacos bloqueadores de los canales del calcio, son de muy poca entidad. la mayoría de éstos efectos son consecuencia de su acción sobre el sistema cardiovascular.

Los principales efectos secundarios para el verapamil son: Mareos,

nauseas, rubefacción y estreñimiento.

Se han publicado casos de ligera hepatotoxicidad, galactorrea, cefalea, prurito y nerviosismo.

Los efectos más graves son: Hipotensión, shock, bradicardia y paro sinusal, bloqueo A-V y asistolia.

Los principales efectos secundarios de la nifedipina son: Primero y principal la vasodilatación excesiva que conlleva: rubefacción, cefaleas, hipotensión y palpitaciones. Ocasionalmente, edemas maleolares bilaterales que no representan una complicación grave ya que no se deben a insuficiencia cardíaca ni a retención hidrosalina sino a una vasodilatación reversible al cesar el tratamiento.

El diltiazem, tiene menos efectos indeseables que los demás fármacos bloqueadores de los canales del calcio.

Las CONTRAINDICACIONES mas comunes en los fármacos bloqueadores de los canales del calcio son:

- Bloqueo A-V.
- Síndrome del nódulo sinusal enfermo.
- Bradicardia marcada.
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Hipotensión.
- Fallo ventricular.
- Infarto de miocardio reciente.
- Intoxicación digitálica.

En general, son contraindicaciones de baja incidencia, que junto con los también escasos efectos indeseables y extenso campo terapéutico, hacen de los fármacos bloqueadores de los canales del

cálcio que sean los de mayor interés en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

VI.1.- EFECTOS SECUNDARIOS SOBRE LOS TEJIDOS GINGIVALES

Este grupo farmacológico es usado para el tratamiento de las anginas de pecho, arritmias e hipertensión. Relaja la musculatura perivascular dilatando las coronarias y otros vasos.

Es la nifedipina, el primer cálcio-antagonista que fué estudiado como productor de agrandamientos gingivales en 1.984 (87,88).

Desde esa fecha, se han comunicado muchos casos producidos por la nifedipina, y también por otros fármacos del grupo, como el verapamil, diltiazem, felodipina y nitrendipina (89,90,91,92).

El agrandamiento gingival producido por los antagonistas del cálcio, es similar al producido por la fenitoina, pero no se ha observado en edéntulos.

Igual que ocurre con las hidantoinas y con la ciclosporina, la hipertrofia regresa tras la retirada del fármaco. La incidencia es de un 15 %.

Histológicamente, se observa una proliferación de fibroblastos sin

infiltrado inflamatorio y cierto incremento de la vascularización, lo cual parece estar relacionado con la capacidad vasodilatadora del fármaco

El bloqueo de los canales del calcio afecta a la producción de colagenasa por parte de los fibroblastos de la encía.

La nifedipina, inhibe la producción de Interleukina-2 y la proliferación de linfocitos T. Cabe la especulación del efecto inmunosupresor de la nifedipina, como causa del agrandamiento gingival.

Histológica y clínicamente, es una hipertrofia semejante a la producida por otros fármacos, como ciclosporina y difenilhidantoína.

Ramón y cols., describieron por primera vez en 1.984 cinco pacientes que presentaban un cuadro de agrandamiento de encía, secundario a la administración de nifedipina (88).

Posteriormente se han comunicado más casos en la literatura médica y odontológica mundial.

El estudio histológico de las lesiones con hiperplasia nos muestra acantosis, elongación de las crestas interpapilares, infiltrado inflamatorio linfohistiocitario perivascular.

Generalmente, la tinción con azul alcian suele ser francamente positiva en el dermis.

Desde la aparición de estudios recientes, podemos afirmar que



realmente existe un aumento en el número de algunas estirpes celulares (fibroblastos), por lo que podemos denominar específicamente a éste cuadro con el nombre de HIPERPLASIA (93).

La patogenia del agrandamiento de encía secundario a la toma de antagonistas del calcio, no está totalmente clarificada

Primeramente, no todas las áreas de encía reaccionan uniformemente.

Las áreas de hiperplasia, son más llamativas en las zonas vestibulares de la encía de los dientes anteriores

Por otra parte, debido al control que el ión calcio ejerce sobre las colagenasas de los mamíferos, el bloqueo del paso de éste elemento al interior de las células (fibroblastos) por la nifedipina, podría ocasionar un desequilibrio en la producción de colágeno en diversos tejidos.

Algunos autores, han ratificado que en el agrandamiento gingival secundario a la toma de nifedipina, se produce un aumento de la sustancia fundamental del corion, fundamentalmente por un incremento en la síntesis de glicosaminoglicanos sulfatados.

Éste acontecimiento, se observa con menor frecuencia tras el uso de los demás fármacos bloqueadores de los canales del calcio (verapamil y diltiazem).

El tiempo de latencia desde que comienza la administración del fármaco, hasta que aparecen las primeras lesiones es variable: Transcurriendo desde pocos meses, hasta superar los nueve. Es por ello que las dosis administradas cuando ya se observa el agrandamiento gingival, es diferente según los distintos autores.

Tras la suspensión de la medicación, el agrandamiento de la encía disminuye de forma casi completa en un plazo de cuatro a seis meses

La correcta higiene oral, es un factor muy importante a considerar en éstos pacientes, ya que en su defecto se favorece la aparición de las lesiones hiperplásicas en las encías

PLANTEAMIENTO

DEL

PROBLEMA

Tal como hemos podido apreciar en la introducción, está perfectamente establecido el hecho de que los fármacos antagonistas del calcio producen sobrecrecimientos gingivales.

Diferentes estudios (94), han demostrado cómo principalmente la nifedipina, aunque también otros como el diltiazem y el verapamil producen éste tipo de fenómenos.

Sin embargo debemos observar que la mayor parte de los estudios referidos a éste problema, son estudios de tipo transversal, ya que los estudios longitudinales son enormemente complicados de realizar; sobre todo por la pérdida de individuos que se produce a lo largo del desarrollo del trabajo.

Pensamos que el conocimiento del desarrollo de éstos agrandamientos a lo largo del tiempo, será muy interesante a la hora de esclarecer su comportamiento; de manera que podamos explicarnos efectivamente cuales son los cambios que van a experimentar los tejidos periodontales a lo largo del tiempo, viendo si las medidas del tratamiento periodontal al uso, son efectivas a la hora de controlar el cuadro clínico.

Sabemos que la terapéutica periodontal produce una mejora en los parámetros clínicos y que el tratamiento no quirúrgico genera un aumento del nivel de inserción y una reducción de la profundidad

de la bolsa (95).

No sabemos sin embargo, si éstos parámetros pueden ser aplicados a los pacientes tratados con antagonistas del calcio, en el sentido de que produzcan en el transcurso del tiempo ciertos cambios en el metabolismo del tejido gingival que modifiquen la respuesta al tratamiento periodontal.

Habida cuenta de la importancia que tiene el control de la salud gingival del nutrido grupo de pacientes consumidores de calcioantagonistas, (hipertensos, pacientes con angor, etc..), hemos desarrollado el presente estudio con los siguientes objetivos:

OBJETIVOS.-

1.- Valorar a lo largo del tiempo (1 año), el estado de la encía de un grupo de pacientes consumidores de calcioantagonistas (nifedipina), denominados GN ; en comparación con un grupo de control sistémicamente sano denominado GS, y otro grupo de control de pacientes cardiopatas pero sin tratamiento con calcioantagonistas y denominado GC, en base a los siguientes parámetros:

- INDICE DE PLACA BACTERIANA.
- INDICE DE HEMORRAGIA.
- NIVEL DE INSERCIÓN PERIODONTAL.
- PROFUNDIDAD DE BOLSA.

2.- Valorar a lo largo del tiempo (1 año), el estado de un grupo

de pacientes consumidores de calcioantagonistas (diltiazem) y denominado (GD), en comparación con un grupo de control sistémicamente sano (GS) y otro grupo de control con cardiopatía y sin tratamiento (GC) en base a los siguientes parámetros:

- ÍNDICE DE PLACA BACTERIANA.
- ÍNDICE DE HEMORRAGIA.
- NIVEL DE INSERCIÓN PERIODONTAL.
- PROFUNDIDAD DE LA BOLSA.

3.- Valorar la respuesta al tratamiento periodontal en fase causal, a lo largo del tiempo (1 año) de los pacientes consumidores de nifedipina y diltiazem (GN y GD), frente a los grupos de control (GS y GC).

MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionaron 55 pacientes de ambos sexos que se agruparon de la siguiente manera:

- 12, fueron denominados como grupo de control, médicamente sano (GS), seleccionándose entre los pacientes que solicitaban asistencia de la asignatura de Periodoncia en la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Todos ellos padecían una periodontitis moderada con al menos dos bolsas, con profundidad de sondaje entre 3 y 5.5 m.m.

Ninguno había consumido nunca antagonistas del calcio, betabloqueantes, ciclosporina o hidantoínas.

Para despistar la existencia de una cardiopatía sin diagnosticar, se les sometió a una exploración general en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla. Este examen consistía, en un análisis de sangre y orina, medición de la presión arterial, electrocardiograma, y una radiografía pósterio-anterior de tórax.

- 12 pacientes fueron denominados como grupo control con cardiopatía sin tratamiento con calcio-antagonistas (GC).

Éstos pacientes fueron seleccionados durante un periodo de tiempo de seis meses, entre los pacientes que eran tratados en el

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario "Virgen Macarena". Estos pacientes debían tener una serie de características en común:

Padecer una cardiopatía isquémica. No tener otra enfermedad general. No haber consumido antagonistas del calcio desde hacía al menos un año. Someterse a un tratamiento basado en el uso de vasodilatadores venosos (Mononitrato de Isosorbide), agentes betabloqueantes y anticoagulantes cumarínicos.

- 13 fueron considerados como grupo de consumidores de diltiazem (GD).

Los criterios considerados para elegir a estos pacientes, eran los mismos que los del grupo anterior; aunque estos pacientes debían haber estado consumiendo diltiazem desde hacía al menos 6 meses, no habiendo consumido ningún otro antagonista del calcio desde al menos ese mismo periodo de tiempo. El resto del tratamiento debía ser igual o similar al expuesto al hablar del grupo 2.

- 18, fueron considerados como grupo consumidor de nifedipina (GN). siguiendo los mismos criterios del grupo 2. Pero éstos pacientes en vez de consumir diltiazem, debían de consumir nifedipina.

Nos aseguramos de que el estado general de los pacientes, no pudiera verse alterado por nuestro estudio.

De cualquier forma, antes de comenzar el estudio, todos los pacientes eran informados sobre las características del mismo, debiendo firmar un consentimiento por escrito.

Éste protocolo fué autorizado por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla.

EXAMEN CLÍNICO

A cada paciente se le sometió al siguiente protocolo de estudio:

- MEDIDA DEL TAMAÑO GINGIVAL.-

Ésto se consiguió mediante la obtención de unos modelos de estudio de escayola, a partir de unas impresiones convencionales de Alginato (FIGURA 9).

Basándonos en el Sistema de Seymour (96), el tamaño de la encía se midió en dirección labio-lingual utilizando un medidor de espesores en las zonas vestibulares e interproximales de los segmentos anteriores, superior e inferior .

Según ésto resultaban seis puntos de medida en vestibular y siete en interproximal (desde distal del 13, a distal del 23 en cada segmento). No eran considerados adyacentes los sitios con espacios edéntulos.

De todas formas, nuestro método difería del de SEYMOUR, en que nosotros medimos utilizando valores absolutos en milímetros.

Todas las medidas se obtuvieron por el mismo examinador y a doble ciego.

- NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICA Y PROFUNDIDAD DEL SONDAJE.-

Éstas medidas, se llevaron a cabo referidas a una férula de acrílico termopolimerizable que era elaborada sobre los modelos de escayola, y sobre la que se trazaban tres marcas considerando las zonas distal, medial y mesial, en las caras vestibular y lingual de cada diente (FIGURA 10)

Ésto nos permitía obtener seis medidas, con la misma inclinación, colocando en el mismo lugar la sonda periodontal en cada diente a lo largo de todo el estudio.

De esa forma se obtuvieron dos lecturas en cada localización:

- Desde el límite de la placa al margen gingival libre.
- Desde el límite de la placa a la zona más apical de penetración de la sonda (Nivel de inserción clínica) (FIGURA 11).

La diferencia entre estos puntos, determinaba la profundidad de la bolsa. Para determinarla con mayor fiabilidad, se empleó una sonda de presión controlada, VINE VALLEY RESEARCH MODEL 205, 1.037 South Lake Road. Middlesex New York 14507. ; con la cual se podía obtener una presión de sondaje de 177 N / cm² (FIGURA 12).

-ÍNDICE DE PLACA Y HEMORRAGIA AL SONDAJE.-

El índice de placa se registró, utilizando el Índice de O'Leary (97).

La hemorragia al sondaje se evaluó utilizando el Índice de Van der Velden (98), con la misma sonda electrónica de presión

controlada.

Todos los pacientes, fueron instruidos, para la realización de la higiene oral, mediante el empleo de la técnica de cepillado sulcular de Bass; y del cepillado interdental utilizando cepillos interproximales. Estos conceptos eran reforzados en cada una de las visitas. Así mismo, se llevó a cabo un raspado y alisado radicular y un pulido dental bajo anestesia local, en cuatro sesiones, usando curetas periodontales universales (Columbia 13-14) (FIGURA 13).

