

260
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

DECIMO OCTAVO SEMINARIO

AGRANDAMIENTO GINGIVAL
INDUCIDO POR FENITOINA

PERIODONCIA

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A

ELOISA MARMOLEJO BERNAL



ASESOR:
C.D. FERNANDO BETANZOS S.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F. 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios:

Por haberme permitido terminar mis estudios y darme la oportunidad de seguir adelante.

A mis padres:

Como testimonio de infinito cariño y eterno agradecimiento, por el apoyo brindado con el cual he logrado terminar mi carrera profesional siendo para mi la mejor de las herencias.

Gracias, por depositar en mi su amor, por la confianza y fe que me tienen, porque son y serán un ejemplo a seguir de lucha y superación, porque a su lado soy feliz y por ayudarme a llegar a este momento.

A mis hermanos:

Por apoyarme en los momentos en que más los necesité.

A mis amigos:

Por los buenos y malos ratos que juntos compartimos en este gran camino, por su apoyo y sinceridad.

A Carlos:

Por su amor y porque juntos compartiremos esta gran dicha de ver este sueño realizado.

A la Dra. Lissette Villanueva:

Por su amistad, por haberme compartido sus conocimientos y por haberme ayudado cuando más la necesité.

A mi asesor:

Dr. Fernando Betanzos, por su valiosa ayuda en la realización de este trabajo. Muchas gracias.

A la Dra. Alma Ayala:

Por su entusiasmo en el transcurso del seminario. Muchas gracias.

INDICE

pág.

Introducción.....	1
1. Agrandamiento Gingival.	
1.1 Definición, Localización y Clasificación.....	2
1.2 Agrandamiento Gingival Inflamatorio.....	3
1.3 Agrandamiento Gingival Fibroso.....	3
1.4 Agrandamiento Gingival Combinado.....	3
1.5 Agrandamiento Gingival Inducido por Drogas.....	4
2. Epilepsia.	
2.1 Definición y Etiología.....	6
2.2 Patogénesis.....	7
2.3 Clasificación.....	8
2.4 Tratamiento.....	11
3. Fenitoína.	
3.1 Historia y Estructura Química.....	14
3.2 Propiedades Farmacológicas.....	15
3.3 Absorción, Distribución, Biotransformación y Eliminación.....	15
3.4 Mecanismos de Acción	17
3.5 Indicaciones.....	17

3.6	Contraindicaciones y precauciones.....	18
3.7	Reacciones Secundarias.....	18
3.8	Dosis.....	19
4.	Agrandamiento Gingival Inducido por Fenitoina.	
4.1	Manifestaciones Clínicas.....	20
4.2	Histopatología.....	27
4.3	Patogénesis.....	30
4.3.1	Edad.....	30
4.3.2	Predisposición genética.....	32
4.3.3	Variables Farmacocinéticas.....	34
4.3.4	Alteración en la Homeostasis del Tejido Conectivo Inducido por el medicamento.....	36
4.3.5	Cambios Inflamatorios.....	37
4.3.6	Acción sobre los Factores de Crecimiento Inducidos por el Medicamento.....	39
4.3.7	Otros Factores.....	41
5.	Tratamiento y Prevención.....	44
	Conclusiones.....	49
	Bibliografía.....	50

INTRODUCCION

El agrandamiento gingival asociado a medicamentos como la fenitoina la cual es utilizada en el tratamiento de la epilepsia es de gran importancia para el Cirujano Dentista ya que además de causar alteraciones estéticas contribuye a la caries y al desarrollo de la enfermedad periodontal. Aun no se sabe acerca del mecanismo de acción de la droga para inducir agrandamiento, pero se dice que actúa sobre los fibroblastos, la producción de la colágena y por alteraciones en su matriz extracelular. Además el índice de severidad del agrandamiento es asociado a algunos factores como son: la dosis del medicamento, el tiempo del tratamiento con fenitoina, la concentración sérica de la droga y por la presencia de placa. Además se puede encontrar correlacionado con un factor genético .

El presente trabajo pretende aportar conceptos actuales reportados en la bibliografía revisada.

1. AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

1.1 Definición:

Se denomina Agrandamiento Gingival a todo aumento de volumen de la encía. Indica en forma objetiva la realidad clínica.

Localización:

Los agrandamientos Gingivales pueden ser localizados, es decir, afectando a un grupo de dientes, generalizado en la encía de toda la boca, marginal, y papilar.

Clasificación:

1. Agrandamiento Gingival Inflamatorio, ejemplos:
 - Respiración bucal.
 - Por presencia de Placa Dentobacteriana.
2. Agrandamiento Gingival Fibroso:
 - a) Inducido por fármacos.
 - b) Idiopático.
3. Agrandamiento Gingival Combinado.

1.2 Agrandamiento gingival inflamatorio.

Es el resultado de la acción de la placa dentobacteriana sobre los tejidos gingivales que responde con una exuberante reacción edematosa, que provoca el aumento de volumen. También como respuesta a una irritación local prolongada, ejem.: restauraciones dentales con márgenes desbordantes, terapéutica ortodóntica, hábitos de respiración bucal, etc.

1.3 Agrandamiento gingival fibroso.

Se caracteriza por un aumento de fibras de colágena. Es producido por factores diferentes a la irritación local. Ocurre en la terapia con fármacos como: fenitoina, ciclosporina y nifedipina.

Mientras que el agrandamiento gingival idiopático no se ha determinado su causa.

1.4 Agrandamiento gingival combinado.

Se origina cuando el agrandamiento gingival se complica con cambios inflamatorios secundarios. El agrandamiento gingival produce condiciones favorables para la acumulación de la placa.(1,2)

1.5 Agrandamiento Gingival inducido por drogas:

La fenitoina, la ciclosporina y los agentes bloqueadores de los canales de calcio están asociados con el efecto indeseable del agrandamiento gingival.

Clínicamente e histológicamente son similares. La célula blanco es el fibroblasto. Parece estar asociada al factor inflamatorio. Lo cual sugiere que la lesión es el resultado de una interacción entre los fibroblastos gingivales, las células y mediadores bioquímicos de la inflamación y los medicamentos.

Este trabajo describirá el Agrandamiento Gingival inducido por la fenitoina, pero se mencionan unas características del agrandamiento producido por los otros dos medicamentos que han reportado también esta alteración como son la ciclosporina y la nifedipina.

Agrandamiento Gingival inducido por Ciclosporina .

La ciclosporina es un medicamento inmunosupresor , que es usado en la prevención de rechazo de órganos transplantados. Las características clínicas son similares al agrandamiento gingival por fenitoina, sólo que la producida por ciclosporina es más hiperémica que la otra.

Agrandamiento Gingival inducido por Nifedipina.

La nifedipina es un medicamento utilizado en cardiopatías. Clínicamente el agrandamiento gingival asociado a la nifedipina es semejante al agrandamiento gingival por fenitoina, pero de éste no se tiene reporte que ocurra en áreas edéntulas. (3).

2. EPILEPSIA.

2.1 Definición:

Son un grupo de trastornos caracterizados por cambios crónicos, recurrentes y paroxísticos de la función neurológica producidos por anomalías en la actividad eléctrica del cerebro.

