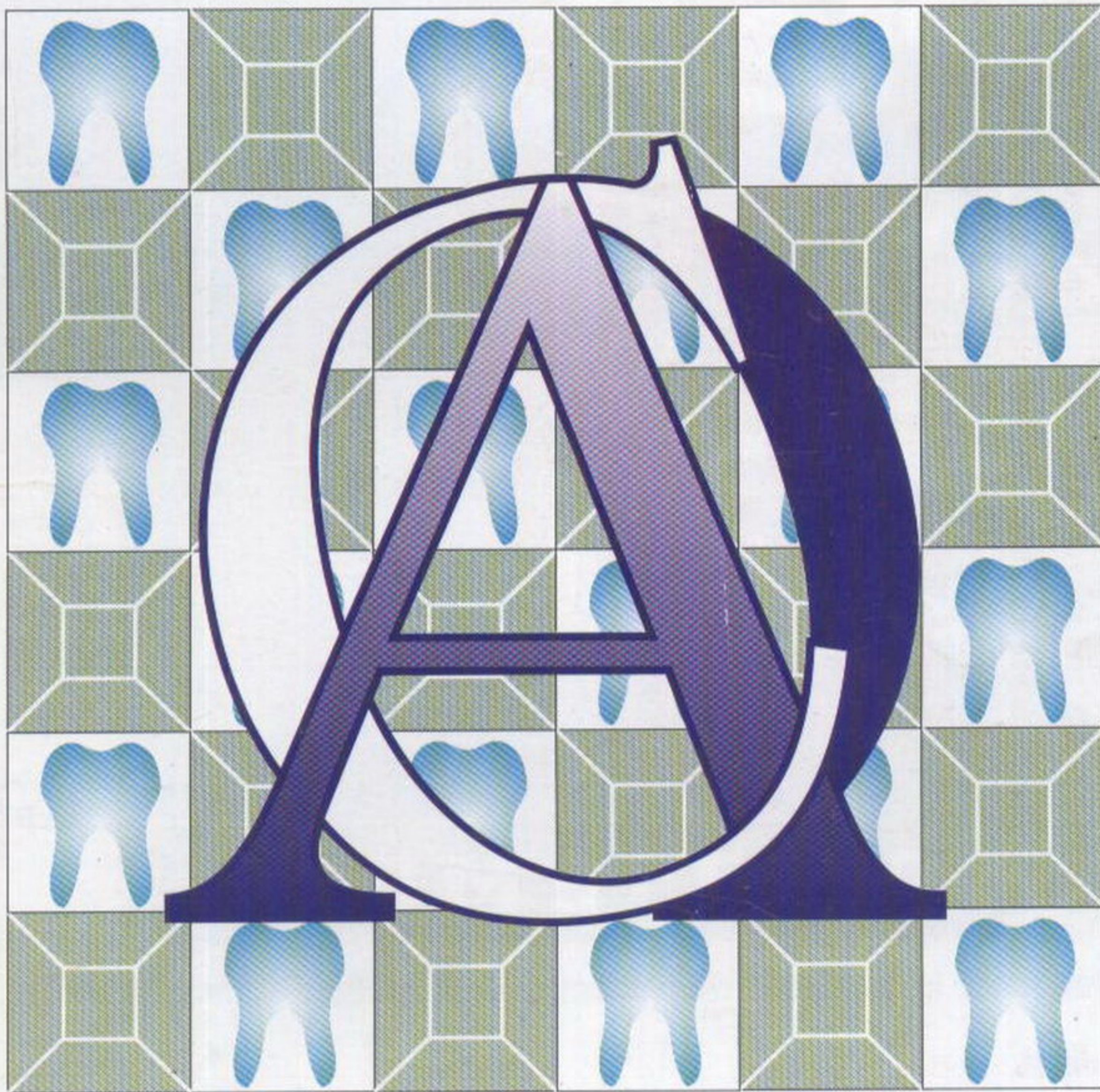


Revista del

CIRCULO ARGENTINO DE ODONTOLOGIA

ISSN / 03257499 / VOL XXVIII / N° 184 / MARZO 1999



Nuevos eventos



5tas.

JORNADAS INTERNACIONALES
DE DISFUNCION CRANEOMANDIBULAR
Y DOLOR OROFACIAL



1^{ER} CONGRESO INTERDISCIPLINARIO
DE ODONTOLOGIA PARA EL ADOLESCENTE

Dr. Luis Alexandro Bueno Rossy

Docente de Cátedra de Periodonci y
Docente Interino de Cátedra de Anatomía
Patológica de la Facultad de Odontología de
Montevideo - Uruguay

Lugar de trabajo: Facultad de Odontología de
Montevideo - Uruguay
Dir. Particular: Grito de Gloria 1670 Apart. 202
Montevideo - Uruguay
Tel. Particular: 600-86-82 Montevideo-Uruguay

HIPERPLASIA GINGIVAL

"SU ETIOLOGÍA MEDICAMENTOSA"

RESUMEN

Se describen los pacientes en riesgo de desarrollar Hiperplasia Gingival Medicamentosa, las características de los fármacos hiperplasia gingival - inductores, las características clínicas e histopatológicas de dichos hipercrecimientos y por último el encare terapéutico sugerido para los mismos.