La medida del nivel de inserción clínica y de la profundidad del sondaje, se llevó a cabo a los cuatro y a los ocho meses después de la primera visita. En ese mismo momento, también se evaluó el índice de placa y la hemorragia al sondaje. Todas estas medidas se registraron a los doce meses, cuando los pacientes acudían para la última revisión; tomándose en ese instante nuevas impresiones de Alginato para la consecución de unos modelos de escayola en los que se pudiese medir el estado final de la encía.

Todas éstas medidas, fueron también llevadas a cabo por el mismo examinador, a doble ciego, que había sido calibrado con anterioridad, para medir la reproductibilidad del estudio.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Se utilizó una estadística descriptiva de las mediciones (Media y Desviación Estandar), calculada para cada variable, en cada visita.

El efecto de la edad de los pacientes, se valoró introduciendo un análisis de la covarianza (ANCOVA).

El ajuste de la comparación entre grupos, se llevó a cabo entre la medición basal (1ª) y los datos de la última visita.

Cuando se establecían diferencias estadísticamente significativas, se aplicaba el "Test Multiparamétrico de STUDENT-NEWMAN-KEULS".

Para encontrar la proporción de sujetos con sobrecrecimiento gingival, se tomaba el valor medio de la media, en el grupo de control en cada visita.

Si la valoración del tamaño de la encía en cada paciente era mayor de ese valor, al paciente se le consideraba como paciente con sobrecrecimiento gingival.

Se calculó y comparó el número de pacientes con sobrecrecimiento gingival entre los cuatro grupos, mediante el test de chi-cuadrado.

El sangrado y la hemorragia al sondaje, se expresaron referidas a los sitios de la arcada que mostraban placa o sangrado en cada individuo.

Las diferencias proporcionales, fueron comparadas mediante el test de chi-cuadrado.

Para analizar los cambios entre visita y la valoración de las distintas variables (índice de placa, hemorragia al sondaje, nivel de inserción y profundidad de bolsa), se utilizó un test de análisis de la varianza de medidas repetidas (ANOVA R.M.); considerando la normalidad de las variables.

De cualquier forma, cuando había algún tipo de interacción significativa entre los diferentes factores (grupo de tratamiento y visita), se llevó a cabo un test de comparación múltiple, TEST DE WILCOXON; ajustándose los niveles de significación mediante los criterios de BONFERRONI.

Un método alternativo de valorar los parámetros clínicos, fué establecer un punto de referencia y una vez hecho ésto observar la proporción de sitios que desarrollaron sobrecrecimientos por encima de él en cada grupo.

La referencia utilizada para el punto de inserción y para la



profundidad de la bolsa, era mayor o igual de 2 mm.

Estas proporciones se compararon mediante el TEST DE CHI-CUADRADO.

RESULTADOS

De los 55 pacientes, que comenzaron el estudio, 11 se perdieron o fueron desechados a lo largo del año que duró el trabajo (20 %).

De estos pacientes desechados, tres pertenecían al grupo de control sin cardiopatía (GS), cinco al grupo de control con cardiopatía (GC), dos al grupo de estudio del diltiazem (GD) y uno al de nifedipina (GN).

Los motivos de abandono de éstos pacientes fueron muy variados; de tal manera que dos de ellos hubieron de ingresar en el hospital por agravamiento de sus problemas cardiológicos. Uno de ellos falleció a causa de su patología cardiovascular. El resto no acudieron a las visitas correspondientes por motivos desconocidos.

A.- ESTUDIO DEL TAMAÑO DE LA ENCÍA

- VISITA BASAL (1ª).-

Al realizarse la medición del tamaño de la encía, en las localizaciones vestibular e interproximal de cada grupo de pacientes, pudo observarse, como al realizar la media de cada una de éstas mediciones siempre se encontraban valores superiores en los registros realizados en localizaciones interproximales que en los

vestibulares.

En el caso de las mediciones interproximales, alcanzaron su valor medio máximo en el grupo tratado con nifedipina, en el que se llegaba hasta los 4 m.m.

Con respecto a las mediciones a nivel vestibular, se localizaron las de mayor tamaño medio, en el grupo tratado con diltiazem, en el que se acercaban a los 2.5 m.m. (FIGURA 1).

En la figura 1, puede observarse, cómo existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; descartando previamente las diferencias que pudieran existir con respecto a la edad u otros factores dentro de los grupos.

Estas diferencias son significativas tanto en las localizaciones vestibulares (ANCOVA $P=0.003$), como interproximales (ANCOVA $P= 0.0005$).

A la hora de identificar entre qué grupos existían esas diferencias, se utilizó un método de comparación múltiple tal cual es el Test de Student-Newman-Keuls. La comparación del grupo sano, frente al grupo de pacientes con cardiopatías y el grupo de pacientes tratados con diltiazem con el grupo de pacientes tratados con nifedipina, no fué estadísticamente significativo.

Sin embargo, fueron significativas las diferencias entre las medias del grupo de control sano, frente al grupo de pacientes tratados con diltiazem y nifedipina.

Siendo también significativa la comparación de las medias del grupo de pacientes con cardiopatía, frente a los grupos de pacientes

tratados con diltiazem y nifedipina.

Estas consideraciones eran válidas, tanto en localizaciones vestibulares como interproximales (FIGURA 1).

-VISITA FINAL.-

Cuando se llevaron a cabo las comparaciones según la edad entre los grupos, no existieron diferencias significativas entre las medidas vestibulares (ANCOVA $p=0.26$), pero sí las hubo entre las medidas interproximales (ANCOVA $p=0.003$).

Los valores obtenidos en las localizaciones interproximales en el grupo de control sano, presentaban tan solo diferencias con respecto al grupo de pacientes tratados con diltiazem y nifedipina, respectivamente; y de los pacientes del grupo de control con cardiopatía , con respecto al grupo de pacientes tratados con diltiazem y el grupo de pacientes tratados con nifedipina (Test de Student-Newman Keuls) (FIGURA 2).

-PROPORCIÓN DE PACIENTES CON SOBRECRECIMIENTO GINGIVAL.-

Con objeto de encontrar la proporción de pacientes con sobrecrecimiento, se tomaron como valores de referencia la media

del grupo de control en cada visita.

En la visita basal (TABLA 1), se contabilizaron más pacientes con sobrecrecimiento en los otros tres grupos (GC, GD y GN) . Siendo las diferencias observadas, estadísticamente significativas ($p= 0.0015$).

En la visita final, tal como se observa también en la Tabla 1, las diferencias entre los cuatro grupos, fueron estadísticamente significativas ($p= 0.0002$).

En esta última visita, se observó una reducción de los valores pero con dos tendencias. De tal manera que en los grupos de diltiazem y nifedipina (GD y GN), esta reducción era poco pronunciada; siendo en el grupo de control con cardiopatía (GC), bastante más marcada.

B.-PROFUNDIDAD DE SONDAJE Y NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICA.-

Tal y como se observa en la FIGURA 3, en la que se expresan los valores medios medidos en milímetros de la profundidad del sondaje obtenido en cada visita en cada uno de los grupos; puede observarse cómo la disminución de la medida de las bolsas es menos evidente en el grupo de pacientes tratados con diltiazem (GD) (de 2.88 a 2.15) y en el grupo de pacientes tratados con

nifedipina (GN) (de 3.22 a 2.41) que en el grupo de pacientes de control sano (GS) (de 2.51 a 1.09) y en el grupo de pacientes de control con cardiopatías (GC) (de 2.66 a 0.85).

Los valores medios del nivel de inserción, tal y como se observa en la FIGURA 4, han sido valorados con respecto a los cambios ocurridos en dicho nivel durante el estudio, tomando como línea base los valores iniciales de cada grupo.

En todos los casos se siguió el mismo patrón de desarrollo; tan solo en los grupos de pacientes tratados con diltazem (GD) y nifedipina (GN), cambiaron menos a lo largo del estudio que el grupo sano (GS) y el grupo de control con cardiopatía (GC).

Todos los resultados que se expresan a continuación se obtuvieron con un test ANOVA-R.M., con el que se ha analizado la evolución de esas dos variables: De un lado, las diferencias entre grupos, fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0005$), así como las diferencias entre las distintas visitas ($p < 0.05$).

Además la interacción entre la variable GRUPO y la variable VISITA, también fué significativa ($p < 0.0005$), indicando una tendencia diferente dependiendo del grupo en cuestión.

Para establecer, cuales eran las diferencias más importantes entre grupos y entre visitas, las diferencias entre las sucesivas visitas, fueron comparadas dentro de cada grupo, utilizando el Test de Wilcoxon (ajustado, siguiendo los criterios de Bonferroni).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas, entre todas las visitas, excepto en aquellas expresadas en las FIGURAS

3 y 4.

Para analizar el desarrollo de éstos parámetros, se estableció un margen de +/- 2 m.m.. Esto nos permitía analizar el número de sitios en cada grupo, que variaban por encima de estos parámetros.

Con respecto a las bolsas, tal como puede observarse en la FIGURA 5, existían varios sitios que mostraban al final del estudio un decrecimiento en la profundidad del sondaje, tal y como ocurría en los grupos de pacientes tratados con diltiazem (GD)(23.7 %) y nifedipina (GN)(28.7%), con respecto a los grupos de control sano (GS (39.8 %) y de pacientes con cardiopatía (GC) (54.5 %).

Y había un mayor número de sitios que mostraban un incremento en la profundidad del sondaje dentro de esos mismos grupos: Pacientes tratados con diltiazem (GD)(2.9 %) y pacientes tratados con nifedipina (GN)(3.9 %), frente a los grupos de pacientes sanos (GS) (0.4 %) y con cardiopatía (GC)(0.3 %).

Cuando se estudió el nivel de inserción (FIGURA 6), había una mayor cantidad de sitios de estudio, que mostraban un incremento de éste nivel, en los grupos sanos (GS)(46.2 %) y con cardiopatía (GC)(55.5 %), con respecto a los grupos de pacientes tratados con diltiazem (GD)(22.8 %) y con nifedipina (GN)(21.4 %), y un menor número de sitios que mostraban pérdidas de inserción, en los grupos de pacientes sanos (GS)(2.8 %) y de pacientes con cardiopatías (GC)(3.5 %) con respecto a los grupos de pacientes tratados con diltiazem (GD)(9.4 %) y nifedipina (GN)(13.7 %).

C.- ÍNDICE DE PLACA Y HEMORRAGIA AL SONDAJE.-

Los índices de placa y hemorragia obtenidos para cada uno de los cuatro grupos en cada visita, se ilustran en las FIGURAS 7 y 8.

Puede observarse que el índice de placa, muestra una reducción significativa en todos los grupos, tanto en el grupo control sano (GS) (reducción entre el 80 y el 25 %) como en el grupo de control con cardiopatía (GC)(reducción del 92 al 35%).

En el grupo de diltiazem (GD), se encontró una reducción del 81 al 55 %, y en el de nifedipina (GN), del 88 al 60 %. Como puede observarse, esta reducción fué algo más pequeña que la de los grupos de control. El índice de hemorragia fué menor en la visita basal en el grupo tratado con diltiazem (GD)(35%) . En cada uno de los grupos hubo una reducción de éste índice de acuerdo con los valores de cada visita.

Ésta reducción fué mayor en los grupos de control de pacientes sanos (GS) y cardiópatas (GC). Y mucho más llamativa entre la primera y la segunda visita.

El test de ANOVA-R.M., mostraba que la diferencia entre los grupos era estadísticamente significativa.

El Test de Wilcoxon (ajustado según los criterios de Bonferroni), tal como se mencionó en el apartado de material y métodos, nos muestra que las diferencias no eran estadísticamente significativas al comparar exclusivamente la tercera y la cuarta visita del grupo de control con cardiopatía (GC) y entre la segunda y la tercera visita en el grupo tratado con nifedipina (GN) .

Para los índices de hemorragia las diferencias entre visitas, eran estadísticamente significativas, excepto aquellas que se expresan a continuación:

En el grupo de control sano (GS) entre la segunda y la tercera visita.

En el grupo de control con cardiopatía (GC) entre la tercera y la cuarta visita.

En el grupo tratado con diltiazem (GD) entre la segunda y la tercera y la tercera y la cuarta visita.

En el grupo tratado con nifedipina (GN), entre la segunda y la tercera visita.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, hemos podido establecer que pacientes consumidores de diltiazem y nifedipina, en su primera visita presentaban un incremento en el tamaño de la encía, tal y como se ha establecido en los estudios previos (6,8).

Esto se confirmaba por comparación entre los grupos de control sano (GS) y de control con cardiopatía (GC).

Otros estudios publicados anteriormente, confirman estos resultados; hay numerosos casos clínicos presentados y en ellos hay un elevado número de trabajos sobre nifedipina (10,13,99,100,101), y hay pocos estudios sobre el fármaco diltiazem (102).

Entre los estudios que trabajan con un número considerable de pacientes, podemos encontrar algunos como el de Thomason (103), y King (104), que muestran un gran incremento en el tamaño de la encía en pacientes consumidores de nifedipina y diltiazem. En ninguno de estos estudios había un grupo de control. En otro estudio publicado por Barclay (105), un grupo de 19 pacientes fué estudiado y comparado con otros dos grupos, uno de control y otro de pacientes que tomaban Atenolol, que es un agente betabloqueante. Se encontró un incremento en el tamaño de la encía sólo en el grupo consumidor de nifedipina.

En nuestro estudio, el grupo control con cardiopatía (GC) tenía un mayor incremento del tamaño de la encía; más aún que el grupo de

control sano (GS). Aunque este aumento de tamaño no era estadísticamente significativo entre ambos grupos, sí había un pequeño incremento con respecto a los grupos de diltiazem (GD) y nifedipina (GN). Dicho incremento era estadísticamente significativo, de modo que el tamaño de la encía era muy similar al del grupo de control sano.