Cada episodio de disfunción neurológica se denomina crisis

La epilepsia no se define como un estado de enfermedad, sino que más bien se trata de un síntoma de enfermedad subyacente del cerebro, ya sea estructural, bioquímica o genética.

Etiología:

La epilepsia según su etiología se le puede clasificar en: sintomática e idiopática. En la sintomática se identifica la causa probable de la alteración la cual puede ser tratada específicamente. En la idiopática no se presentan antecedentes de trastornos neurológicos ni ninguna otra disfunción neurológica aparente y puede ser de origen genético.

Las crisis convulsivas pueden asociarse a diversos trastornos cerebrales o sistémicos. Entre ellos están:

1. Hiperpirexia (infección aguda, golpe de calor).

2. Infecciones del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis, absceso cerebral, neurosis, rabia, tétanos, paludismo, toxoplasmosis, cisticercosis cerebral).
3. Alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipoparatiroidismo).
4. Agentes convulsivos o tóxicos (alcanfor, plomo, alcohol, estriquina).
5. Hipoxia cerebral (hipersensibilidad del seno carotídeo, anestesia, sostener la respiración, intoxicación con CO₂).
6. Lesiones cerebrales expansivas (neoplasias, hemorragia intracraneal, hematoma subdural , etc.)
7. Edema cerebral (encefalopatía hipertensiva)..
8. Traumatismo cerebral (fractura del cráneo, traumatismo del parto.).
9. Anafilaxis (alergia a fármacos o sueros extraños.).
10. Infarto o hemorragia cerebral.
11. Como síntoma de abstinencia tras el consumo crónico de alcohol, hipnóticos o tranquilizantes.

2.2 Patogénesis:

Las crisis epilépticas pueden ser inducidas mediante diferentes estímulos eléctricos y químicos. La rapidez con la que aparecen estas crisis sugieren que el cerebro normal contiene dentro de su estructura algún mecanismo que tiene características

de inestabilidad y que puede ser influido de muchas formas diferentes para provocar una crisis.

El elemento básico del estado fisiológico alterado en la epilepsia es una descarga rítmica y repetitiva, hipsincrónica de muchas neuronas localizadas en una zona de la corteza cerebral.

En el cerebro se producen diferentes fenómenos durante las descargas epilépticas que pueden contribuir al desarrollo del foco, a la transición hacia crisis o a la disfunción postictal. Durante las descargas se aumenta la concentración extracelular de potasio y disminuye la concentración extracelular del calcio. Estas dos modificaciones producen un efecto muy profundo en la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores así como sobre el metabolismo neuronal. Los neurotransmisores y los neuropéptidos son liberados en cantidades muy elevadas durante las descargas epilépticas.

Además de los efectos iónicos, las crisis producen un incremento en el flujo sanguíneo cerebral en las zonas que se afectan primariamente, aumentan la utilización de la glucosa y alteran el metabolismo oxidativo y el pH. (4,5)

2.3 Clasificación:

Las crisis convulsivas se clasifican en base a la actividad eléctrica anormal que comienza en un área localizada de la corteza cerebral o en toda ésta, (involucrando los dos hemisferios

cerebrales.) es decir, en crisis parciales o focales y crisis generalizadas respectivamente. Estas a su vez presentan una variedad de subclasificaciones de acuerdo a las manifestaciones clínicas que presentan. En el siguiente cuadro se muestra la clasificación internacional de las crisis epilépticas.

- I. Crisis parciales (focales o locales)
 - A. Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia)
 1. Con síntomas motores.
 2. Con síntomas somatosensitivos o sensitivos especiales.
 3. Con síntomas autonómicos.
 4. Con síntomas psicóticos.
 - B. Crisis parciales complejas (con trastornos de la conciencia)
 1. Comienza como crisis parciales simples y progresa hasta alterar la conciencia.
 - a) Sin otras manifestaciones.
 - b) Con manifestaciones como en I.A1 -- I.A4.
 - c) Con automatismo.
 2. Con trastornos de la conciencia desde el comienzo.
 - a) Sin otras manifestaciones
 - b) Con manifestaciones como en I.A1. - I.A4.
 - c) Con automatismos.
 - C. Crisis parciales que evolucionan secundariamente a crisis generalizadas.
 1. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas.
 2. Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas.
 3. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas generalizadas.
- II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas).
 - A. Crisis de ausencia.
 1. Crisis de ausencia.
 2. Crisis de ausencia atípica.
 - B. Crisis mioclónicas.
 - C. Crisis clónicas.
 - D. Crisis tónicas.
 - E. Crisis tónico-clónicas.
 - F. Crisis atónicas (crisis estáticas).

III. Crisis epilépticas inclasificadas: incluyen todas las crisis que no pueden ser clasificadas por datos insuficientes o incompletos y algunos que desafían la clasificación en las categorías hasta ahora descritas. Entre ellas se encuentran algunas crisis neonatales, por ejemplo , movimientos oculares rítmicos, masticación y movimientos de natación. (6)

Las crisis tónico-clónicas son las más frecuentes . La cual se manifiesta con pérdida del conocimiento, inicia con una contracción tónica de los músculos, el individuo cae al piso y permanece rígido varios segundos, involucra los músculos respiratorios que pueden provocar cianosis porque se inhibe la respiración. Después continúa una fase clónica con contracciones rítmicas de las cuatro extremidades. Y termina cuando los músculos se relajan . En el periodo de recuperación, el individuo recobra la conciencia gradualmente con desorientación, amnesia y cefalalgia.

Existe también el estado epiléptico, el cual es una crisis activa que ocurre con tal frecuencia que son casi continuas, sin contar con un periodo de recuperación entre los ataques. Llegan a provocar una situación que amenaza la vida.

2.4 Tratamiento:

El tratamiento de las crisis convulsivas prácticamente se considera como:

1. Tratamiento de la convulsión.
2. Eliminar los factores causales.
3. Tratamiento farmacológico.

1.Tratamiento de la convulsión: Este se limita a prevenir las lesiones; cuando ocurre se debe proteger a los enfermos de las lesiones cuando los músculos se contraen, aflojar las ropas y colocar una almohada debajo de la cabeza. Cuando termina la convulsión, la ayuda emocional es más importante.

2.Eliminar la causa: Se debe buscar y tratar las lesiones orgánicas progresivas del cerebro (ejemplo tumores y abscesos), las cicatrices, lesiones vasculares o traumatismos del parto pueden ser tratadas con la extirpación quirúrgica. Deben corregirse los trastornos físicos (infecciones y anomalías endócrinas.)

3.Tratamiento farmacológico: Se debe hacer un diagnóstico correcto del tipo de crisis para que la elección del medicamento anticonvulsivo sea apropiado. Todas las drogas antiepilépticas son igualmente efectivas, pero debe ser considerado para su elección el tipo de crisis, la edad, y los efectos adversos. Los medicamentos más frecuentemente descritos son la fenitoina,

fenobarbital, carbamacepina y el ácido valproico. Aunque existan nuevos anticonvulsivos.