SUMMARY

We describe the patients at risk of developing drugs induced gingival hiperplasia, the characterists of the inductor drugs, the clinical and his-topathology features, and the suggested treatment for these patients.

INTRODUCCION

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

La Hiperplasia Gingival, el aumento de tamaño de la encía, tiene una etiología variada y es un hallazgo clínico frecuente¹. El conocimiento acabado sobre los fármacos Hiperplasia Gingival inductores, nos permite prevenir e imponer un plan de tratamiento adecuado a dichos pacientes. Por otra parte nos condiciona para poder formar parte del equipo multidisciplinario tratante de los casos. Por lo general se trata de pacientes con trasplantes de órganos, pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o pacientes con epilepsia.

Los fármacos responsables de esta reacción indeseable son: la Ciclosporina A, un inmunosupresor; la Fenitoína, un anti-convulsivante; la Nifedipina, un antihipertensivo².

Sin embargo se han documentado otros fármacos en iguales

condiciones: el valproato de sodio, fármaco cardiocirculatorio; la bleomicina, fármaco anticancerígeno, entre otros³. Estudios en ratas revelaron que las Hiperplasias Gingivales Medicamentosas presentan características comunes².

1. Más evidente en vestibular que lingual o palatino y menos severa en maxilar superior.
 2. Una vez que la concentración de la droga en sangre alcanza un determinado nivel por incremento de la dosis, la incidencia del Hipercrecimiento Gingivales 100% y su severidad depende del nivel en sangre, siendo el hipercrecimiento más severo el inducido por Ciclosporina A.
 3. Con 40 días de administración de la droga se desarrolla el hipercrecimiento máximo.
 4. Regresa inmediatamente al discontinuar la droga.
 5. La placa microbiana no es necesaria pero agrava el cuadro.
 6. El sexo, edad, placa microbiana, nivel de droga en sangre afectan el hipercrecimiento gingival en estudios en ratas.
- Se ha descrito que la severidad del hipercrecimiento gingival inducido

por estos fármacos esta en relación al fenotipo HLA B37⁴.

HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDO POR CICLOSPORINA A (CsA).

Este fármaco fue descrito por Borel y colaboradores en el año 1972^{3,5}.

Se trata de una proteína cíclica lipofílica con once aminoácidos³ y peso molecular de 1202,6⁵. Su origen proviene de la fermentación de dos hongos, el *trichodermapolis* y el *cilindrocardolucidum*⁵.

Es un fármaco inmunosupresor^{6,7,8} que ha reemplazado a la Azatioprina y a la cortisona³; en EE.UU. se ha usado del año 1984⁹, frente a la prevención de rechazo de trasplante de órganos y médula ósea^{3,6}, tratamiento de enfermedades autoinmunes^{5,10}.

Se administra en forma oral, intramuscular^{8,11}. El uso de vehículos lípidos para la CsA facilitan el uso vía oral en forma prolongada del fármaco¹², dosis por encima de 500 mg dan lugar a hipercrecimiento gingival.

Dentro de sus efectos indeseables se describen hipertricotosis, hepatotoxicidad, sobreinfección, trombosis, hiperestesia perioral e hiperplasia gingival^{5,6,10}.

Su mecanismo de acción no es claro, se supone que es un inhibidor selectivo y reversible de células T:

1. impidiendo preparación de la activación de los macrófagos y por lo tanto impi-

diendo la formación de interleukina 1.

2. previene la producción de receptores para interleukina 1, en linfocitos T.

3. previene la producción de receptores para interleukina 2, en células indiferenciadas T, bloqueando la producción de un mayor número de células T Helper y células Natural Killer⁵.

En un inmunosupresor que respeta la serie de linfocitos B^{5,10}.

Se sugiere que actúa inhibiendo la interleukina responsable de la actividad de enzimas colagenolíticas dando así el hipercrecimiento gingival¹⁰.

Altera la actividad de los fibroblastos gingivales a través de efectos en varios factores de crecimiento-citoquinas^{7,13}.

Se vio por inmunofluorescencia del marcador CD 51 de membrana para macrófagos y PDGF-B intracelular, que la célula productora de PDGF-B es un macrófago por lo que este puede ser el responsable del hipercrecimiento^{2,8,13}. Esta célula se ha observado en pacientes medicados con CsA e hiperplasia gingival^{2,13,14}.

Este fármaco respeta al linfocito T supresor, los linfocitos se unen a la CsA a través de proteínas intracitoplasmáticas; calmodulin y cyclophilin, la unión es dependiente del calcio⁸.

En estudios experimentales se observó que en animales con inmunosupresión por CsA se presentaba *Eubacterium SPP*, así en animales con proceso in-

flamatorio gingival inducido experimentalmente, esto genera la hipótesis de que esta bacteria puede estar involucrada en el proceso hiperplásico^{14,15}.

Otros sugieren pacientes con hipersensibilidad individual al fármaco, que junto a la intensidad del mismo y la presencia de irritantes locales justifican el hipercrecimiento gingival⁹. La placa microbiana desencadenaría la susceptibilidad de ciertos fibroblastos⁸.