Los valores en la visita final, mostraron que las diferencias se mantenían solamente cuando considerábamos las mediciones interproximales, y no cuando considerábamos las medidas tomadas en áreas vestibulares.

En los estudios citados anteriormente (103,104,105) la medida del tamaño de la encía se basó en el método de Seymour (106). En nuestro estudio, se tomaron las mediciones de la misma forma, pero no obstante fueron expresadas en milímetros, lo que nos permitía realizar técnicas de estadística cuantitativa a la hora de comparar los resultados con el grupo de control y de extraer las medidas interproximales y vestibulares.

En un estudio previo (8), se estableció, comparando pacientes consumidores de nifedipina con otros dos grupos de control, uno sano y otro con cardiopatía, que las medidas interproximales mostraban mayores diferencias que las vestibulares.

En un estudio de Somacarrera (107), en el que se estudiaba un grupo de pacientes transplantados de corazón consumidores de ciclosporina, se observó también un sobrecrecimiento gingival en

las áreas interproximales.

De todas maneras, podemos concluir que el sobrecrecimiento gingival ocasionado por estas drogas es más evidente en ese área, y que el tratamiento periodontal en fase causal, es incapaz de eliminar las diferencias en el tamaño de la encía en ese lugar.

Es bien conocido que el incremento en el tamaño de la encía puede ser una de las características de la gingivitis simple, producida por placa bacteriana. Nuestro problema es conocer qué parte del sobrecrecimiento es debido a la medicación y cuál debido a la inflamación. Por este motivo en nuestro estudio se tomó un grupo de control de pacientes con enfermedad periodontal moderada, teniendo muy presente que éstos pacientes tuviesen valores de índice de placa similares en los cuatro grupos, tanto en los grupos de control como en los grupos consumidores de fármacos; desde ese momento fuimos capaces de determinar qué cantidad de sobrecrecimiento era debida a la medicación y cuál a una posible inflamación gingival.

Por ello procedimos a establecer unos valores de referencia que eran la media del tamaño de la encía en la primera visita y en la visita final del grupo de control sano y a anotar el número de pacientes que mostraban un incremento en cada uno de los otros grupos en relación a esa media obtenida previamente. Era característico que el grupo de control con cardiopatías (GC), el grupo consumidor de diltiacem (GD) y el de nifedipina (GN) tenían un mayor número de pacientes con sobrecrecimiento gingival en la

primera visita, y que en la visita final éste número era el mismo excepto en el grupo de control cardiópata (GC) donde se había reducido.

Como puede observarse refiriéndonos al tamaño de la encía, el tratamiento periodontal en fase causal, producía una reducción muy marcada en el sobrecrecimiento en el grupo de control con cardiopatía.

Por otro lado, los cambios en las bolsas y en el nivel de inserción clínica mostraron diferente comportamiento entre los dos grupos consumidores de antagonistas del calcio (GD y GN) y los dos grupos no consumidores de estas drogas (GS Y GC). La bolsa periodontal mostró un decrecimiento mucho mayor en los grupos de control sano (GS) y de control cardiópata (GC) que en los grupos consumidores de antagonistas del calcio. Esto es básicamente debido a un cambio en el nivel de inserción. Se observó que hubo un mayor incremento en el nivel de inserción en los grupos de control sano (GS) y de control con cardiopatía (GC) frente a los grupos de nifedipina (GN) o de diltiazem (GD). Si examinamos el número de valores de las bolsas y del nivel de inserción clínica con mejora o deterioro por encima de dos milímetros encontramos resultados similares. Se observaron un mayor número de bolsas que mostraron mejoría en los grupos de control sano (GS) y control cardiópata (GC) que en los grupos de diltiazem (GD) o nifedipina (GN), debido a una mayor ganancia de inserción clínica.

En un estudio reciente (108), se mostró que en un grupo de 39

pacientes con enfermedad periodontal, un total de 4.2 % de sitios mostraron pérdida de inserción de más de 2 mm. durante los 53 meses en que éste estudio se llevó a cabo.

En este estudio el punto de referencia en todos los casos era la unión amelo-cementaria. En nuestro estudio, obtuvimos los valores de 2.8 % para el grupo de control sano, y de 3.6 % para el grupo de control con cardiopatía, que podemos considerar prácticamente iguales. En los grupos de diltiazem y nifedipina las diferencias eran mayores, entre el 9.4 % y 13.7 % respectivamente.

Los estudios longitudinales que investigan los efectos del tratamiento periodontal, generalmente comparan diferentes tipos de tratamiento. En una revisión amplia y reciente de Kaldahl (95) , todos los artículos publicados son examinados y afirma, tal y como hacemos nosotros, que el tratamiento periódico no quirúrgico produce una mejora en el nivel de inserción clínica y en la profundidad de la bolsa que puede ser mantenida durante un periodo de tiempo determinado.

Normalmente, en todos los estudios que analizan cambios en el nivel de inserción, se establece un punto de referencia más allá del cual se considera que ha habido pérdida durante un periodo de tiempo. Este valor es usualmente de dos o tres mm. Es importante resaltar que esta definición de la progresión de la enfermedad no es exacta por dos razones fundamentales. Primeramente, porque no podemos estar seguros de que la pérdida de inserción alcance necesariamente los niveles que hemos establecido como referentes;

y en segundo lugar, porque las diferencias pueden deberse a un error en la medida (109). Es este aspecto, al que le hemos prestado la máxima atención en nuestro estudio. Por esta razón la investigación siempre se llevó a cabo por el mismo examinador, se tomaron seis medidas por cada diente; todas las medidas se llevaron a cabo desde el mismo punto y con la misma inclinación sobre la férula de acrílico, las diferencias entre cada visita se analizaron estadísticamente, mejor que considerándolas en valores absolutos. (95).

Por otra lado es evidente que en los estudios longitudinales de los efectos del tratamiento periodontal en los que se hacen determinaciones repetidas en la misma unidad de observación, hay que tener presente el fenómeno de regresión a la media (RTM). Blomqvist (110) estableció que una manera de prevenir la regresión a la media, que es un defecto estadístico de esos estudios, es incluir un grupo de control para comparar las posibles faltas de ajuste, en el sesgo causado por la regresión a la media, tal como nosotros hemos observado.

De acuerdo con nuestros resultados, el desarrollo de los parámetros clínicos es diferente en los grupos de diltiazem (GD) y nifedipina (GN), siendo estos resultados los más pobres. Un aspecto que deberíamos considerar es la posible influencia que el índice de placa tiene sobre este desarrollo. Cuando examinamos los datos de las cuatro visitas, podemos observar que hay una disminución en los valores de placa y hemorragia en todos los grupos y que esto ocurre entre la primera y la segunda visita en la totalidad de los

casos. Está bien establecido que el raspado y alisado radicular producen una reducción en los índices de placa y en todos los índices de inflamación gingival (95). En nuestro caso, fuimos capaces de observar un mayor descenso en los grupos sano (GS) y de control con cardiopatía (GC). Esto puede deberse al hecho de que el sobrecrecimiento gingival puede hacer que el paciente tenga un control de placa más dificultoso, lo que podría ser el motivo de las diferencias del desarrollo de las bolsas y del nivel de inserción en los pacientes consumidores de antagonistas del calcio.

Pero si nosotros examinamos los datos de la visita basal, podemos observar que había diferencias entre los grupos, aunque en ese momento el índice de placa no mostraba diferencias significativas entre los cuatro grupos. Por tanto las diferencias que nosotros observamos podrían ser atribuidas a la medicación. Además, podemos observar que el número de pacientes con sobrecrecimiento en la visita final se redujo significativamente en el grupo GC, que eran pacientes cardiopatas pero que no tomaban antagonistas del calcio, y cuyos criterios de selección eran los mismos de aquellos considerados para los grupos GD y GN. Por otra parte hay dos estudios en los que el tamaño de la encía de los pacientes era comprobado antes de comenzar el consumo de la medicación, siendo sometidos a un control de placa estricto. En el estudio de Dahloff y Modeer (111), los pacientes observados eran 16 niños epilépticos que se encontraban en tratamiento con Fenitoina, y en el de Somacarrera (112), 100 pacientes de transplantes renal, hepático y cardiaco, eran estudiados antes de comenzar su tratamiento con ciclosporina, concluyéndose en ambos estudios que

el desarrollo del sobrecrecimiento no parecía estar influenciado por el control de placa.

En nuestra opinión, la explicación de estas diferencias en el desarrollo, podría subyacer en ambos motivos: El consumo de la medicación y en los niveles de placa. Tal y como hemos visto los antagonistas del calcio, podrían afectar en el paciente las vías de control del intercambio del calcio en la homeostasis celular de los fibroblastos, y éstos alterarían el metabolismo del colágeno (93).

Por interferencias con los fenómenos que ocurren en la infección y en la reabsorción del colágeno gingival, las drogas anteriormente mencionadas, pueden todas producir alteraciones en la homeostasis del colágeno que tiene como resultado el sobrecrecimiento gingival.

Se ha demostrado que una elevación considerable en el calcio citosólico juega un papel esencial en la respuesta de las células mesenquimatosas a muchos agonistas fisiológicos (113). Este metabolismo alterado, bajo la influencia de la placa, puede producir también el sobrecrecimiento, pudiendo verse afectada la nueva inserción de las fibras a la superficie radicular y la reorganización del colágeno producido en cada estadio del tratamiento periodontal, de ahí las diferencias que acontecen al estudiar cada uno de nuestros grupos y que nosotros hemos establecido previamente.

Creemos que se requieren más estudios para esclarecer y examinar estos hallazgos de una manera más detenida y minuciosa.

CONCLUSIONES

1.- Los pacientes cardiopatas que no consumen calcio-antagonistas, presentan los mayores índices de placa iniciales de nuestro estudio, aunque responden al tratamiento periodontal en fase causal mejor que los consumidores de éstos fármacos y peor que el grupo sano.

2.- Los pacientes consumidores de nifedipina, presentan al inicio del estudio niveles elevados de placa bacteriana, respondiendo algo mejor que los pacientes consumidores de diltiazem a lo largo del tiempo al tratamiento periodontal en fase higiénica.

3.- Los pacientes consumidores de diltiazem, presentan niveles de placa iniciales menores que los pacientes consumidores de nifedipina teniendo una respuesta algo peor al tratamiento causal que éstos y mucho peor que los grupos de control.

4.- El grupo de pacientes consumidores de nifedipina, presentan el mayor índice de hemorragia inicial del estudio, si bien la respuesta al tratamiento causal periodontal es mejor que el grupo consumidor de diltiazem, aunque peor que los de control.

5.- El grupo de pacientes consumidores de diltiazem, presentan un índice de hemorragia inicial, mejor incluso que los grupos de control, pero con la más pobre respuesta al tratamiento de todos ellos.

6.- La respuesta al tratamiento periodontal, referida a patrones de nivel de inserción, fué mucho peor significativamente en el grupo consumidor de nifedipina y aún más pobre en el de diltiazem.

7.- La profundidad de bolsa inicial de los grupos consumidores de antagonistas del calcio, era mayor que la de los grupos de control; siendo la respuesta al tratamiento de los primeros, considerando éste parámetro, mucho más pobre.

8.- En los grupos consumidores de antagonistas del calcio, la respuesta al tratamiento causal a lo largo de un año, se manifestaba como una reducción del tamaño del sobrecrecimiento gingival que oscilaba entre el 6 % y el 15 %.

9.- A la vista de nuestro estudio, podemos concluir finalmente que el consumo de antagonistas del calcio (y más el de nifedipina que el de diltiazem), produce alteraciones gingivales (sobrecrecimientos) que alteran los patrones de respuesta al tratamiento periodontal en fase causal de una manera evidente, comparados con los grupos que no consumen éstos fármacos.

RESUMEN

Es sabido que la fenitoina, la ciclosporina y algunos antagonistas del calcio, producen una hipertrofia gingival. Pero se ignora si éste estado patológico puede o no responder a un tratamiento periodontal inicial. Es ésta la razón por la que se ha hecho un estudio longitudinal en un periodo de un año que compara dos grupos de pacientes tratados respectivamente con nifedipina y diltiazem, denominándose a estos dos grupos GN (con 18 pacientes) y GD (con 13 pacientes), a otros dos grupos, uno de pacientes afectos de una cardiopatía que no reciben antagonistas del calcio que denominamos GC y está formado por 12 pacientes y otro grupo formado por pacientes sanos que presentaban una enfermedad periodontal de moderada importancia y al que denominamos GS, estando formado éste último por 12 pacientes.

En el transcurso de la visita inicial, los pacientes fueron examinados y se les instruyó en la higiene bucal, antes de someterlos al tratamiento periodontal inicial.

Se les revisó posteriormente a los cuatro y los ocho meses. En estas visitas se les remotivó en la correcta práctica de la profilaxis.

Por último, los pacientes fueron revisados en una última visita que tuvo lugar a los doce meses.

Durante la visita inicial, el tamaño de las encías era más importante en los grupos GN y GD que en los grupos GS y GC. Era una diferencia estadísticamente significativa.

Durante la visita final, éstas diferencias solo persistían a nivel interproximal.

El número de pacientes que presentaban una hipertrofia gingival, tomando la media del grupo GS como valor mínimo, era más elevado en los grupos GC (92 %), GD (100 %) y GN (89 %) en el curso de la visita inicial.

En el transcurso de la visita final, las diferencias solo persistían en el grupo GD (85%) y GN (83%).

La disminución de la profundidad de la bolsa era más marcada en los grupos GS y GC, en comparación con los grupos GD y GN. Un efecto que revela esencialmente un aumento elevado del nivel de inserción clínica.