Fenitoina: (Dilantin o Epamin) está indicada en crisis parciales y crisis generalizadas tónico-clónicas (gran mal) . Con dosis de 300 a 400 mg / día o si las crisis persisten se puede aumentar las dosis con precaución hasta 500 mg / día. Las concentraciones terapéuticas en sangre es de 10 a 20 microgramos por ml. en sangre. La fenitoina puede ser tomada oralmente en cápsulas o en forma intravenosa. Sus efectos tóxicos son : nistagmo, ataxia, exantema cutáneo, hiperplasia gingival, linfadenopatía, hirsutismo, osteomalacia, anemia megaloblástica y otros.

Carbamacepina: (Tegretol) indicado en crisis motoras parciales y crisis tónico-clónicas. Su dosis es de 60 a 120 mg / día (1-5 mg / kg en el adulto) y en Carbamacepina: (Tegretol) se utiliza en crisis parciales y en crisis tónico-clónicas. Su dosis es de 600 a 1200 mg / día y en niños de 20 a 30 mg / kg. La concentración terapéutica es de 4 a 12 microgramos por ml. en sangre. Sus efectos tóxicos: ataxia, mareo, diplopía, vértigo, supresión de la médula ósea, irritación gastrointestinal y hepatotoxicidad.

Fenobarbital: (Luminol) está indicado en crisis motoras parciales y crisis tónico -clónicas, con una dosis de 60-120 mg /

día (1-5 mg / kg en el adulto) y en el niño de 3-6 mg / kg . Con un nivel terapéutico en sangre de 10 a 50 microgramos por ml. Sus efectos tóxicos son: sedación, ataxia, mareo, depresión, erupción cutánea.

Acido valproico: o valproato sódico (Depakane), está indicado en las crisis de ausencias, ausencias atípicas, mioclónicas, y tónico-clónicas; a dosis de 750-1250 mg / día (30-60 mg / ml). Sus niveles terapéuticos en suero son de 50-100 microgramos por ml. Sus efectos tóxicos: ataxia, sedación, temblor, hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea, aumento de peso, alopecia transitoria y otros.

El tratamiento farmacológico puede ser mediante la combinación de otros fármacos pero llegan a alterar su metabolismo o concentración sérica. (5)

3. FENITOINA

3.1 Historia:

La fenitoina (Difenilhidantoína, dilantin o epamin.) fue sintetizada en 1908 por Biltz, pero fue hasta 1938 cuando se introdujo por primera vez por Putnam y Merritt para el tratamiento de las crisis convulsivas. La fenitoina, fue producto de una búsqueda entre derivados estructurales no sedantes del fenobarbital de agentes capaces de suprimir las convulsiones por electroshock en animales de laboratorio. En 1939 se descubrió por el Dr. Kimball que la administración de la fenitoina es acompañada de agrandamiento gingival.

Su descubrimiento fue un notable progreso. Como este agente no es sedante en dosis comunes, dejó establecido que los antiepilépticos no necesitan deteriorar la conciencia y estimuló a la búsqueda de drogas de acción anticonvulsivante selectiva.

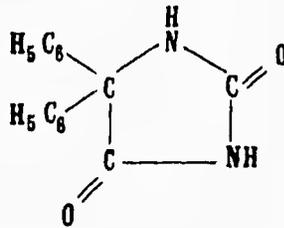
Estructura química:

La fenitoina es prácticamente la única hidantoína utilizada. El grupo fenil en posición 5 parece esencial para su actividad contra las crisis tónico-clónicas generalizadas. El carbono 5 permite la asimetría. Otras hidantoínas menos utilizadas son la

mefetoína y la etotoína ya que producen más efectos adversos.

Figura 1. (7)

Fig.1



3.2 Propiedades farmacológicas:

La fenitoina es un polvo cristalino de sabor amargo, insoluble en agua, con un peso molecular de 252.26 y una constante de disociación (pK) de 9.2. Su sal sódica es altamente soluble en agua y en alcohol.

3.3 Absorción:

La absorción de la fenitoina en el tracto gastrointestinal es razonablemente completa. La absorción inadecuada es rara y se condiciona a la interacción del excipiente con el fármaco. Por vía oral (cápsulas), alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 4 a 12 horas. Cuando se utiliza la vía intramuscular se forman cristales que provocan retardo en la absorción. En la sangre se liga aproximadamente en un 90% a las proteínas plasmáticas

(principalmente a la albúmina, por lo cual la fracción libre de ésta es mayor en el neonato, paciente urémico y en el hipoalbuminémico.) (7,8)

Distribución:

Su concentración plasmática terapéutica usualmente es de 10 a 20 microgramos por ml., siendo una fracción libre y disponible para distribuirse en el líquido cefalorraquídeo y al cerebro. Utilizando fenitoina radiactiva se encontraron altas concentraciones en hígado, riñón, y glándulas salivales que son mayores que en el plasma.

Biotransformación:

En su mayor parte es biotransformada por el sistema microsomal hepático a un metabolito parahidroxifenílico inactivo.

Eliminación:

La cinética de eliminación de la fenitoina está relacionada con la edad: los niños de 1 a 6 años muestran eliminación más rápida que los adultos y la vida media biológica del fármaco

(también es corta) aumenta a medida que asciende la concentración plasmática. Incluso en dosis bajas la vida media en promedio es de un día.

Aproximadamente el 2% se elimina por la orina, y se excreta también en pequeñas cantidades por la bilis.

3.4 Mecanismos de acción:

Actúa provocando los siguientes efectos:

Potencial sináptico: limita y disminuye la propagación de la actividad convulsiva, limita la potenciación post-tetánica (PPT).

Función secretoria: la fenitoina con su actividad secretoria, se piensa que su acción anticonvulsiva está mediada por el bloqueo de canales de Na^+ y de Ca^{+2} .

Tiene además propiedades antiarrítmicas.

3.5 Indicaciones:

Su efectividad terapéutica, está probada en la epilepsia generalizada (crisis tónico-clónicas) y en las crisis parciales psicomotoras. En estatus epiléptico. Y se ha comprobado no ser efectiva en crisis de ausencias.

3.6 Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad a la droga en individuos hipersensibles a los compuestos de acción efedrina. En pacientes con problemas coronarios graves.

Precauciones:

No se debe interrumpir bruscamente ya que puede causar estatus epiléptico.

Su metabolismo se altera por el uso de otras drogas. Algunos medicamentos aumentan su concentración (disminuye el metabolismo de la droga) por ejemplo el cloramfenicol, las sulfonamidas, disulfiram, etc. Los barbitúricos aumentan la velocidad de metabolización. Si se administra junto con la carbamacepina disminuye los niveles de la fenitoina.

La fenitoina acelera el metabolismo de los esteroides, la ingestión del alcohol interfiere con su efecto. (8,9,10)

3.7 Reacciones secundarias:

Sistema Nervioso Central:

Nistagmo, diplopía, vértigo, ataxia, disartria, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo, calambres y cefalea. Se debe disminuir la dosis.

Digestivo:

Náuseas, dolor epigástrico, anorexia, vómito, estreñimiento. Se debe administrar el medicamento después de las comidas.

Piel y Mucosas:

En la piel, puede causar erupción escarlatiniforme o morbiliforme, dermatitis. Se debe interrumpir el medicamento. En la encía provoca hiperplasia gingival. Se debe instituir buena higiene.

Hematopoyético:

Raros casos de trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y anemia megaloblástica (por la alteración del ácido fólico.).