De los pacientes tratados con este fármaco un 33%⁵, 30%¹, 40-80%¹⁶, desarrollaron hiperplasia gingival.

HALLAZGOS CLINICOS DE HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDOS POR CsA

El hipercrecimiento comienza a nivel de la papila interproximal, sector anterior y vestibular^{5,8,16,17,18}, se ha observado que la zona canina es la más susceptible¹⁹ tanto maxilar superior como inferior¹⁸.

El tejido se presenta color rosa, resiliente, denso, superficie granular o puntadea con poca tendencia a la hemorragia^{1,16}, y con lobulaciones⁸. (Foto 1)

Es un tejido más hemorrágico que el producido por la administración de Fenitoina⁸.

La placa microbiana aumenta la hiperplasia gingival¹⁸, pero no la desencadena¹⁶, y al eliminarla no revierte el proceso de hipercrecimiento⁸.

Estudios realizados en ratas durante seis meses revelaron relación directa entre concentración del fármaco y severidad

del hipercrecimiento⁵; también se vio relación entre duración, concentración en plasma y estado periodontal con el hipercrecimiento^{8,11,20}; otros autores no encontraron relación entre éste y sexo, edad, dosis, nivel en sangre del fármaco^{14,18,21,22}.

Se sugiere más susceptible los niños y adolescentes en los cuales se presenta una tríada: hormonas sexuales, fibroblastos jóvenes y CsA⁸.

No se ha observado en pacientes edéntulos⁸.

Estudios en animales revelaron que frente a la supresión del fármaco cesa el hipercrecimiento^{8,17}.

La administración combinada de CsA y Nifedipina u otro bloqueador de los canales de calcio (en caso de pacientes con trasplante cardíaco) da por resultado aumento en la severidad del hipercrecimiento gingival^{1,21}, lo mismo sucede en pacientes con trasplante renal^{7,9,17,18,20,23}.

La recidiva postratamiento se da de igual manera que frente a la administración de Fenitoína⁵.

El uso de Verapamil y CsA en pacientes con trasplante renal aumenta el hipercrecimiento gingival en un porcentaje muy pequeño con respecto a la sola administración de CsA 51,72% y 40,91% respectivamente²¹.

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDO POR CsA

El examen histopatológico del tejido hiperplasiado revela al-

teraciones epitelio-conectivas^{2,11,16}, observando aumento de la matriz colágeno y engrosamiento epitelial; se han evidenciado zonas de tejido de granulación¹ frente a dosis de 3 mg - Kg - día de CsA¹¹.

El epitelio se presenta con acantosis, vacuolización de células de superficie del estrato espinoso y con membrana basal íntegra, el conjuntivo subyacente presenta zonas edematosas con aumento de la sustancia fundamental, vasodilatación, numerosos fibroblastos en la profundidad con proliferación colágena en diferentes direcciones. Con la técnica de coloración de Van Gieson se ha revelado poca cantidad de fibras elásticas²⁴.

Los fibroblastos producen sustancia de anclaje en forma incrementada²⁵; este fármaco tiene fuerte efecto sobre la síntesis proteica²⁶.

Estos tejidos hiperplasiados presentan más glucosaminoglicanos que un tejido normal²⁵.

La vitamina C da lugar a disminución de la actividad mitótica fibroblástica¹⁶.

Existen subgrupos de fibroblastos sensibles genéticamente⁸. Células de Langerhans intra y subepiteliales se observaron con relación a sitios inflamados; por otro lado se observaron cambios mixomatosos⁸.

HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDO POR FENITOÍNA

Este fármaco descrito por Merrit y Putman en 1937^{9,14} es usado como preventivo de ataques epilépticos^{1,27,28}. Este efecto anticonvulsivante se

debe a la inhibición de la extensión de los potenciales de la corteza²⁸.

Debido a los efectos indeseables que produce este fármaco a nivel de los órganos hematopoyéticos, hueso, hígado, glándulas endócrinas, sistema inmune y tejido gingival^{9,27} ha sido hace ya diez años sustituido en gran parte por carbamazepina para el tratamiento de ataques en epilépticos.

La fenitoína en pacientes no epilépticos acelera el proceso de cicatrización de heridas y en ratas aumenta la fuerza de tensión de heridas abdominales cicatrizadas; puede dar lugar a déficit de ácido fólico¹.

HALLAZGOS CLÍNICOS DE HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDO POR FENITONÍA

La hiperplasia gingival producida por fenitona se da más frecuentemente en jóvenes^{9,27,29} con epilepsia en un 3-84%¹, 47%³⁰, 50%⁵, 3-62%²⁹.

No se observó predilección por sexo^{27,29} tampoco se vio relación dosis-concentración de fenitona en suero, saliva, duración de administración de la droga con hiperplasia gingival^{1,5,9,30}.

Se sugiere relación dosis diaria de fenitona, higiene bucal, irritantes locales con el hipercrecimiento gingival²⁹.

Con cromatografía líquida de alta performance se vio que la concentración en plasma y saliva de fenitona y su principal metabólico 5 (4 - hidroxifenil) - 5 fenil hidantoína no se relacio-

na con la extensión de hipercrecimiento³⁰.