El porcentaje de sitios a cuyos niveles la profundidad de la bolsa había aumentado más de 2 mm., era de : GS=39.8%; GC=54.5%; GD=23.7%; GN=28.7%.

El porcentaje de sitios a cuyo nivel el aumento de inserción era superior a 2 mm. era: GS=46.6%; GC=55.5%; GD=22.8%; GN=21.4%.

La importancia de la placa y del sangrado que era similar en todos los grupos en el transcurso de la visita inicial, disminuyó en el transcurso del estudio en los grupos GS y GC, especialmente en el intervalo entre las dos primeras visitas.

Hemos demostrado que el tamaño de las encías es más grande en los pacientes tratados con nifedipina o diltiazem y que la respuesta al tratamiento periodontal inicial es mejor en los grupos GS y GC.

TABLAS

Tabla 1. Proporción de pacientes en la visita basal y en la última visita con los valores medios de tamaño gingival mayores que la medición media del grupo GS en vestibular ($p < 0.005$) e interproximal ($p < 0.005$).

VISITA BASAL	
V	I
33	42
92	92
100	100
89	89

GS
GC
GD
GN

ÚLTIMA VISITA	
V	I
42	42
33	17
85	85
83	78

FIGURAS

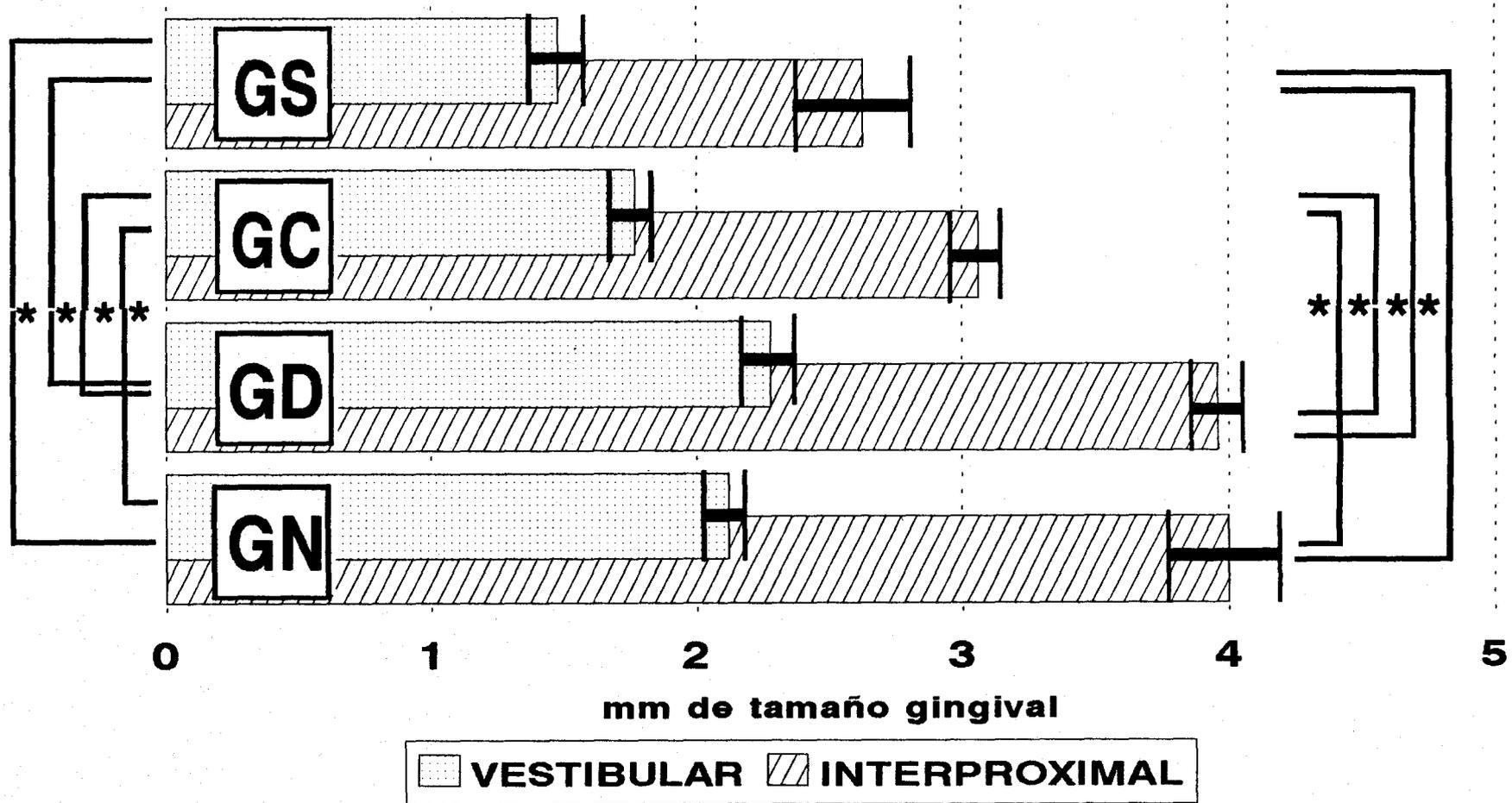


Fig 1: Promedio del tamaño de la encía en los diferentes grupos de estudio en la visita basal (* p < 0.05). La representación del intervalo de error corresponde a la $\bar{x} \pm 1.96 D.E.$)

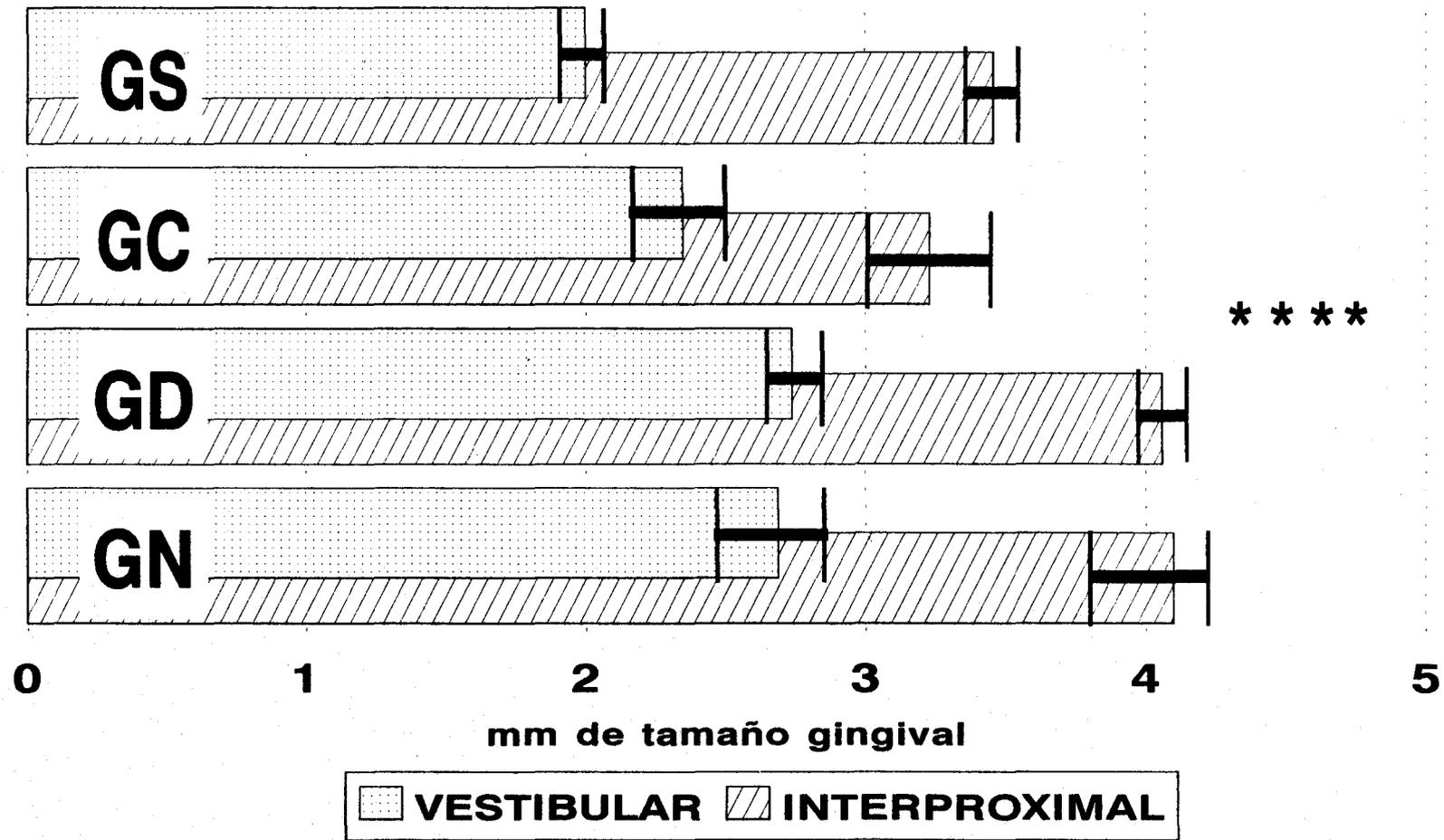


Fig 2: Promedio del tamaño de la encía en los diferentes grupos de estudio en la última visita (* p < 0.05). El intervalo de error representa $\bar{x} \pm 1.96$ D.E

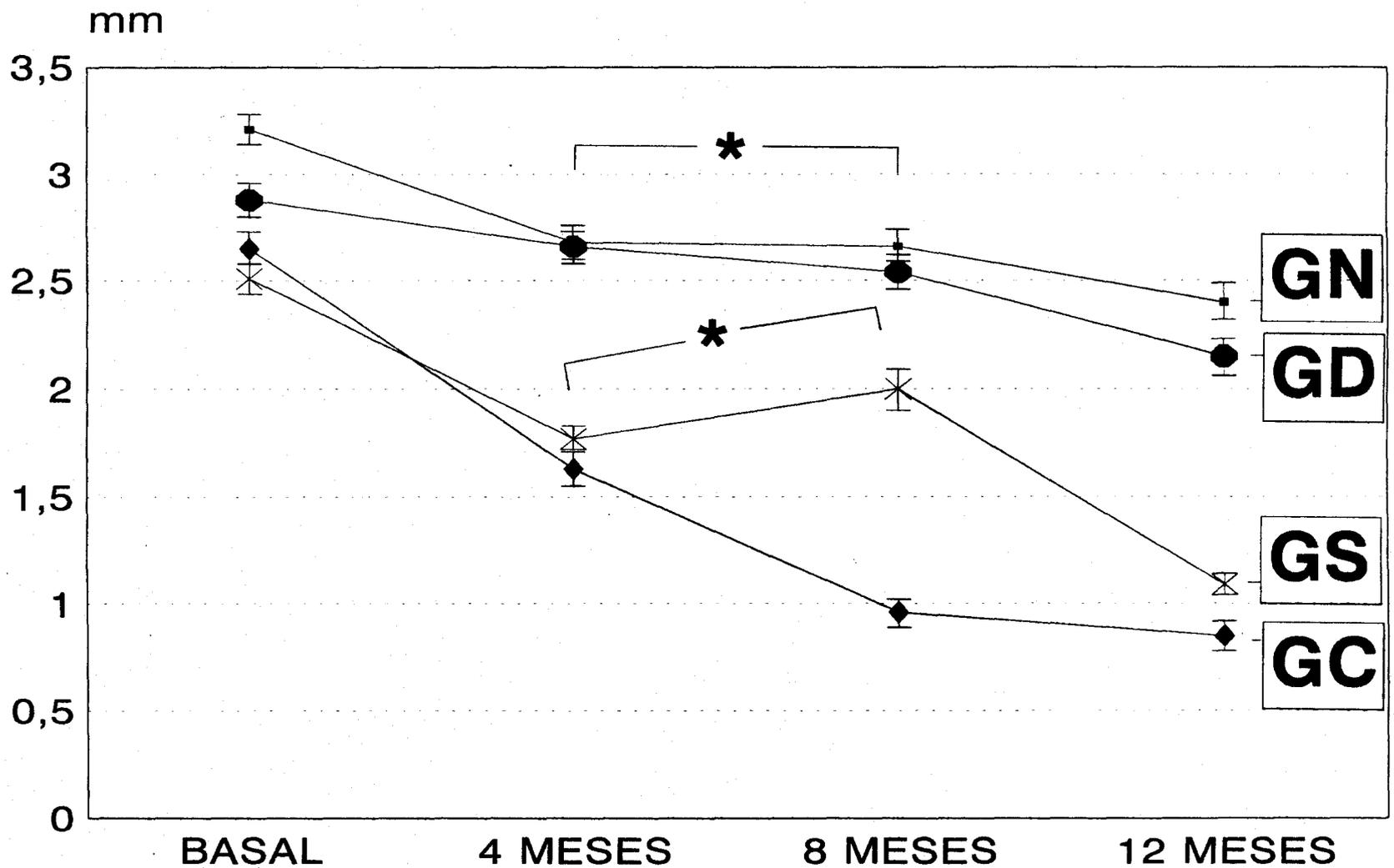


Fig 3: Valores medios de la profundidad de bolsa en cada grupo y visita (* no diferencias significativas). El intervalo de error representa $\bar{x} \pm 1.96 D.E.$