Endócrino:

Hirsutismo y osteomalacia.

Su administración en el embarazo se debe valorar, por los efectos teratogénicos contra los posibles riesgos.

3.9 Dosis:

Adultos: 1 cápsula de 100 mg 3 veces al día después de cada comida.

Niños: Suspensión, iniciar 5 mg / kg / día dividido en 3 dosis iguales (1 cucharada cada 8 hrs.) y se va modificando.

Estado epiléptico: Inyección intravenosa, 150 a 250 mg, se administra lentamente sin exceder de 50 mg por minuto. (11).

4. AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO POR FENITOINA

4.1 Manifestaciones Clínicas.

La fenitoina es un medicamento anticonvulsivo ampliamente usado en el control de la epilepsia y otros desórdenes convulsivos. Está bien establecido que la terapia con fenitoina es asociada con agrandamiento gingival y que este es de aproximadamente de 50%. El agrandamiento gingival parece ser clínicamente notable dentro de los 2 a 3 meses después de la administración inicial de la fenitoina y alcanza su máxima severidad a los 12 o 18 meses. .

El primer signo clínico del agrandamiento afecta la región de la papila interdientaria como una protuberancia difusa la cual puede coalescerse, la encía puede tener una apariencia nodular o lobular, las lobulaciones se extienden labiolingualmente y coronalmente para cubrir un poco o toda la corona anatómica, y típicamente disminuyen conforme se acercan a la unión mucogingival. (3,12,13)

Las áreas gingivales afectadas en orden de severidad e incidencia son:

1. Superficie labial de los dientes anteriores maxilares.
2. Superficie labial de los dientes anteriores mandibulares.
3. Superficie bucal de los dientes posteriores maxilares.
4. Superficie bucal de los dientes posteriores mandibulares.

Las superficies linguales son afectadas en menor grado.

El tejido es denso, resilente y puede ser punteado, pero estas características pueden variar dependiendo de la presencia de inflamación secundaria, donde incluso desaparece el puntilleo.

Su color (el cual varía de un rosa coral a un rojo azulado) depende de la cantidad presente del infiltrado inflamatorio.

El tejido agrandado puede conducir al retardo de la erupción dentaria, retención de alimentos, halitosis y da una apariencia gingival desagradable, alterando la estética. (3,14)

Las características mencionadas son válidas para todo individuo dentado que desarrolle agrandamiento gingival inducido por fenitoína.

Sin embargo, la severidad de la lesión es diferente en cada persona, ésto es mediado por su higiene oral y la susceptibilidad al medicamento. Como mencionamos el agrandamiento gingival tiene una incidencia del 50% de la población que toma fenitoína.

Peñarrocha y cols. (1990), presentan un estudio clínico de agrandamiento gingival inducido por fenitoína y su relación con

la placa dental, edad, y dosis del medicamento; en un grupo de 60 pacientes epilépticos tratados con fenitoina. La edad media de este grupo fue de 29.8 años, con una dosis media de 4.69mg/kg diariamente.

El grado de agrandamiento gingival inducido por fenitoina fue clínicamente evaluado de acuerdo al criterio de Harris y Ewalt.

De los 60 pacientes 5 no mostraron un aumento de encía, 25 presentaron mínimo agrandamiento gingival, 22 un agrandamiento gingival moderado y 8 con agrandamiento marcado y no se observaron casos severos.

Considerando el total de pacientes estudiados hubo una correlación estadísticamente significativa entre el grado de agrandamiento gingival por fenitoina y la edad, la dosis administrada y los niveles séricos de fenitoina, y la higiene oral.

Estos puntos se consideraran más adelante en la patogenia del agrandamiento gingival inducido por fenitoina. (15)

Han sido reportados pocos casos de hiperplasia desarrollada en rebordes edéntulos. En tales casos, la hiperplasia puede ser iniciada y exacerbada por irritación de la dentadura y/o restos alimenticios. (3)

Glenn W. (1992) nos dice que la hiperplasia gingival ocurre sólo donde hay dientes presentes y no en áreas edéntulas.

Menciona que puede ocurrir en pacientes edentulos en situaciones no comunes. En este artículo reporta dos casos clínicos :

En el primer caso un hombre de 56 años de edad quien tomaba fenitoina para el control de sus crisis convulsivas, durante 11 años, en el exámen muestra un maxilar y una mandibula edéntula. El tejido que tapiza el paladar y el reborde alveolar maxilar tiene múltiples nódulos fibróticos. Los nódulos también se encontraron en el reborde anterior mandibular. El paciente usó una dentadura total maxilar vieja y desajustada. Las lesiones mandibulares posiblemente permanecieron desde la dentición previa del paciente, por mala higiene oral y porque no usó dentadura mandibular. Se removió el tejido hiperplásico, y en los resultados del exámen microscópico se encontró hiperplasia gingival inducida por fenitoina.

En el segundo caso, un hombre de 41 años de edad con epilepsia, sus medicamentos son fenitoina y fenobarbital, es edéntulo por varios años. En el exámen clínico y radiográfico muestra una severa resorción del reborde mandibular con hiperplasia gingival

Se le realizó un procedimiento de vestibuloplastía mandibular y se le colocaron 4 implantes dentales. Después fue fabricada una sobredentadura mandibular y una dentadura total maxilar. 18 meses después desarrollo hiperplasia gingival alrededor de los implantes. El paciente reportó que había sido

incrementada su dosis de fenitoina y su higiene oral fue inadecuada. Al remover el tejido hiperplásico, el resultado de la examinación microscópica coincidió con agrandamiento gingival inducido por fenitoina. (16)

Así mismo, McCord y col.(1992), presentaron 3 reportes clínicos de hiperplasia inducida por fenitoina en pacientes edéntulos.

En el primer caso el paciente de 75 años, ha sido edéntulo por 20 años, durante este tiempo usó 4 dentaduras satisfactoriamente. El paciente tomaba 300 mg. diarios de fenitoina. Solicitó el reemplazo de dentaduras ya que presentaba múltiples nódulos hiperplásicos en el paladar. La muestra histológica reveló hiperplasia fenitoínica, además de unas pocas hifas de *Candida* dentro la mucosa.

En el segundo caso, paciente de 45 años, que ha sido edéntulo desde hace 5 años y sólo ha usado una dentadura en este tiempo. Tuvo un incidente cerebrovascular en 1988, le fue prescrito 150 mg. de fenitoina diaria, y la dentadura maxilar no fue removida durante la fase de recuperación. En 1990 solicitó el reemplazo de la dentadura, cuando fue visto mostraba la tuberosidad cubierta de tejido hiperplásico.

El corte histológico sugirió hiperplasia asociada a fenitoina, con presencia de candida que no indicó candidiasis.

El tercer caso de un paciente de 61 años con epilepsia, tomaba 150 mg. de fenitoina diariamente, durante 11 años. Usaba una dentadura maxilar completa y una dentadura parcial mandibular. Presentaba una masa gruesa de tejido hiperplásico en el reborde maxilar. El tejido fue removido quirúrgicamente y se reportó hiperplasia inducida por fenitoina . Se le reemplazó las dentaduras.

Los tres pacientes fueron revisados al año siguiente después del tratamiento y no se registro signos de recurrencia.