Las zonas más acentuadas de hiperplasia gingival son: margen gingival y zona papilar^{1,5} sector anterior y vestibular^{5,31}, con una morfología en cuenta.¹ (Foto 2).



Foto 1: Hiperplasi Gingival en paciente trasplantada renal medicada con Ciclosporina A.



Foto 2: Hiperplasia Gingival en paciente con epilepsia medicado con Fenitoína.

Existe predisposición genética a la hiperplasia mucosa no gingival¹.

Un 65% de pacientes dentados, medicados, presentan este efecto secundario²³, y es raro en pacientes mayores de 40 años³².

En pacientes desdentados se vio que la hiperplasia es en mucoperiostio y no más allá de zona mucogingival³².

La placa microbiana no es factor desencadenante de hiperplasia gingival^{3,5,9,16,32} pero si se sobrecarga, este tejido pierde las características clínicas de la hiperplasia por fenitoína (color rosa, superficie firme y lobulada) para tornarse sangrante, con aumento de tamaño

y pérdida de límite de las lobulaciones⁵. Su evolución es crónica y se puede dar en forma localizada o generalizada^{1,5}. En casos especiales puede interferir con la masticación, fonación, en niños retrasa la erupción dentaria primaria²⁷. Frente a la supresión del fármaco el hipercrecimiento regresa en meses¹. La administración de 5 mg - día de ácido fólico ayuda a impedir la recurrencia de la hiperplasia gingival.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDO POR FENITOÍNA

Histopatológicamente se observa acantosis epitelial con proyecciones pronunciadas al conjuntivo, abundante colágeno, muchas veces desordenado (tipo III), presencia de numerosos fibroblastos y neovasos^{5,17,25,29,30} y aumento de sus-

tancia fundamental¹¹.

(Foto 3 y 4).

En pacientes edéntulos se vio que los fibroblastos gingivales se incorporan en mucosa del reborde alveolar justificando así la respuesta al fármaco en estos pacientes³².

En zonas inflamadas y por debajo del epitelio de unión se observan gran número de fibras oxitalámicas, por otra parte se observó abundante cantidad de fibronectina asociada a dichas áreas inflamadas⁵. La hidroxiprolina y el nivel total de proteínas está aumentado en las zonas hiperplasiadas, confirmando que la fenitoína estimula la síntesis de colágeno y proteínas en la gingiva⁵.

Se responsabiliza por el hipercrecimiento a un subgrupo de fibroblastos que sintetizan un mayor número de macromoléculas de tejido conjunti-

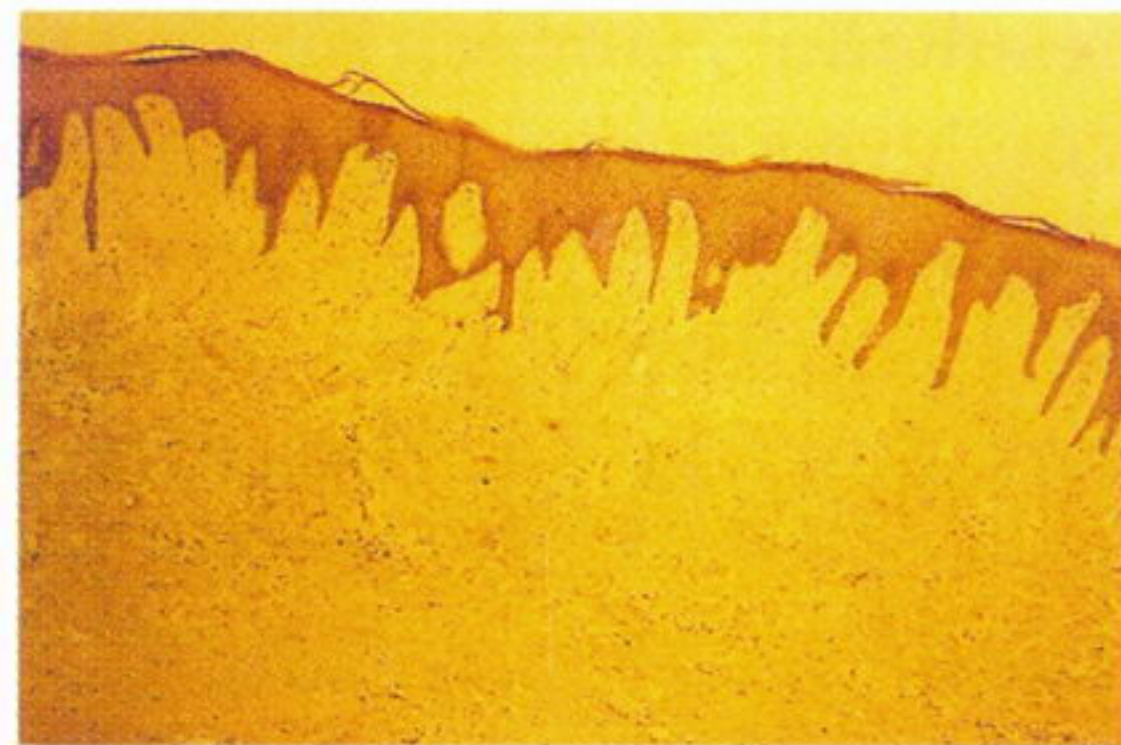


Foto 3: Hiperplasia Gingival en paciente con epilepsia medicado con Fenitoína. Tinción de Hematoxilina Eosina; objetivo 40 x