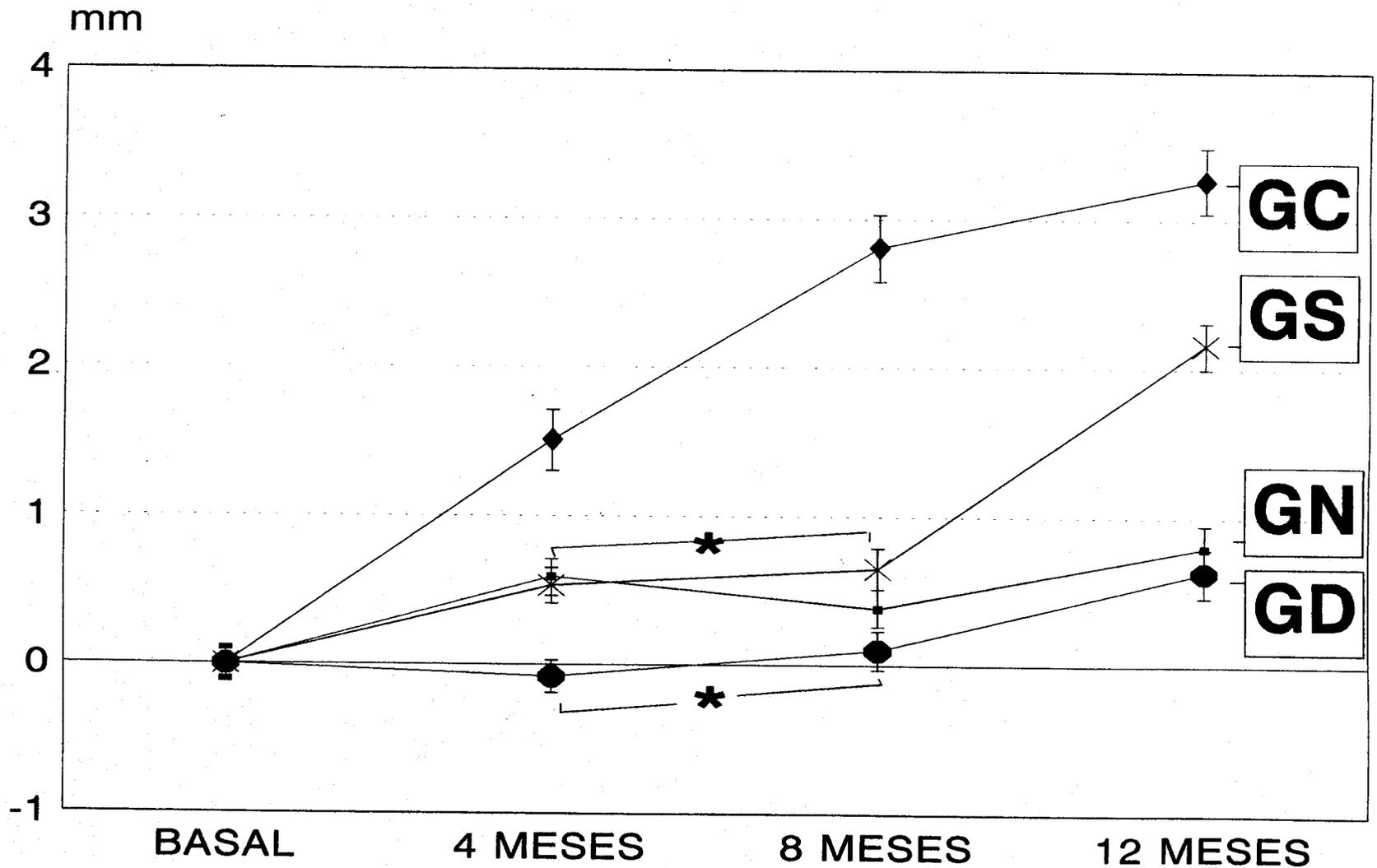


Fig 4: Valores medios de los cambios del nivel de inserción en cada grupo y visita. (* No diferencias significativas). El intervalo de error representa $\bar{x} \pm 1.96$ D.E.

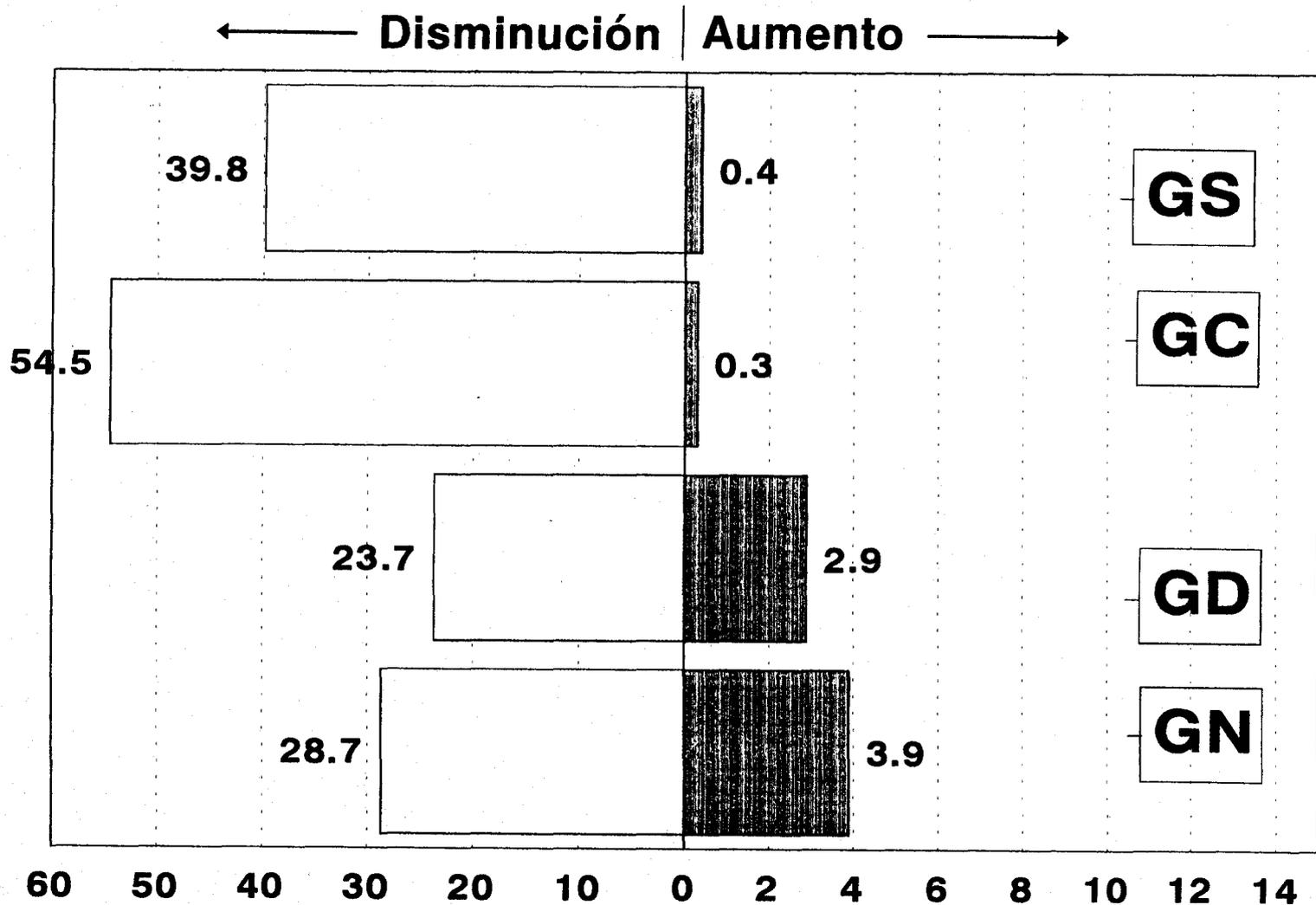


Fig. 5. % de localizaciones en cada grupo con incremento ó disminución en la profundidad de sondaje mayor 2 mm entre la primera y la última visita

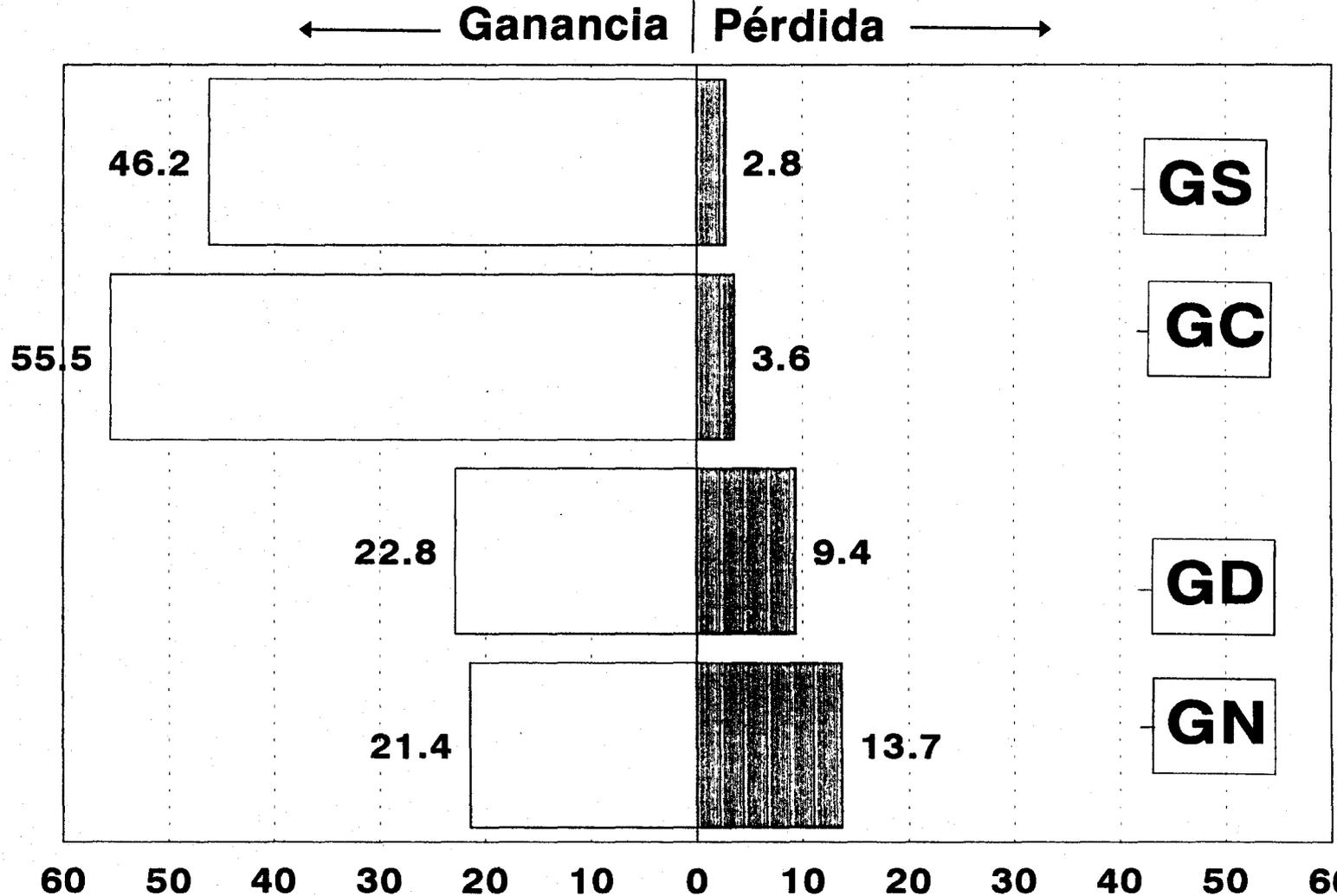


Fig. 6. % de localizaciones en cada grupo con ganancia ó pérdida de nivel de inserción mayor de 2 mm entre la primera y la segunda visita

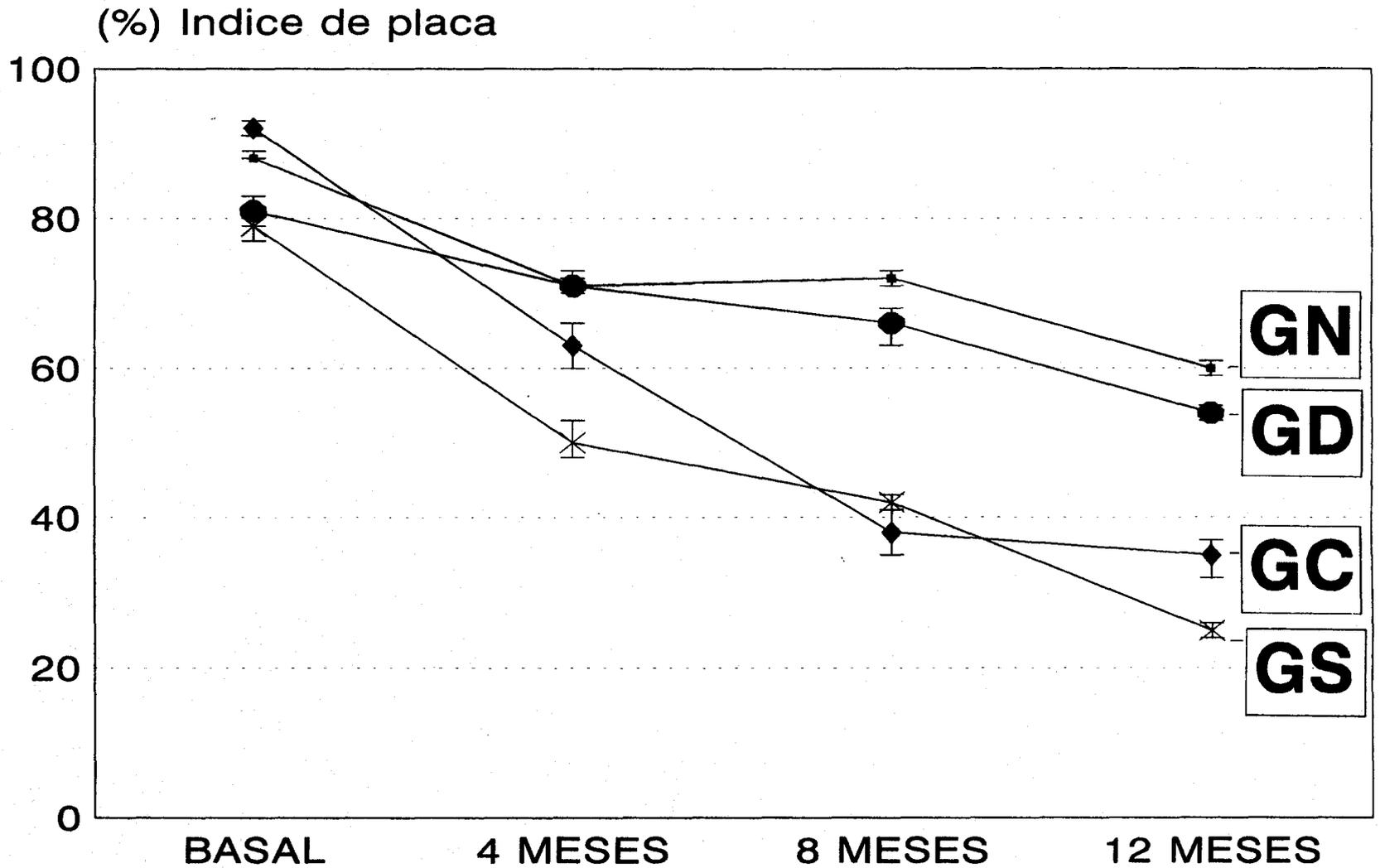


Fig. 7. Evolución de los valores medios del índice de placa en cada grupo y visita. Los intervalos de error representan $\bar{x} \pm 1.96$ D.E.