La mucosa oral que soporta la dentadura, en los tres pacientes exhibió clínica e histológicamente rasgos semejantes a la hiperplasia gingival relacionada a fenitoina. La hiperplasia se desarrollo sólo después de haberse prescrito la fenitoina para problemas neurológicos en pacientes grandes, quienes usaron dentadura completa antes de que les fuera prescrito el fármaco.

En cada uno el patrón de hiperplasia difirió por la irritación de la dentadura, con formas típicamente en relación a la periferia de la dentadura. Estos resultaron en pliegues hiperqueratóticos del tejido fibroepitelial involucrando la mucosa vestibular.

Un rasgo en todos los pacientes edéntulos fue la restringida distribución de cambios hiperplásicos que fue limitada al

mucoperiostio y no se extendió más allá de la unión mucogingival.

En cada uno de los pacientes la dentadura estaba mal ajustada, parece razonable suponer que la placa sirvió como estímulo para el agrandamiento ya que se demostró su presencia en la superficie de la dentadura. (17).

4.2 Histopatología.

Han sido observados cambios severos en el epitelio y en el tejido conectivo con agrandamiento gingival inducido por fenitoina.

El epitelio muestra grados variados de acantosis con elongaciones, las interdigitaciones entre el epitelio y el tejido conectivo tienden a ser divididas en sus extremos. Esto puede dar un incremento en la incidencia de perlas epiteliales

El grado de inflamación en la muestra de la biopsia determinará la presencia y extensión de leucocitos polimorfonucleares en el epitelio gingival.

El principal cambio en la lámina propia es la proliferación de fibroblastos y un incremento en la producción de colágena.

Otros cambios dependen sobre el nivel de inflamación y la etapa de desarrollo del agrandamiento gingival . En circunstancias normales la producción de colágena por fibroblastos es controlada por la coordinación transcripcional y post-translación de los mecanismos reguladores de la colágena, incluyendo la degradación intracelular. La exposición de fibroblastos gingivales a la fenitoina incrementan los niveles de RNA de colágena. La sobreproducción de colágena por el fibroblasto gingival en el

agrandamiento gingival inducido por fenitoina implica un incrementado estado estable del nivel de RNAm de la colágena y no una disminución en la degradación de colágena. Tales fibroblastos pueden ser seleccionados durante la evolución del agrandamiento.

Cuando los fibroblastos gingivales normales son desarrollados en cultivo, se describe una etapa de disminución de colágena y síntesis de proteínas, los fibroblastos de pacientes que toman fenitoina no parecen mostrar ésto.

Ha sido muy interesante el contenido de proteínas no colágenas en el agrandamiento gingival inducido por fenitoina. Es estimado que esas proteínas comprenden el 20% del peso normal en el tejido gingival de pacientes que toman fenitoina y sólo el 7% en tejido normal.

Los pacientes con prolongada terapia de fenitoina tienen niveles significativamente altos de hexosamina, ácido urónico y el total de proteínas por peso humedo de tejido cuando es comparado con el control.

Ha sido mostrado también que el tejido conectivo en el agrandamiento por fenitoina tiene un alto volumen de densidad de la matriz no colágena que de matriz colágena. Estudios en el

contenido del tejido de proteoglicanos y glucosaminoglicanos han confirmado este hallazgo.

Esto es incierto si la incrementada cantidad de glucosaminoglicanos en el agrandamiento gingival inducido por fenitoina es debido a la síntesis incrementada o a la degradación reducida.

Ha sido reportado que los cultivos de fibroblastos gingivales de pacientes con agrandamiento sintetizan incrementada cantidad de glucosaminoglicanos sulfatados.

Otros estudios histoquímicos han demostrado un aumento en tejido de la actividad de fosfatasa alcalina asociada con agrandamiento gingival inducido por fenitoina y depolimerización de la sustancia fundamental.

Bajo el microscopio electrónico, las fibras de colágena parecen adelgazarse y acortarse comparados con aquellas en la encía de individuos normales. El significado de los cambios histológicos e histoquímicos en relación a la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por fenitoina permanece incierto. (3)

4.3 Patogénesis.

Apesar de los extensos estudios, a través de más de medio siglo la patogénesis del agrandamiento gingival es desconocida.

Diversos factores pueden influenciar la relación entre los diversos medicamentos implicados y componentes de los tejidos gingivales. Se ha investigado la naturaleza multifactorial del agrandamiento gingival inducido por fenitoina, en particular referente a los siguientes factores:

- Edad,
- Predisposición genética,
- Variables farmacocinéticas,
- Alteraciones en la homeostasis del tejido conectivo gingival inducido por el medicamento.
- Cambios inflamatorios.
- Acción sobre los factores de crecimiento inducidos por el medicamento.

4.3.1 Edad.

Estudios clínicos sugieren que los niños y adolescentes parecen ser más susceptibles al agrandamiento gingival inducido por el medicamento que los adultos.

Fibroblastos obtenidos de casos de agrandamiento gingival por fenitoina fracasaron al mostrar una disminución dependiente de la edad en la síntesis de proteínas y producción de colágena.

El fracaso de estas investigaciones de células cultivadas para confirmar los hallazgos clínicos puede estar relacionado a un único fenotipo de fibroblastos o a la influencia del metabolismo andrógeno.

Los monoestratos cultivados de fibroblastos gingivales pueden fácilmente metabolizar testosterona por el metabolito activo 5α -dihidrotestosterona (5α -DHT). Cuando la fenitoina es añadida a tales cultivos hay un aumento en formación del metabolito.

Se ha especulado de estos resultados que un aumento del metabolito andrógeno de fibroblastos gingivales relacionado a fármacos puede ser un factor significativo en la patogenia del agrandamiento gingival.

Los metabolitos andrógenos activos pueden ser el blanco de subpoblación de fibroblastos gingivales y causar un incremento en la síntesis de colágena y/o una disminución en la actividad de la colagenasa. Por lo tanto tales cambios en el metabolismo andrógeno pueden considerarse para el aumento de propensión de este efecto secundario en niños y adolescentes. (18)

4.3.2 Predisposición Genética.

No todos los pacientes que toman fenitoina desarrollan agrandamiento gingival. Tal susceptibilidad inter-individual a esos cambios gingivales pueden ser relacionados a la predisposición genética. Es ampliamente reconocido que fibroblastos gingivales exhiben heterogeneidad funcional en respuesta a varios estímulos.

De estos hallazgos, fue mostrado subsecuentemente que la fenitoina (y su mayor metabolito pHPPH) puede reaccionar con una subpoblación fenotípicamente distinta de fibroblastos gingivales y causar un incremento en la síntesis de proteínas y en la frecuencia de proliferación celular.

Es sugerido que en el tejido gingival hay diferentes subpoblaciones de fibroblastos, algunos de los cuales pueden sintetizar gran cantidad de proteínas y colágena (alta actividad fibroblástica) y otros sólo son capaces de sintetizar baja cantidad de proteínas, (baja actividad fibroblástica) lo cual parece estar determinado genéticamente.