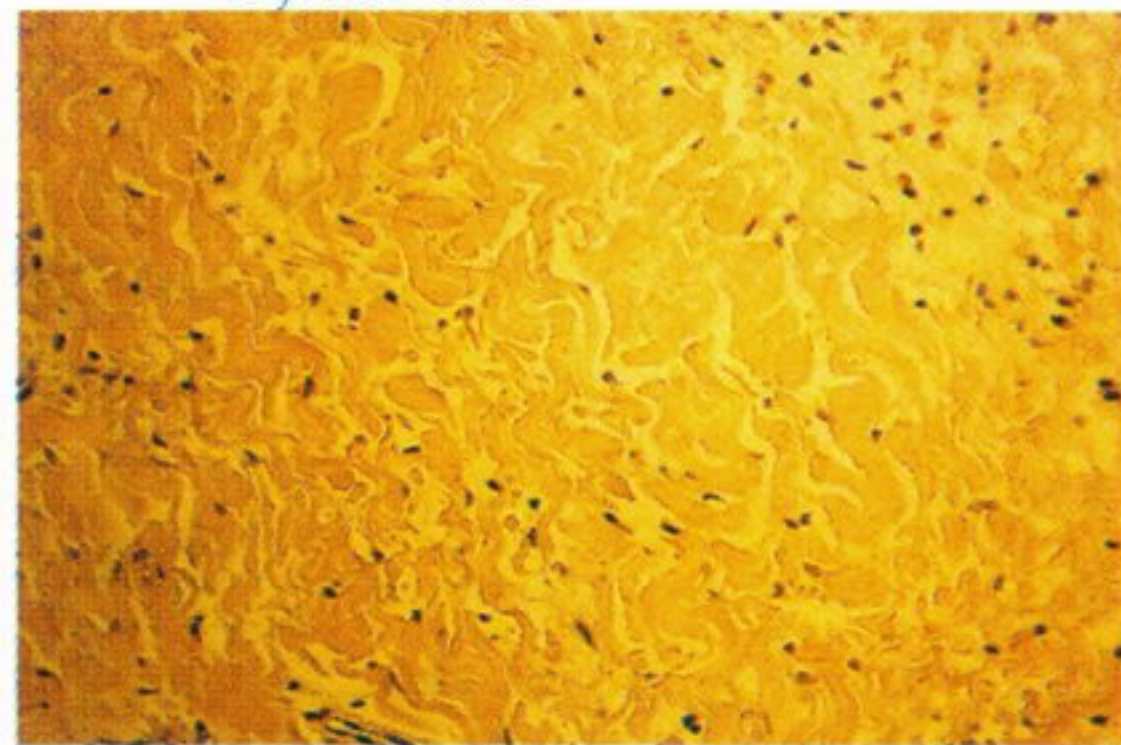


Foto 4: Hiperplasia Gingival en paciente con epilepsia medicado con Fenitoína. Zona conjuntiva, se observa el colágeno desordenado. Tinción de Hematoxilina Eosina; objetivo 200 x.