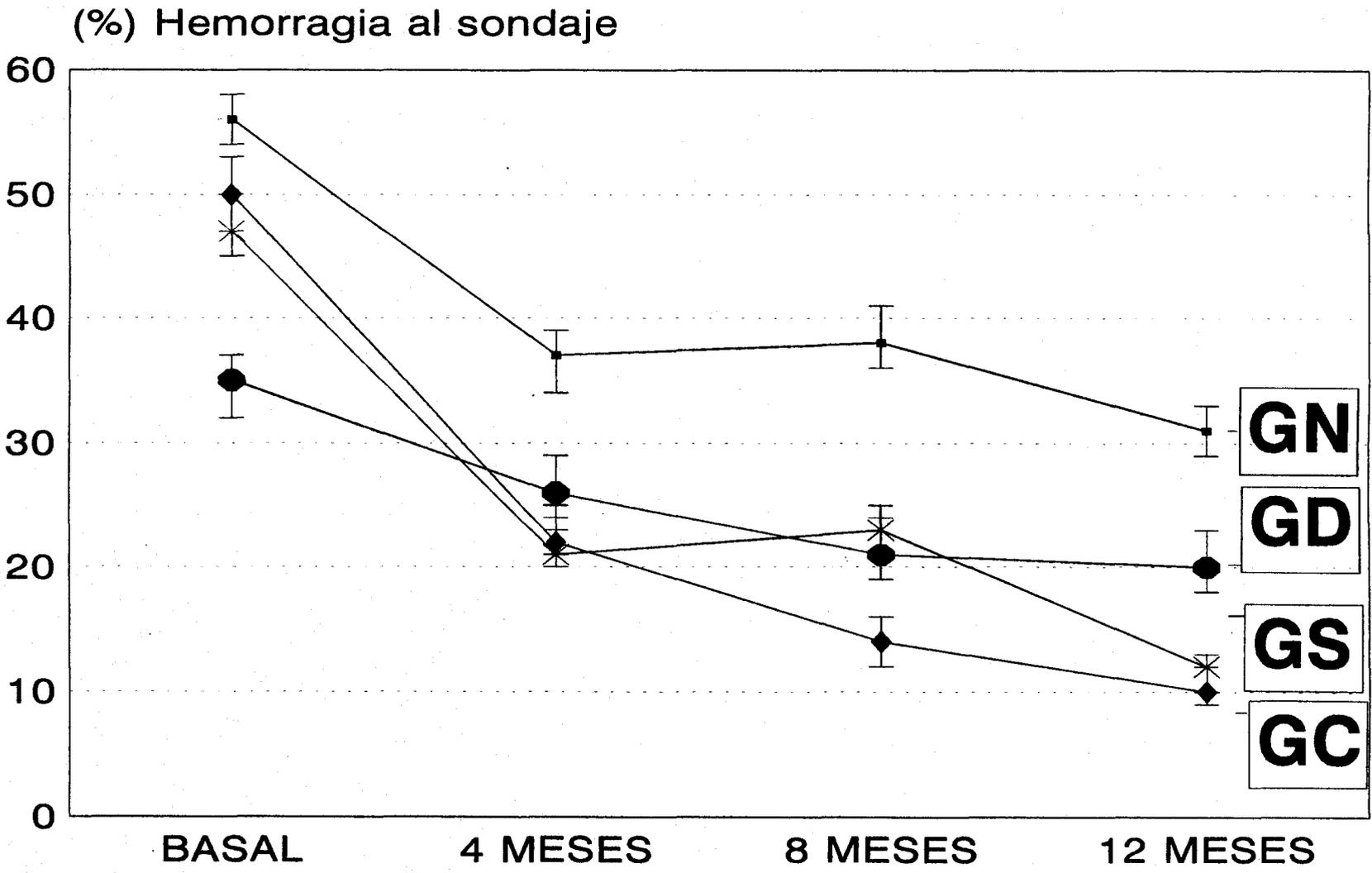


Fig. 8. Evolución de los valores medios del índice de hemorragia al sondaje en cada visita. Los intervalos de error representan $\bar{x} \pm 1.96$ D.E.