Han sugerido que la alta actividad fibroblástica en la presencia de ciertos factores predisponentes (ejem. la inflamación) llegan a ser sensitivos a la fenitoina, con un subsecuente aumento en la producción de colágena; la fenitoina o los metabolitos pueden ser citotóxicos a una baja actividad fibroblástica,

facilitando así un aumento en la producción de los fibroblastos de alta actividad. (3)

Hassell y col. (1994) partiendo de la noción de que la epilepsia es heredada investigaron el rol de ésta en la enfermedad periodontal y en el agrandamiento gingival. Estos estudios demostraron la existencia de un factor genético en la epilepsia siendo más frecuente en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, y que las condiciones patológicas del periodonto también tiene su base patogénica en la herencia.

Ahora bien, con relación específica al agrandamiento gingival dado por la fenitoina en individuos con epilepsia, la herencia juega un papel importante en su determinación. (19)

Estudios de células cultivadas de gemelos monocigóticos y dicigóticos han confirmado la heterogenicidad funcional de los fibroblastos gingivales. Cultivos apareados de gemelos dicigóticos mostraron significativamente grandes proporciones, cuando se comparó con fibroblastos gingivales de gemelos monocigóticos. Cuando los cultivos fueron expuestos a la fenitoina los gemelos monocigóticos fueron más similares para la síntesis de proteínas que los gemelos dicigóticos. Así mismo, Brown (1991) de un estudio similar indicó que los factores genéticos influyen más la producción de proteínas que la producción de colágena. (20)

4.3.3 Variables Farmacocinéticas.

La relación entre la farmacocinética de la fenitoina es un tema contencioso. Algunos estudios determinan que la severidad e incidencia del agrandamiento gingival está dada por la dosis del medicamento y sus niveles séricos.

Daley y cols. (1986), quien sugirió que los niveles incrementados del medicamentos por arriba de la concentración normal no incrementa la severidad de la lesión. Los cambios en la severidad por lo tanto son por otros factores.

Hassell (1991), reporta de un estudio con 68 pacientes institucionalizados (realizado por Addy y cols.) que la severidad del agrandamiento aumenta con el incremento de la dosis de fenitoina y con el incremento de niveles séricos del medicamento. Mientras tanto en otro estudio, con 77 pacientes no se detectó correlación entre la severidad en la dosis diaria de la droga, sus niveles en plasma o la concentración en saliva de la fenitoina (la cual se aproxima a la concentración no unida en plasma [18-20]).

En otros estudios hay una relación directa entre el grado de fenitoina salival y el agrandamiento gingival y ha sido demostrado en pacientes epilépticos institucionalizados. (19).

Así mismo Thomason y cols. confirmaron esta relación en su estudio y esto puede sugerir que el medicamento no tiene un efecto tópico directo en el tejido gingival.

Es pertinente hacer notar que la placa dental absorbe fenitoina de la saliva. La placa puede no solo mediar este efecto en el agrandamiento vía inducción de inflamación sino también evitando una fuente de fenitoina en contacto directo con los tejidos gingivales.

Por lo tanto los niveles del metabolito o de la droga en plasma, saliva, en fluido crevicular o en la placa pueden proporcionar más información pertinente en pacientes susceptibles al agrandamiento gingival inducido por fenitoina.

Es importante hacer notar también que la terapia anticonvulsivante múltiple (combinaciones de fenitoina con fenobarbital y carbamacepina) tiene un papel importante para determinar la concentración plasmática del la fenitoina

El fenobarbital y la carbamacepina inducen las enzimas hepáticas las cuales metabolizan la fenitoina. Lo cual llevaría a un aumento en los niveles plasmáticos del mayor metabolito de la fenitoina que es 5-(parahidroxifenol)-5-fenilhidantoin. (pHPPH) que produce por sí mismo agrandamiento gingival. (21).

Así mismo, el valproate sódico conduce a la disminución de la proteína plasmática obligatoria de la fenitoina lo cual da un

aumento o disminución de los niveles en plasma de la fenitoina.

(22)

Prevalencia del agrandamiento gingival relacionado con diversos fármacos antiepilépticos en una población de pacientes externos sin retardo mental.

Régimen del fármaco antiepiléptico.	Prevalencia del Agrandamiento Gingival
Solo fenitoina	52
fenitoina más valproate sódico	56
fenitoina más carbamacepina	71
fenitoina más carbamacepina más fenobarbital.	83
fenitoina más polifarmacia	88
solo carbamacepina	0

Maguiere et al 1986. (23).

4.3.4 Alteraciones en la homeostasis del tejido conectivo gingival inducido por el medicamento.

El rasgo esencial de todo agrandamiento inducido por fármaco es un aumento en la matriz del tejido conectivo. los estudios pueden ser convenientemente divididos en la investigación de la producción de colágena y su metabolismo.

En cuanto a las alteraciones en el metabolismo del tejido conectivo, estudios tempranos en vitro mostraron que el agrandamiento gingival inducido por fenitoina puede ser mejor relatado por una deficiencia de interrupción de la colágena en

oposición a un incremento en la producción de colágena. Estos hallazgos fueron soportados por evidencias de fibroblastos en pacientes con agrandamiento gingival inducido por fenitoina, que producen una colágena inactiva favoreciendo así la deposición.

En resumen, algunos aspectos de la homeostasis del tejido conectivo pueden servir como blanco para inducir agrandamiento causado por medicamentos. (18).

4.3.5 Cambios inflamatorios.

El papel de la higiene oral en la incidencia y severidad del agrandamiento gingival inducido por fenitoina ha persistido por años. Se ha sugerido que el adecuado control de placa previene el agrandamiento. Sin embargo, en algunos estudios de pacientes tratados con fenitoina con excelente higiene oral experimentan severo agrandamiento, por otra parte pacientes tratados a largo plazo con fenitoina con pobre higiene oral no exhiben hiperplasia. Esto es debido a la susceptibilidad del individuo. (13,21,22.)

Más estudios sugieren que las medidas de higiene oral inhiben el desarrollo y recurrencia del agrandamiento gingival. Puede ser argumentando que los cambios inflamatorios inducidos por la placa dentro de los tejidos gingivales mejora la interacción entre el medicamento y los fibroblastos gingivales. Por medio de los mediadores y varias células involucradas.

Dentro de la patogénesis del agrandamiento gingival

inducido por fenitoina han sido sugeridos mecanismos de inmunosupresión, donde las células mononucleares juegan un papel clave en la regulación inflamatoria.

La fenitoina posee propiedades inmunosupresoras, y que se han llevado investigaciones dentro la subpoblación de linfocitos en el agrandamiento gingival inducido por fenitoina. En un estudio comparativo, se encontraron más células mononucleares en el tejido agrandado en comparación con el control sano o encía inflamada. Los anticuerpos monoclonales mostraron la siguiente distribución de estas células:

Linfocitos T en un 69-95%, células T asistentes en un 50-64%, las células T supresoras/ citotóxica en un 24-46% .

Las células del plasma fueron esparcidas en el tejido agrandado cuando fueron comparadas con el control. Este hallazgo condujo a los autores a especular que la inflamación selectiva de linfocitos T sostendría un mecanismo inmunológico mediador de células T que pueden jugar un papel en la patogénesis del agrandamiento gingival.