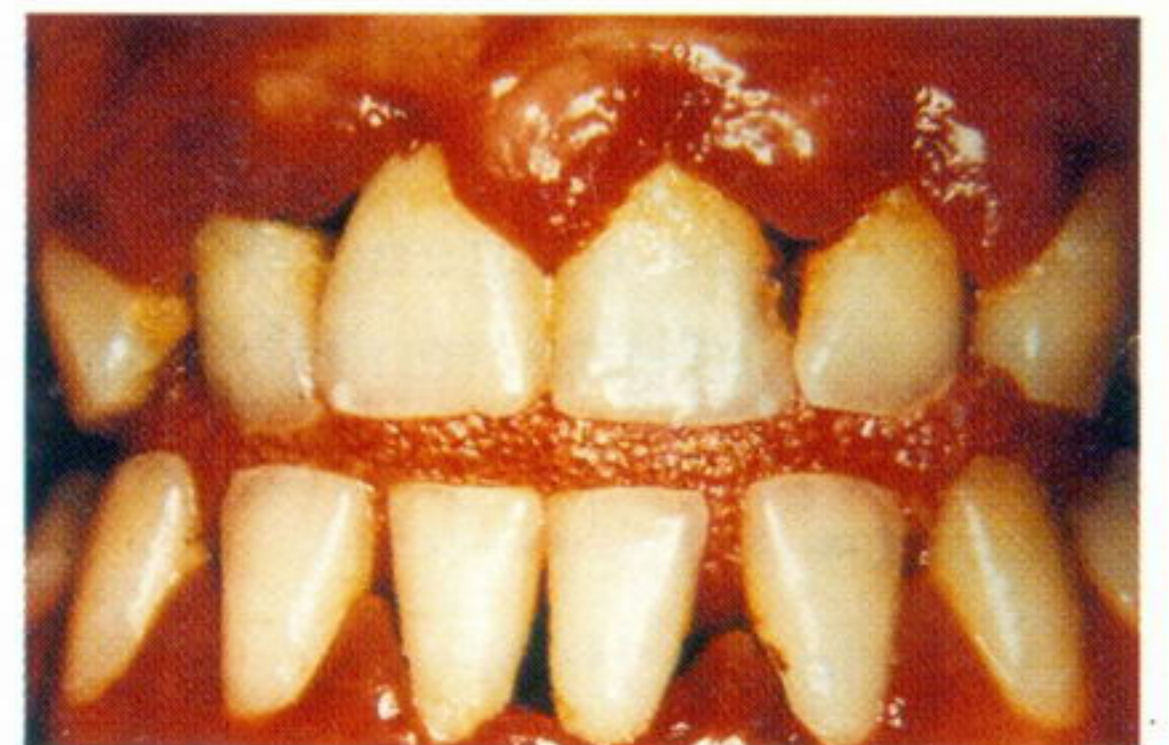


Foto 5: Hiperplasi Gingival en paciente medicado con Nifedipina. Cortesía del Dr. Gustavo Sales

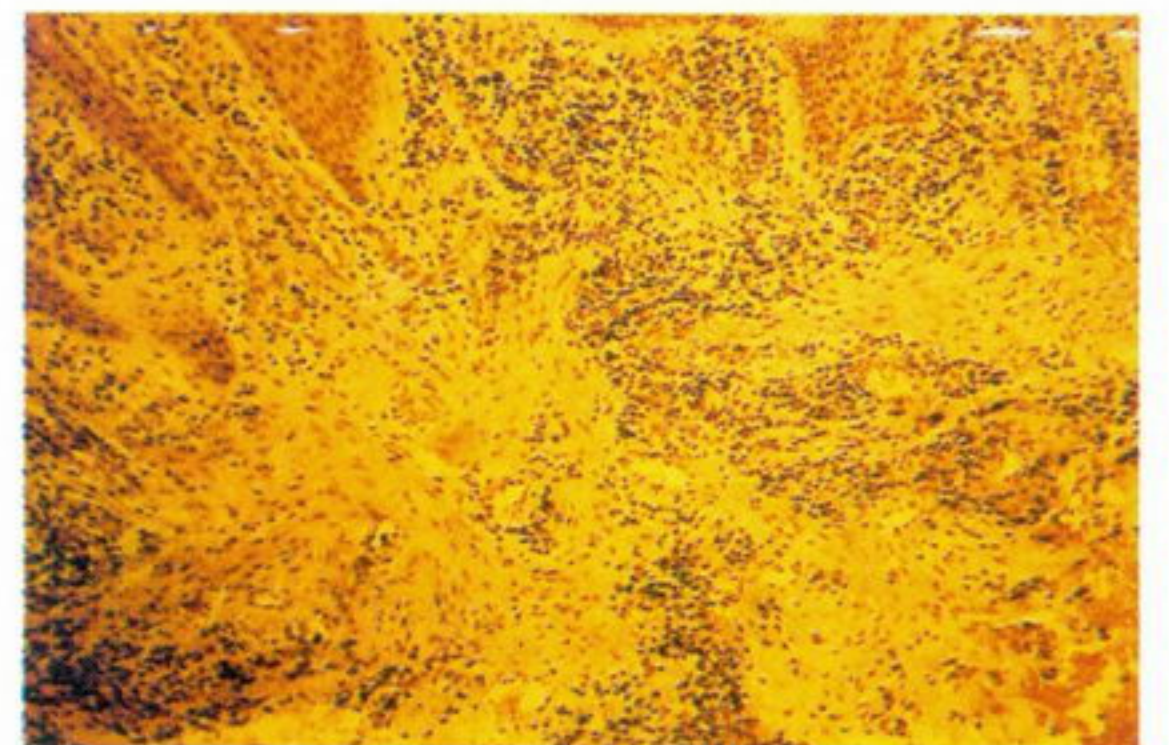


Foto 6: Hiperplasi Gingival en paciente medicado con Nifedipina. Se observa el conjuntivo muy colágeno con zonas de inflamación crónica. Tinción Hematoxilina Eosina; objetivo 100 x.

vo⁵, con autorradiografías se reveló la presencia de actividad mitótica incrementada en fibroblastos de biopsias²⁹. La Fenitoína parece inducir una disminución en degradación colágena como resultado de producción de colágena fibroblástica inactiva¹. En cuadros recurrentes se ha observado tejido de granulación^{1,5}.

HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDO POR NIFEDIPINA

Las dihidropirinas como ser la Nifedipina y la Nitrendipina son fármacos antihipertensivos con efecto vasodilatador coronario³.

La Nifedipina se trata de un antagonista de canales de calcio que impide la entrada de calcio en miocardio reduciendo así la contractibilidad y las resistencias vasculares^{3,31,33}.

Este fármaco incrementa el flujo coronario y disminuye el consumo de oxígeno del corazón por lo que tiene un efecto antianginoso y antihipertensivo^{3,20,34}.