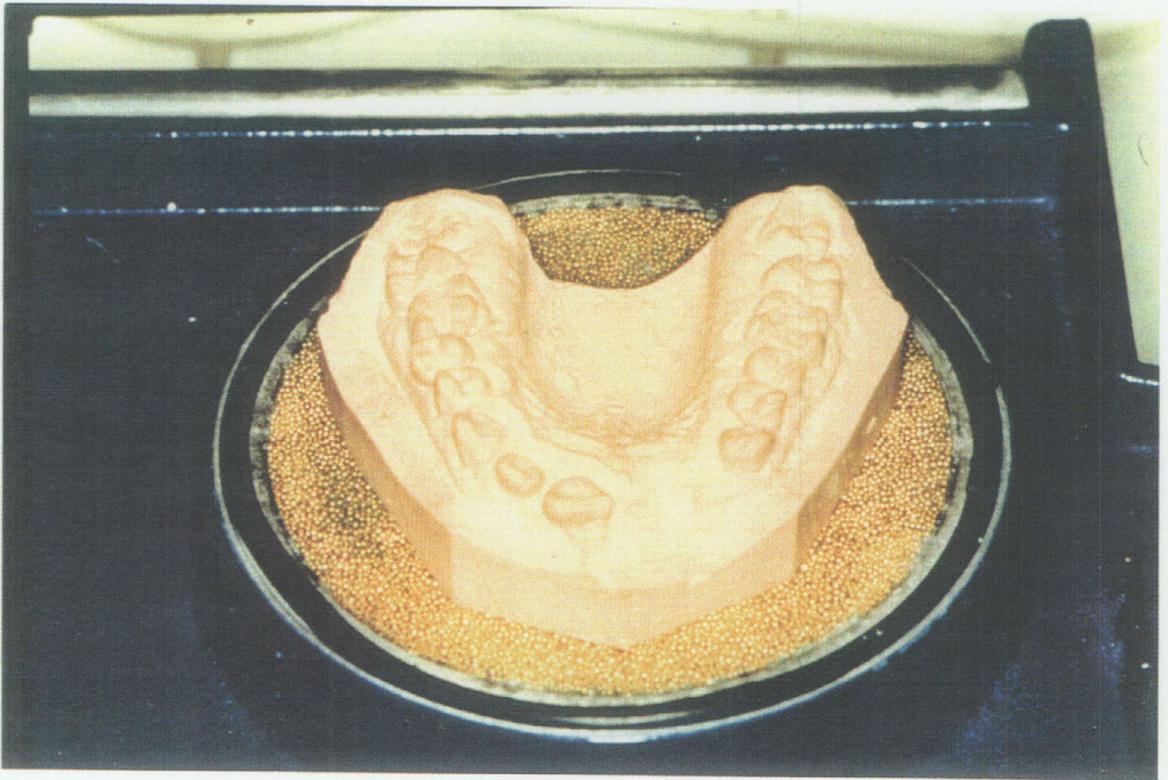


FIGURA 9

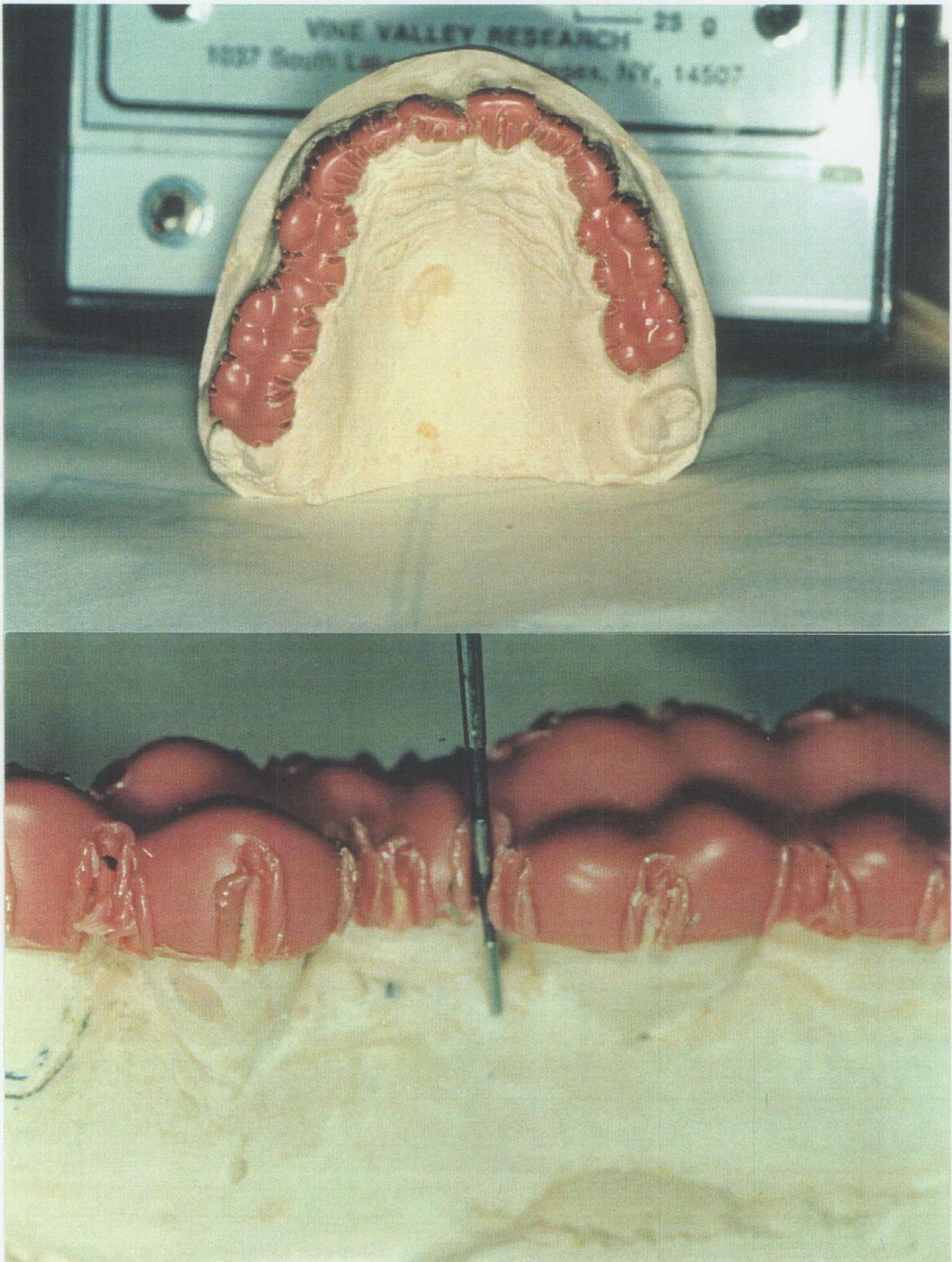


FIGURA 10

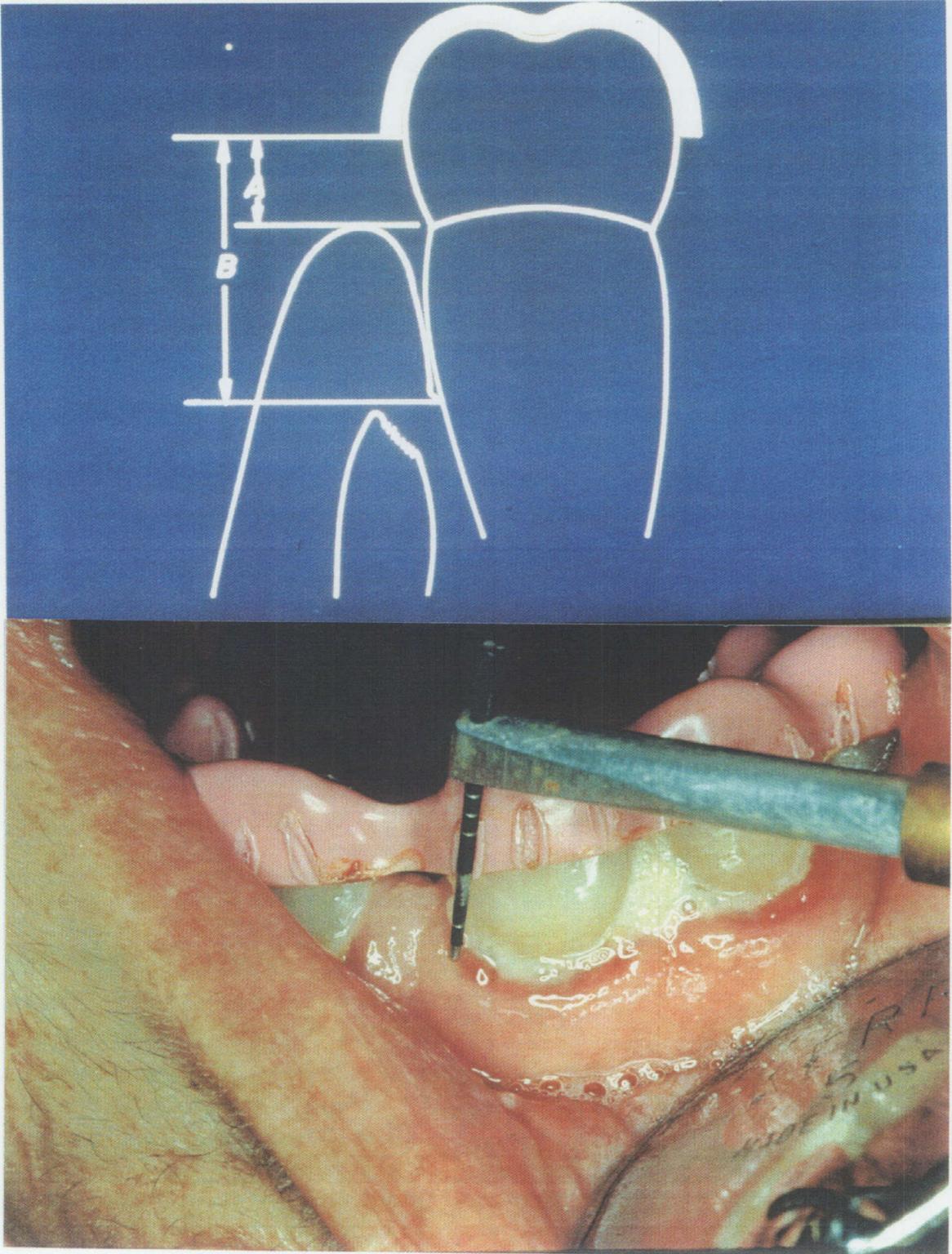


FIGURA 11



FIGURA 12

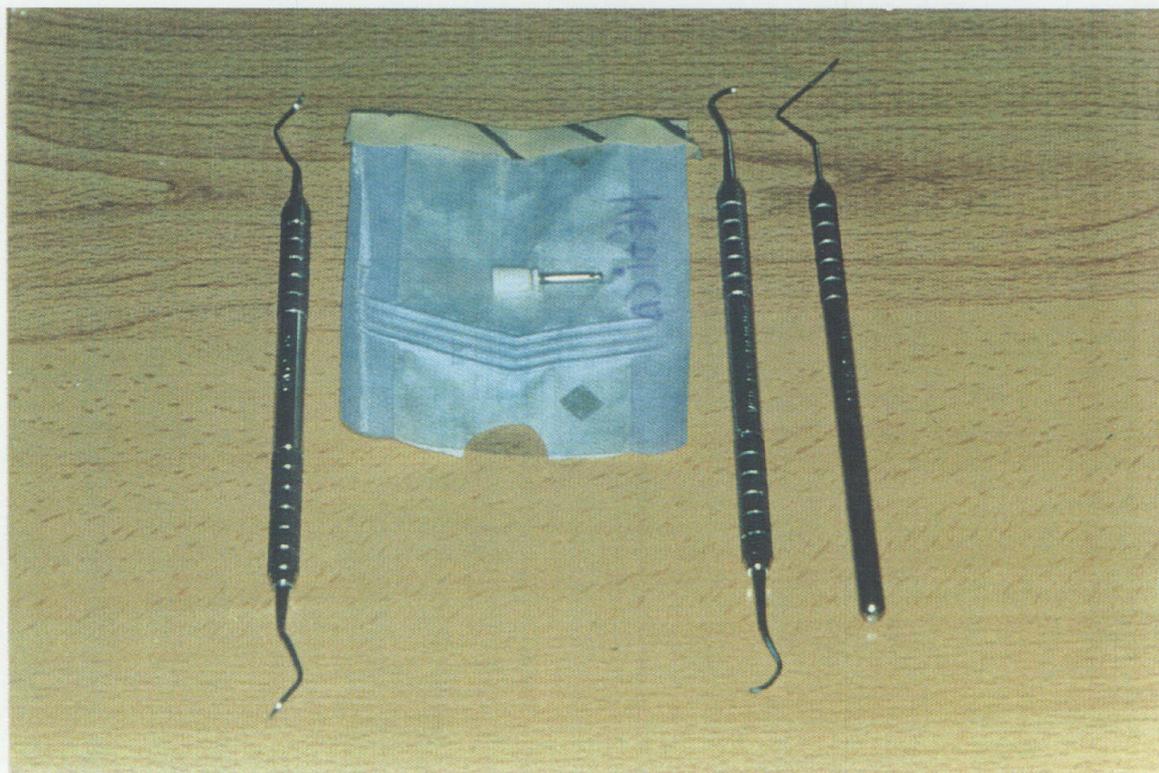


FIGURA 13

BIBLIOGRAFIA

- 1.- FERRÉ JORGE J., JANÉ E., LOPE J., ROSELLÓ X., CHIMENOS E.: Patología oral de Origen Medicamentoso Archivos de Odontología. Vol. 9. Número 11. Noviembre 1993. 666-674.
- 2.- ANGELOPOULUS A.P., GOAZ P.W. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Path 1972; 34:898-909.
- 3.- PEÑARROCHA D.M., BAGAN S., VERA S.F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man. A clinico-pathological study. J Periodontol 1990; 61: 571-574.
- 4.- RATEISTSCHAK-PLUSS D.G., HEFTI A., LORTSCHER R., THIEL G. Initial observations that cyclosporin A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol 1983; 10: 237-246.
- 5.- SEYMOUR R.A., SMIH D.G. ROGERS S.R. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplants patients. J Clin Periodontol 1987; 14: 610-613.
- 6.- BULLÓN P., MACHUCA G., MARTINEZ-SAHUQUILLO A., ROJAS J., LACALLE J.R., RIOS J.V., VELASCO E. Clinical assessment of gingival size among patients treated with diltiazem. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1995; (in press).

7.- MILLER C.S., DAMM D.D. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992; 63: 153-156.

8.- BULLÓN P., MACHUCA G., MARTINEZ-SAHUQUILLO A., RIOS J.V., ROJAS J., y LACALLE J. R. : Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin. Periodontol.* 1994; 21:256-259.

9.-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.

10.- LUCAS R.M., HOWELL L.P., WALL B.A. Nifedipine-induced Gingival Hyperplasia. A Histochemical and Ultrastructural Study. *J Periodontol* 1985; 56: 211-215.

11.- HASSELL T.M., O'DONNELL J., PEARLMAN J., TESINI D. Phenytoin-induced gingival overgrowth in institutionalised epileptics. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 242-253.

12.- LEDERMAN D., LUMMERMANN M., REUBEN S., FEEDMAN P.D. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 620-622.

13.- ESPAÑA A., MUÑOZ E., SUAREZ J., TORRELO A., SORIA C., LEDO A. Hiperplasia gingival por nifedipina. *Actas Dermo-Sifiligráficas* 1990; 11:798-800.

14.-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.

15.-HASSELL T., PAGE R., NARAYANAN A., COOPER C. Dyphenylhydantoin gingival hyperplasia drug-induced abnormality of connective tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 2909-12.

16.-FAURBYE A. Behandling af epilepsi med diphenylhydantoin. *Ugeskr Laeg* 1939; 101:1350-54.

17.- STREAN L. R., LEONI E. Dilantin gingival hyperplasia. Newer concepts related to etiology and treatment. *NY St Dent J* 1959; 25:339-47.

18.- FRANKEL S.I. Dilantin sodium in the treatment of

epilepsy. J Am Med Assoc 1940; 114:1320-1.

19.- MERRITT H.H., FOSTER A. Dilantin sodium not a cause of vitamin C deficiency. Am J. Med Sci 1940; 200: 541-4.

20.- MERRITT H.H., FOSTER A. Dilantin sodium not a cause of vitamin C deficiency. Am J. Orthod 1941; 27:56-7.

21.- THOMA K. H. Oral manifestation of local and general diseases. J Am Dent Assoc 1942; 29:222-32.

22.- HOUCK J. C., CHENK R.F., WATERS M.D. The effect of dilantin upon fibroblast proliferation. Proc Soc Exp Biol Med 1972; 139:967-71.

23.-BRANDON S.A. Treatment of hypertrophy of the gingival tissue caused by dilantin sodium therapy. J Am Dent Assoc 1948; 37:732-5.

24.- SHAFER W.G. Effect of Dilantin sodium analogues on cell proliferation in tissue culture. Proc Soc Exp Biol Med 1961; 106:694-6.

25.-NEASE W.J. Effect of sodium diphenylhydantoinate on tissue cultures of human gingiva. J. Periodontol 1965; 36:22-33.

26.-KASAI S., YOSHIZUMI T. effect of diphenylhydantoin

sodium on the proliferation of cultured cells in vitro. Bull Tokyo Dent Coll 1971; 12:223-34.

27.- SCARZELLA M., BELLATTI R. Etiopatogenesi delle gingiviti sa difenilidantoinato di soda. Minerva Med 1948; 40:519-22.

28.- CONRAD G., JEFFAY H., BOSSES L., STEINBERG A. Levels of 5,5 diphenylhydantoin and its major metabolite in human serum, saliva, and hyperplastic gingiva. J Dent Res 1974; 53:1323-9.

29.-SIEGMUND H. Lokale und allgemeine faktoren für die pathogenese der paradentose. Dtsch Zahnaerztl Z 1949; 4:361-63.

30.-HAIM G. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Hidantoin-Hyperplasie der Gingiva beim Epileptikern. In: Rapp Commun. XIVE Cong Ass Rech Paradontopathies. Venice: ARPA Internationale, 1955: 197-204.

31.- VAN DER KWAST W. A. M. Speculations regarding the nature of gingival hyperplasia due to diphenylhydantoin-sodium. Acte Med Scand 1956; 153:399-405.

32.- NOACH E., WOODBURY D., GOODMAN L. Studies on the absorption, distribution, fate and excretion of 4-C14 labeled diphenylhydantoin. J Pharmacol Exp Ther 1958; 122:301-14.

33.- WOODBURY D.M., PENRY J.K., SCHMIDT R.P., eds. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1972; 144 (only).

34.-STEINBERG A. D., ALVEREZ J., JEFFAY H. Lack of relationship between the degree of induced gingival hyperplasia and the concentration of diphenylhydantoin in various tissues of ferrets. J Dent Res 1972; 51: 657-62.

35.- KORFF M., MUTSHELKNAUSS R. Die Hydantoin-Hyperplasie. Dtsch Zahnaerztl Z 1963; 28:1157-63.

36.-NENNING K. Erkrankungen durch Arzneimittel im Mund-und Kieferbereich. Dtsch Stomatol 1972;22:897-903.

37.- MILICHAP J.G. Drug treatment of convulsive disorders. N Engl J Med 1972; 286:464-9.

38.- ANGELOPOULOS A.P. Diphenylhydantoin gingival hyperplasia. A Clinicopathological review I. Incidence, clinical features and histopathology. J Can Dent Assoc 1975; 41:103-6.

39.- LARMAS L. A comparative enzyme histochemical study of hydantoin induced hyperplastic and normal human gingiva.

Proc Finn Dent Soc 1976; 73:1-27.

40.- SCHNEIR M., OGATA S., FINE A. Confirmation that neither phenotype nor hydroxylation of collagen is altered in overgrown gingiva from dyphenylhidantoin treated patients. J Dent Res 1978; 57:506-10.

41.-NARAYANAN A., HASSELL T. Characterization of collagens in phenytoin-enlarged human gingiva. Coll Relat Res 1985; 55:513-8.

42.-SOUTHREN A. L., RAPPAPORT S.C., GORDON G.C., VITTEK J. Specific 5 alpha-dihydrotestosterone receptors in human gingiva. J Clin Endocrin Metab 1978;47:1378-82.

43.- JAVED T., SITTERLY K., HIGERD T., MILLER C. Bacteriological study of dental plaque of dilantin gingival hyperplasia. J Dent Res 1980; 59:389(Abstr.).

44.-SMITH Q.T., HINRICHS J.E. Phenytoin and 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin do not alter the effects of bacterial and amplified plaque extracts on cultures of fibroblasts from normal and overgrown gingivae. J Dent Res 1987; 66:1393-8.

45.- YAHIA N., SIEBEL W., HASSELL T. cAMP levels in normal and cyclosporine-induced enlarged gingiva in beagles. J Dent Res 1990; 69:332(Abstr.).

46.- PHIPPS L., BUCHANAN J.A. Chromosomal protein phosphorylation in drug induced gingival overgrowth. J Dent Res 1990; 69:332 (Abstr.).

47.- FLECKENSTEIN A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention of production of myocardial lesions. En : Harris P., Opie L. (eds). Calcium and the heart. Academic Press, London. 1971: 135-188.