Kinane y cols. (1990), en un estudio de las células de Langerhans en gingivitis crónica y en la hiperplasia gingival inducida por fenitoina. Nos dicen que éstas aumentan su número en la acumulación de placa, en la hiperplasia gingival inducida por fenitoina fue más marcado el aumento de las células de Langerhans en el epitelio gingival, que en la gingivitis crónica. Ha

sido mostrado que un aumento en la interleukina-1 está relacionado a un incremento en las células de Langerhans en la encía inflamada crónicamente. La interleukina-1 puede estimular la proliferación fibroblástica en la presencia de factores de crecimiento primarios, así en el agrandamiento gingival inducido por fenitoina y en el incremento de las células de Langerhans que puede ser mediado vía interleukina-1/ y la interacción del factor de crecimiento. (18,24,25)

4.3.6 Acción sobre Factores de crecimiento inducido por el medicamento.

En años recientes, las técnicas de biología celular y molecular han elucidado una variedad de factores de crecimiento los cuales controlan la homeostasis del tejido conectivo. Tales factores de crecimiento son blancos obvios para el medicamento y su activación puede ser importante en la patogénesis del agrandamiento gingival. Los estudios se han enfocado en la fenitoina y en su interacción con el Factor de Crecimiento Epidermal (FCE) y Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (FCDP).

En un estudio inicial, el efecto de la fenitoina en el metabolismo de receptores de FCE fue investigado en cultivos de fibroblastos gingivales. Las células fueron obtenidas de dos pacientes (uno designado a responder y el otro a no responder)

antes y 9 meses después de comenzar la terapia con fenitoina. El fibroblasto fue estudiado en cultivo, para el efecto de FCE en la incorporación de 3H- timidina dentro del ADN, la unión del FCE al receptor de la superficie celular, la penetración de complejos ligados al receptor FCE y el receptor de niveles de RNAm al FCE. Los fibroblastos de los dos pacientes no mostraron diferencia en la afinidad al receptor para FCE. Sin embargo, el paciente que responde mostró un incremento en la penetración del receptor FCE ligado y en un estado estable del nivel del FCE receptor RNAm después de la terapia con fenitoina.

Este hallazgo sugirió que la fenitoina causa una regulación baja del metabolismo del receptor FCE en pacientes que si responden

La fenitoina causa un aumento *significante* en el número de receptores de FCE. Así la fenitoina puede causar un incremento en el número de receptores de FCE en la superficie celular, lo cual puede causar una alteración en la homeostasis del tejido conectivo gingival.

La patogénesis del agrandamiento gingival inducido por fenitoina ha sido también investigada en relación a la expresión genética del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (FCDP) en macrófagos y monocitos.

Algunos hallazgos sugieren que la fenitoina induce una incrementada secreción en el FCDP de macrófagos que pueden ser

un factor importante en la expresión del agrandamiento gingival. Los macrófagos juegan un papel fundamental en los cambios inflamatorios inducidos por placa en los tejidos gingivales.

El medicamento aumenta la concentración de calcio intracelular. Los cambios en la permeabilidad de canales de iones pueden ser un signo común para la secreción del FCDP. Sin embargo, es más probable que la acción del dilantin en monocitos provee justo un signo crítico en el proceso de signos diferentes de hiperplasia. Puede ser sugerido que algunas propiedades de la población de células gingivales acentúan el signo de FCDP.

Quizá los macrófagos gingivales son activados por la presencia de placa que produce una respuesta exagerada del FCDP hacia otra célula monocítica de los pacientes resistentes a la droga. Mientras que los fibroblastos gingivales en pacientes susceptibles pueden no hospedar un gran número de receptores afines al FCDP, pareciendo así más responsable en el nivel secretado de FCDP por el dilantin. (18,20,24.)

4.3.7. Otros efectos indeseados de la fenitoina que pueden relacionarse al agrandamiento gingival.

Inmunosupresión:

La terapia a largo plazo de la fenitoina es reportada que causa inmunosupresión. Que incluye la deficiencia de la circulación de Ig A. En los tejidos gingivales, la secreción de la

Ig A es una de las primeras líneas de defensa contra la placa bacterial; una reducción en la secreción de la Ig A puede hacer a los tejidos más susceptibles a la inflamación.

Deficiencia del ácido fólico:

Aproximadamente la mitad de los pacientes que toman fenitoina tienen un bajo nivel sérico de ácido fólico. En estos pacientes, la incidencia de anemia megaloblástica es de 0.75%. El medicamento puede reducir la absorción del ácido fólico en el tracto gastrointestinal. Esto puede inhibir la folata reductasa, una enzima que hidroliza la dieta del folato, para facilitar su absorción. El ácido fólico es esencial para la síntesis de ADN, así una deficiencia puede afectar aquellas células con una alta proporción de recambio (médula ósea y epitelio oral). Una deficiencia del ácido fólico puede resultar en una maduración debilitada del epitelio del surco gingival, haciendo al tejido conectivo fundamental más susceptible a la inflamación.

En algunos estudios ha sido demostrado que los suplementos de ácido fólico reducen la incidencia y severidad del agrandamiento gingival inducido por fenitoina.

Glándula adrenal y fenitoina:

Es reportado que la terapia con fenitoina causa alteraciones en el metabolismo de la glándula adrenal, que resulta en un grado de irresponsabilidad adrenocortical. Esta acción puede ser debido a la supresión de la producción de ACTH y consecuente alteración

en la actividad adrenal pituitaria. La supresión de la función adrenocortical resulta en una reducción de la síntesis de glucocorticoides y esto se ha sugerido como una explicación para el agrandamiento gingival. Cuando la producción de ACTH es suprimida por la fenitoina, hay un aumento compensatorio a la producción de la hormona somatotrófica, una hormona que puede causar proliferación fibroblástica. (3).

5. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento del agrandamiento gingival, a menudo se hace necesario si hay inflamación gingival, caries dental o problemas estéticos, de fonación, función o comodidad.

El agrandamiento gingival puede ocasionar deformaciones antiestéticas pero puede tratarse mediante una de las estrategias siguientes o una combinación de las tres.

1. Reemplazar la fenitoina por un fármaco opcional (ejem. valproate sódico, carbamacepina) en interconsulta con el neurólogo del paciente. Después de este reemplazo puede presentarse regresión del tejido agrandado en 12 meses si la higiene bucal del paciente es buena.

2. Tratamiento periodontal conservador (control de higiene bucal) que incluye:

a) Profilaxis profesional frecuente y programas de visitas al consultorio dental para el reforzamiento de la higiene oral, las cuales deben ser llevadas a cabo especialmente durante el 1er año del tratamiento con fenitoina hasta que pueda ser establecido en el paciente que es susceptible al agrandamiento gingival. Una cita

mensual en los primeros 6 meses y después cada 3 meses, se han probado ser efectivas en la reducción del agrandamiento gingival.

b) Un regimen de higiene oral por el paciente en forma rigurosa y cuidadosa, en casa, incluyendo el uso del hilo dental y enjuagues bucales, como la clorhexidina al 0.1% para mejores resultados.

Esto reduce el componente inflamatorio del crecimiento (enrojecimiento y edema), y la necesidad de resección quirúrgica.

La higiene bucal efectiva también también reduce o previene la recurrencia de la lesión después de la resección, y se recomienda el uso de enjuague bucal.