Se usa desde 1978 y es en 1984 que se descubre este efecto secundario, la hiperplasia gingival^{19,34}, otros efectos secundarios son taquicardia refleja, cefaleas, enrojecimiento facial, mareos, palpitaciones, edema maleolar e hipotensión³⁴.

HALLAZGOS CLÍNICOS DE HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDO POR NIFEDIPINA

Es similar a la que se presenta como efecto secundario frente

a la administración de Fenitoína o Ciclosporina A³⁴.

Se observan papilas lobuladas por vestibular y lingual o palatino tanto en el maxilar superior como inferior³⁴ (Foto 5).

Se ha visto que luego de 1 a 9 meses de administración del fármaco se presenta hipercrecimiento gingival³⁴.

La edad, sexo, duración de la terapia farmacológica y el índice de sangrado gingival fueron relacionados con el hipercrecimiento²⁰.

En estudios en animales se vio que frente a la administración de Nifedipina las zonas previamente inflamadas desarrollaban hiperplasia, no así zonas sin inflamación³⁴.

La administración combinada de Nifedipina y Ciclosporina A, da una hiperplasia gingival más severa³⁴; estudios de análisis de imagen digital en trasplantados renales dieron igual resultado¹³, también se vio que conlleva a mayor profundidad de sondeo²⁴.

Se considera de suma importancia el control de placa microbiana evitando así cuadro inflamatorio sobrecargado^{9,19}.

La hiperplasia gingival inducida por nifedipina o fenitoína o ciclosporina A, es el resultado del producto de descomposición metabólico y alteración del metabolismo del calcio más que por el efecto directo de los fármacos^{17,34}.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDO POR NIFEDIPINA

Histopatológicamente se observa un epitelio hiperplasiado con elongación papilar⁹, con un respaldo conjuntivo que puede presentar infiltrado inflamatorio³³, este conjuntivo presenta aumento de mucopolisacáridos, sustancia fundamental^{3,34} y colágeno⁹. Foto 6.

MANEJO DEL PACIENTE MEDICADO

Los pacientes medicados con fármacos que inducen como reacción secundaria hiperplasia gingival, deben recibir un plan de tratamiento odontológico preventivo. De esta forma evitamos procesos inflamatorios gingivales que agraven el cuadro hiperplásico medicamentoso. Esto se logra con motivación, instrucción de higiene, control mecánico de la placa microbiana (con posible coadyuvancia química), profilaxis, detartraje, controles periódicos.

En caso de no regresar el hipercrecimiento una vez suspendida la droga o en caso de no poder suspenderla por orden médica se realiza gingivoplastia tradicional⁸ o electrocirugía⁹. Se sugiere el uso de láser de dióxido de carbono con igual fin¹³.

Es de suma importancia realizar un "saneamiento odontológico" al paciente previo trasplante de órganos³.

Un 25,8% de pacientes medicados con CsA necesitaron cirugía correctiva gingival, mientras que un 62% de pacientes medicados con CsA más Nifedipina necesitaron igual trata-

miento confirmando que la administración combinada de estos fármacos agrava el cuadro gingival²⁰; lo mismo sucede al combinar CsA con Fenitoína.

CONCLUSIONES

Como se ha visto existen fármacos capaces de inducir como efecto secundario hiperplasia gingival.

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

Clínicamente presentan características comunes como ser color rosa, firmes, lobulosos, poco sangrantes.

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

La placa microbiana es un factor coadyuvante en la hiperplasia gingival medicamentosa; esta agrava el cuadro y lo transforma clínicamente en un hipercrecimiento sangrante, ede-

matoso con pérdida de lobulaciones perdiéndose las características clínicas del hipercrecimiento gingival medicamentoso.

El control periódico de estos pacientes, la interconsulta con el médico tratante y el control de la placa microbiana, son puntos de carácter imperativo. Pacientes a trasplantar o trasplantados, pacientes con patología cardiovascular y pacientes epilépticos son pacientes de riesgo en desarrollar hiperplasia gingival medicamentosa. ♦