48.- LEWIS G.R.J., MORLEY K.D., LEWIS B.M., BONES P.J. The treatment of hypertension with verapamil. N Z Med J 1978 ; 87: 351-354.

49.- INTERNATIONAL SOCIETY AND FEDERATION OF CARDIOLOGY. Working group on classification of calcium antagonist for cardiovascular diseases. Am J Cardiol 1987; 60: 630-632.

50.-VANHOUTTE P.M. Calcium entry blockers and the cardiovascular system. Fed Proc 1981; 40: 2851.

51.-BRAUNWALD E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N Engl J Med 1982; 307: 1618-1627.

52.- JANÉ F. Farmacología clínica de los calcio-antagonistas. En: Hipertensión arterial y calcioantagonistas. Idepsa. Madrid. 1987: 88-91.

53.- GODFRAIND T. Mechanisms of action of calcium entry blockers. Fed Proc 1981; 40:2866-2871.

54.- VAN BREEMEN C., AARONSON P.I., CAUVIN C.A., LOUTZENHISER R.D., MANGEL A.W., SAIDA K. El ciclo del calcio en el músculo liso arterial. En: FLAIM S.F., ZELIS R., (EDS). Bloqueadores del calcio. Mecanismos de acción y aplicaciones clínicas. Ene Ediciones, Madrid 1985: 53-63.

55.-TRIGGLE D.J. Farmacología bioquímica de los bloqueantes del calcio. En: FLAIM S.F., ZELIS R. (eds). Bloqueadores del calcio. Mecanismos de acción y aplicaciones clínicas. Ene Ediciones, Madrid 1985: 121-134.

56.-LOUTZENHISER R., VAN BREEMEN C. The influence of receptor occupation on Ca^{++} influx mediated vascular smooth muscle contraction. Circ Res 1983; 52 (supl. I): 97-103.

57.- NAYLER W.G., DILLON J.S. Calcium antagonists and their mode of action: An historical overview. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 97S-107S.

58.-REUTER H. Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. *Nature* 1983; 301: 569-574.

59.- MURPHY K.M.M., GOULD R.J., LARGENT B.L., SNEYDER S.H. A unitary mechanism of calcium antagonist drug action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 860-864.

60.-GLOSSMAN H., GOLL A., ROMBUSCH M., FERRY D.R. Molecular pharmacology of Ca⁺⁺ channels: Receptors binding studies. En: BETZ E. Y COLS. (eds). *Nimodipine. Pharmacological and clinical properties.* Schattauer, Stuttgart 1985: 57-73.

61.- SNYDER S.H., REYNOLDS I.J. Calcium antagonists drugs: receptor interactions that clarify therapeutic effects. *N Engl J Med* 1985; 313: 995-1002.

62.- WAGNER J.A., GUGGINO S.E., REYNOLDS I.J., SNOWMAN A, M., BISWAS A., OLIVEIRA B.M., SNYDER S.H. Calcium antagonist receptors. Clinical and physiological relevance, *Ann NY Acad Sci* 1988; 522: 116-133.

63.- FERRY D.R., GOLL A., ROMBUSCH M., GLOSSMANN H. The molecular pharmacology and structural features of calcium channels. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 233S-246S.

64.- ZSOTER T.T., CHURCH J.G. Calcium antagonists. Pharmacodynamic effects and mechanism of action. *Drugs* 1983; 25: 93-112.

65.-VAN ZWIETEN P.A., VAN MEEL J.C.A., TIMMERMANS PBMWM. functional interaction between calcium antagonists and the vasoconstriction induced by the stimulation of postsynaptic α_2 -adrenoceptors. *Circ Res* 1983; 52 (supl.I): 77-80.

66.- MAISEL A.S., MOTULSKY H.J., INSEL P.A. Hypotension after quinidine plus verapamil. Possible additive competition at alpha-adrenergic receptors. *N Engl J Med* 1985; 312: 167-170.

67.- CAVERO I., SHEPPERSON N., LEFEVRE-BORG F., LANGER S.Z. Differential inhibition of vascular smooth muscle responses to α_1 and α_2 -adrenoceptor agonists by diltiazem and verapamil. *Circ Res* 1983; 52: (supl.I): 69-76.

68.- FELDMAN R.D., PARK G.D., LAY CYL. The interaction of verapamil and norverapamil with beta-adrenergic receptors. *Circulation*. 1985; 72: 547-554.

69.- HENRY P.D. Farmacología cardiaca comparativa de los bloqueantes del calcio. En: FLAIM S.F., ZELIS R. (eds). *Bloqueadores de calcio. Mecanismos de acción y aplicaciones clínicas*. Ene Ediciones, Madrid. 1985: 135-154.

70.- KATZ A.M. Pharmacology and mechanisms of action of calcium-channel blockers. *J Clin Hypertens* 1986; 3: 28S-37S.

71.- URTHALER F. Review: Role of calcium channel blockers in clinical medicine. *Am J Med Sci* 1986; 292: 217-230.

72.-FLAIM S.F. Farmacología comparativa de los bloqueantes del calcio basada en estudios sobre el músculo liso vascular. En: FLAIM S.F., ZELIS R. (EDS). *Bloqueadores del calcio. Mecanismos de acción y aplicaciones clínicas*. Ene Ediciones. Madrid 1985: 155-178.

73.-NEEDLEMAN P., CORR P.B. JOHNSON E.M. Drogas usadas para el tratamiento del angor: Nitratos orgánicos, bloqueadores de los canales del calcio y beta-bloqueadores. En GOODMAN L.S., GILMAN A.G. (Eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ª Edición. Panamericana. Madrid 1986: 768-786.

74.- ZELIS R. Farmacología clínica de los bloqueantes de calcio. En: FLAIM S.F., ZELIS R. (eds). Bloqueadores del calcio. Mecanismos de acción y aplicaciones clínicas. Ene Ediciones, Madrid 1985: 193-200.

75.- TAMARGO J., DELGADO G. Bloqueantes de los canales de calcio. En LORENZO-VELÁZQUEZ B. (Ed). Farmacología y su aplicación ala clínica. 15ª edición. Oteo, Madrid 1987: 489-499.

76.- KAZDA S., SCRIABINE A. Farmacología. En: KREBS R. (ed). Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares con nifedipina. Ancora, Barcelona.1988: 49-105.

77.- SIESJÖ B.K. Calcio, isquemia y muerte celular. Drugs of today. 1988; 24 (supl.3): 67-79.

78.- VELDHUIS J.D. Acciones del calcio en las células endocrinas. En : FLAIM S.F., ZELIS R. (eds). Bloqueadores del calcio. mecanismos de acción y aplicaciones clínicas. Ene Ediciones. Madrid 1985: 107-118.

79.- SCHOEN R.E., FRISHMAN W.H., SHAMOON H. Hormonal and metabolic effects of calcium channel antagonists in man. Am J Med 1988; 84: 492-504.

80.- FLAIM S.F., ZELIS R. Clinical use of calcium entry blockers. Fed Proc 1981; 40: 2877-2881.

81.-SALVA J.A. Posibilidades farmacológicas de los antagonistas del calcio. Medicine 4ª Edición. 1986; 53: 314-320.

82.-SINGH B.N., ELLRODT G., PETER C.T. Verapamil: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs. 1978; 15: 169-197.

83.-CHAFFMAN M., BRONGDEN R.N. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1985; 29: 387-454.

84.-HOLMES B., BRONGDEN R.N., HEEL R.C., SPEIGHT T.M., AVERY G.S. Flunarizine. A review of its pharmacological and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1984; 27: 6-44.

85.-FRÖSCHER W. Efectos antiepilépticos de los antagonistas del calcio. *Drugs of today*. 1988; 24 (supl.3): 167-174.

86.- MEYER F.B., ANDERSON R.E., SUNDT T.S. Propiedades anticonvulsivas de los antagonistas del calcio del grupo de las dihidropiridinas. *Drugs of today*. 1988; 24 (supl.3): 175-186.

87.- LEDERMAN D., LAUMERMAN H. REUBEN S., FEEDMAN P. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 620-626.

88.- RAMON Y., BEHAR S., KISHON Y., ENGLEBREG I.S. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. A preliminary report. *International Journal of Cardiology* 1984; 5: 195-204.

89.- BROWN R.S., SEIN P., CORIO R., BOTTOMLEY W. K. Niterndipine-induced gingival hyperplasia. Firts case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 70: 593-596.

90.- GONZALEZ-JARANAY M., MESA F. Hiperplasia gingival inducida por Nifedipino. Revista Europea de Odontoestomatología 1991; 3: 127-130.

91.- MOREU BURGOS G., GONZALEZ-JARANAY M., GIJON J.J., OTERO A. Agrandamiento gingival inducido por nifedipino en una población de pacientes cardiovasculares: Estudio clínico. Archivos de Odontoestomatología 1995; 5: 249-255.

92.- LOMBARDI T., FIORE-DONNO G., BELSER U., DI FELICE R. Felodipine-induced gingival hyperplasia: A clinical and hystologic study. J Oral Path & Med 1991; 20: 89-92.

93.- ROJAS J.L. Estudio hitopatológico de los agrandamientos gingivales en pacientes cardíopatas en tratamiento con antagonistas del calcio. Tesis Doctoral: Universidad de Sevilla 1995.

94.- SEYMOUR R. A., HEASMAN P.A.. Drugs and the periodontium. A review. J Clin Periodontol 1988; 15:1-6.

95.- KALDAHL W.B., KALKWARF K.L., PATIL K.D.
A review of longitudinal studies that compared periodontal
therapies. J Periodontol 1993; 64:243-253.

96.- SEYMOUR R.A., SMITH D.G. TURNBULL D.N..
The effects of phenytoin and sodium valproate on the
periodontal health of adult epileptic patients. J Clin
Periodontol 1985; 12: 413-419.

97.- O'LEARY T.J., DRAKE R.B., NAYLOR J.E. The
plaque control record. J. Periodontol 1972; 43:38-41.

98.- VAN DER VELDEN U. Probing force and relationship of
the probe tip of the periodontal tissues. J Clin Periodontol
1979; 6: 106-114.

99. BARAK S., ENGELBERG I.S., HISS J. Gingival
Hyperplasia Caused by Nifedipine. Histopathologic Findings.
J Periodontol 1987 ; 58:639-642.

100.- NISHIKAWA S., TADA H., HAMASAKI A.,
KASAHARA S., KIDO J., NAGATA T., ISHIDA H.,
WAKANO Y. Nifedipine-Induced Gingival Hyperplasia: A
Clinical and In Vitro Study. J Periodontol 1991; 62: 30-35.

101.- 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.

102.-BOWMAN J.M., LEVY B.A., GRUBB R.V. Gingival overgrowth induced by diltiazem. A Case Report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65:183-185.

103.- THOMASON J.M., SEYMOUR R.A., RICE N. The prevalence and severity of ciclosporin and nifedipine -induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993; 20:37-40.

104.-KING G.N., FULLINFAW R., HIGGINS T.J., WALKER R.G., FRANCIS D.M.A., WIESENFELD D. Gingival hyperplasia in renal allografts recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 286-293.

105.- BARCLAY S., THOMASON J.M., IDLE J.R., SEYMOUR R.A. The incidence and severity of nifedipine induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 311-314.

106.- SEYMOUR R.A., SMITH D.G., TURNBULL D.N. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol* 1985; 12:413-419.

107.- SOMACARRERA M.L., HERNÁNDEZ G., ACERO J., MOSKOW B.S. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients undergoing cyclosporin therapy. *J Periodontol* 1994; 65: 666-670.

108.- JOSS A., ADLER R., LANG N.P. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 402-408.

109.- BROWN L.F., BECK J.D., ROZIER R.G. Incidence of Attachment Loss in Community-Dwelling Older Adults. *J Periodontol* 1994; 65: 316-323.

110.- BLOMQWIST N. On the bias caused by regression toward the mean in studying the relation between change and initial value. *J Clin Periodontol* 1986; 13:34-37.

111.- DAHLLÖFF G., MODEER T. The effect of a plaque control program on the development of phenitoin-induced gingival overgrowth. A 2-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 845-849.

112.- SOMACARRERA M.L., HERNÁNDEZ G., ACERO J., MOSKOW B.S. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1994; 65:671-675.

113.- McALLISTER B., LEEB-LUDBERG F., JAVORS M.A., OLSON M.S. Bradykinin receptors and signal transduction pathways in human fibroblast: Integral role for extracellular calcium. *Archive of Biochemistry Biophysic* 1993; 304: 294-301.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal... por los... firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Antonio Fro Saucedo Solís

titulada: *Evaluación funcional y periodontal tras terapia periodon-*
tal causal, en pacientes tratados con rifampicina, del

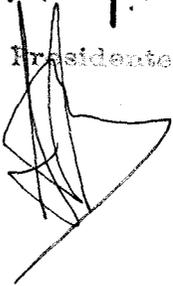
acordó, otorgarle la calificación de *APTO CON LAUREA POR UNANI-*
MITAD.

Sevilla, 22 de septiembre 1995

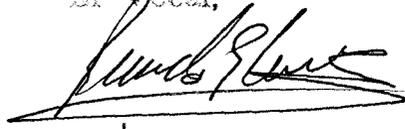
El Vocal,

Antonio Fro Saucedo Solís

El Presidente



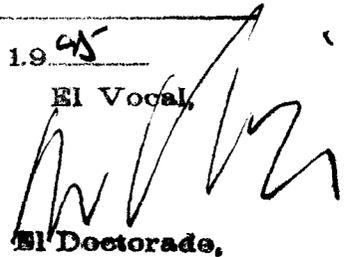
El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