Bibliografía

- Carranza, E. Periodontología Clínica, 7ª Ed. Méjico, Interamericana. 1993. Cap. 10: PP 135-159
- Nisitikawa, E.; Nagata, T.; Morisaki, I; et al. Pathogenesis of drug - Induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. J. Periodontology. 1996. 67: 463-471
- Rateitschak, E. Atlas de Periodoncia. 2ª de España. Salvat. 1993. PP. 57-60
- Thomason, J; Seymour, R.; Ellis, J. et al. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplantation. J. Periodontology. 1995. 66: 742-746
- Barrios, G. Odontología, su fundamento biológico. Tomo 2. Bogotá. Ed. Gross-Iatros. 1993. Cap. 9 PP. 516-523
- González, M.; Mesa, E. Hiperplasia Gingival Inducido por Ciclosporina. Revista Europea de Odontostomatología. 1991. 3 (3): 265-270
- Salvador, N.; May, C.; Russell, D. et al. Cyclosporin-A upregulates platelet-Derived Growth factor B Chain in hiperplastic human gingiva. J. Periodontology. 1996. 67:271-278
- Seymour, R.; Jacobs, D. Cyclosporin and the gingival tissues. J. Clinical Periodontology. 1992. 19: 1-11
- Genco, R. Periodoncia. Méjico. Ed. Inter-americana. 1993. Cap. 21 PP. 283-290
- Ovalle, E.; Mesa, E.; Gómez, M. et al. Inmunohistochemical study of 30 cases of cyclosporine-A- Induced gingival overgrowth. J. Periodontology. 1994. 65: 724-730
- Fu, E.; Chang, H. et al. Dose-Dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats. J. Periodontology. 1995. 66: 594-598
- Malin, B.; Zongquan, Q.; Suen, B. et al. Bioavailability of cyclosporine in rats after intragastric administration: A comparative study of the L2-Phase and two other lipid based vehicles. Trasplant Inmunology 1996. 4:313-317
- Ovalle, E.; Mesa, E.; Aneiros, J. et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporine-A. J. medical Periodontology 1997. 22: 591-597
- Plemons, J.; Dill, R.; Rees, T. et al. PDGF-B producing cells and v gene expression in normal gingiva and cyclosporine-A Induced gingival overgrowth. J. Periodont. 1996. 67: 264-270
- Fisher, R.; Edwardsoons; Klinge, B. et al. The effect of cyclosporine-A on the oral microflora at gingival (23) sulcus of the ferret. J. Clinical Periodontology 1996. 23:853-860
- Di Piramo, S. Anatomía Patológica General y Bucomaxilar. 3ª Ed. Montevideo. Librería Med. Ed. 1993. Cap. 12 PP. 111-126.
- Cramer, A.; Hanotmann, S.; Schulte, W. Sarcoma de Kaposi e hiperplasias gingivales tras trasplante renal y terapia mediante Ciclosporina A. Quintessence 1997. 10 (4): 234-243
- Montebugdoli, Y.; Bernardi, E.; Magelli, C. Cyclosporin-A- Induced gingival overgrowth in heat transplant patients. J. Periodontology 1996. 23: 868-872
- Thomason, J.; Kelly, P.; Seymour, R. The distribution of gingival overgrowth in organ trasplant patients. J. Clinical Periodontology 1996. 23: 367-371
- Thomason, J.; Seymour, R.; Ellis, J. et al. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplation. J. Periodontology 1995. 66: 742-746
- Cebeci, Y.; Kantarci, A.; Firatli, E. The effect of verapamil on the prevalence and severity of cyclosporine induced gingival overgrowth in renal allograft. J. Periadontology. 1996. 67: 120101205
- Seymour, R.; Thomason, J.; Ellis, J. The Pathogenesis of drug-Induced gingival overgrowth. J. Clinical Periodontology. 1996. 23: 165-175
- Darbar, U.; Hopper, C.; Speight, P. et al. Combined treatment approach overgrowth due to drug therapy. J. Clinical Periodontology 1996. 23: 941-944
- Vescovi, P.; Savi, A.; Oppici, A. et al. Ipertrofia gingivale de ciclosporina. Minerva Stomatologica 1996. 45: 523-532
- Mariani, G.; Calastrini, C.; Carinci, E. et al. Ultrastructural and histicchemical features of the ground substance in cyclosporin-A-induced gingival overgrowth. J. Periodontology 1996. 67: 21-27
- Akalin, A.; Bozkurt, Y; Sengün, D. et al. Hidroxipoline and total protein levels in gingiva from patients treated with phenytoin and Cyclosporine A-. J. Nihon Univ. Sch. Dent. 1996. 38:(1): 21-30
- Barrios, G. Odontología, su fundamento biológico. Tomo III. Bogotá. Ed. Gross-Iatros 1993. Cap. 13 PP. 717-718
- Popell, T.; Kelling, S.; Collins, J. et al. Effect of folic acid on recurrence of phenytoin induced gingival overgrowth following gingivectomy. J. Clinical Periodontology. 1991. 18: 134-139
- Lindhe, J. Periodontología Clínica. 2ª Ed. Madrid. Ed. Panamericana 1992. Cap.10 PP. 257-269
- Ball, D.; Laughlin, Mc; Seymour, R.. Plasma and saliva concentracions of Phenytoin and 5 (4-Hidroxyphenyl)-5 Phenyldantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin - Induced gingival overgrowth in epileptic patients. J. Periodontology 1996. 67: 597-602
- Hancock, R.; Swan, R. Nifedipine induced gingival overgrowth. J. Clinical Periodontology. 1992. 19: 12-14
- Cord, Mc ; Sloan, P.; Hussey, D. Phennytoin hiperplasia occurring under complete dentures: A Clinical Report-J. Prosthetic Dentristry 1992. 68(4): 569-571
- González, M.; Mesa, E. Hiperplasia gingival inducido por nifedipina. Rev. Europea Estomat. 1992. 3(2): 127-130
- Deen-Duggins, L.; Fry, H.; Clay, J. Hiperplasia gingival asociada a nifedipina: Revisión de la bibliografía y presentación de 4 casos. Quintessence 1997. 10(2): 102-109 ♦