Esto es para pacientes externos epilépticos que tienen la capacidad de llevar a cabo un control de placa mecánico, importante para la prevención del agrandamiento.

Mientras que en pacientes institucionalizados (con incapacidad y grados variables de retardo mental) que no son capaces de cepillar sus dientes adecuadamente, además de instruirlo acerca de su higiene oral, deben ser instruidos los familiares del paciente y el personal auxiliar del hospital que lo cuidan . Es recomendada la técnica de cepillado de Bass y el uso del hilo dental. El uso del cepillo dental eléctrico puede ser empleado. La remotivación al paciente y a los familiares es muy importante

El control químico de la placa por medio de clorhexidina es la única forma para mantener la higiene bucal de los pacientes institucionalizados incapacitados , ha sido demostrada su eficacia y no depende del vehículo o método de aplicación.

Sin embargo, al escoger el método de aplicación de la clorhexidina es muy importante en este tipo de pacientes. Por ejemplo el uso de enjuague, si el paciente no lo realiza en la forma prescrita frecuentemente tiende a tragarse la solución. Similarmente, un gel podría ser aspirado o tragado.

El uso de una solución al 0.12% de clorhexidina en spray que da 1.2 ml por disparo en las superficies faciales de la región mandibular y maxilar de los dientes anteriores. Fue administrado 2 veces al día, por lo tanto la introducción del control químico de placa ha permitido la higiene oral en pacientes institucionalizados a ser mejorada, como un adjunto al cepillado dental.

Otros medios posibles para el tratamiento de pacientes con agrandamiento gingival inducido por fenitoina (externos o institucionalizados) es la administración tópica del ácido fólico, ya que se conoce que su deficiencia ocurre con la terapia de fenitoina. No obstante, el ácido fólico aumenta la excreción de dicho fármaco, su administración podría anular el efecto anticonvulsivante de la fenitoina. La aplicación tópica del ácido

fólico inhibe o elimina el agrandamiento gingival inducido por fenitoína.

3. Eliminación quirúrgica del tejido agrandado. El tejido gingival excesivo necesita ser removido y debe ser restaurado el contorno de la encía en filo de cuchillo. Para facilitar así el control mecánico de la placa. Se puede realizar con escalpelo o con electrocirugía. La incisión gingival depende de la extensión del agrandamiento y su asociación con pérdida ósea. Se trata de un procedimiento de gingivectomía de bisel externo a 45°. El procedimiento usualmente se realiza bajo anestesia local.

Cuando ocurre agrandamiento gingival con pérdida ósea, el recontorno gingival debe ser terminado junto con una cubierta de mucoperiostio para facilitar la debridación de la superficie radicular, y proteger con un apósito quirúrgico (Coe-Pack).

Los analgésicos son raramente usados después del tratamiento quirúrgico, en el dolor postoperatorio el paciente puede tomar aspirina o paracetamol.

La sutura y el apósito quirúrgico serán retirados una semana después, por lo tanto se debe reforzar la técnica de higiene oral y se le prescribe enjuague bucal de clorhexidina al 0.2% (10 ml diariamente), ya que el cepillado dental puede ser molesto en el periodo temprano postoperatorio.

La cicatrización se logra sin problema y se espera recurrencia en 1 o 2 años, sobre todo en individuos menores de 25 años de edad si continúan el régimen con fenitoina, y si la higiene oral es inadecuada la recurrencia se da con mayor rapidez. (3,13,19,22,23.)

CONCLUSIONES

La fenitoina es el medicamento de mayor uso de crisis convulsivas. Desde que el Dr. Kimball (1939) reportó por primera vez el efecto secundario de agrandamiento gingival producido por la terapia de fenitoina, han surgido numerosos estudios para determinar sus características histológicas, la patogénesis y su tratamiento. El agrandamiento gingival es también un efecto secundario de otros medicamentos como la ciclosporina, y nifedipina, y presentan las mismas características clínicas e histológicas que el agrandamiento inducido por fenitoina.

La incidencia del agrandamiento gingival inducido por la fenitoina es de aproximadamente el 50% de los pacientes que toman este medicamento, siendo más afectados los niños y jóvenes.

La patogénesis del agrandamiento es aun incierta.

En sí son propuestos tres factores importantes: las variables del medicamento, los cambios inflamatorios y el factor genético.

Su tratamiento se basa en un control de higiene bucal meticuloso con ayuda de agentes químicos como la clorhexidina y la remoción quirúrgica del tejido agrandado y se debe ver la posibilidad en una interconsulta con el neurólogo de cambiar la fenitoina por otro medicamento anticonvulsivo.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Carranza, Fermín.; Periodontología Clínica de Glickman. 7a edición; Editorial Interamericana Mc Graw-Hill; México, D.F.,1993. págs. 135-157.
2. Carranza, Fermín. Periodoncia: Patología y Diagnóstico de las Enfermedad Periodontales. Editorial Mundi; Argentina, 1978; págs. 332-337.
3. Seymour, Robin; Heasman Peter A. Drug, Diseases and the Periodontium. Oxford Medical Publications; Oxford University Press, 1992; págs. 77-87.
4. Harrison. Principios de Medicina Interna Vol. II. 13a. edición; Editorial Interamericana Mc Graw-Hill; Madrid, 1994; págs. 2558-2569.
5. Merck. El manual de Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 8a.edición; Editorial Doyma; España, 1989; págs. 1518-1527.
6. Rose, Louis; Kaye, Donald. Medicina Interna en Odontología Tomo II. 2a. edición; Editorial Salvat; Barcelona, 1992; págs. 854-860.
7. Goodman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a. edición; Editorial Médica Panamericana; México, D.F.,1986, pág. 436.

8. Velasco, A.; Lorenzo, P.; Serrano, J. Velazquez Farmacología. 16. edición; Editorial Interamericana Mc Graw-Hill; España,1993; págs. 418-429.
9. Feria Velasco, Alfredo. Epilepsia: un enfoque multidisciplinario. 2a. edición; Editorial Trillas; México, D.F., 1989; págs 142-146.
10. Clark, G. Wesley. Farmacología Clínica. Goth. 12a edición; Editorial Médica Panamericana; México,D.F., 1990; págs. 255.
11. Rodríguez, Carranza, R. Vademecum Académico de Medicamentos Tomo I; UNAM, Facultad de Medicina; México, D.F., 1984; págs.343-347.
12. Lindhe, Jan. Periodontología Clínica. 2a. edición; Editorial Médica Panamericana; Argentina, 1992; págs. 267-269.
13. Dongari, A.; McDonnell, H. y Langlais, R. Drug-Induced Gingival Overgrowth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*; 1993, octubre; Vol. 76 No. 4; págs. 543-548.
14. Sanders, B.; Weddell, J. Managing Patients who have Seizure Disorders: Dental and Medical issues. *Journal of the American Dental Association*, 1995, diciembre; Vol. 126; págs. 1641-1646.
15. Peñarrocha, M.; Bagán, S.; Vera, S. Diphenylhydantoin-Induced Gingival Overgrowth in man: A Clínico-Pathological Study. *Journal of Periodontology*, 1990, septiembre; Vol. 61, No. 9 págs.571-574.

16. Glenn, W.; Brebteidt. Phenytoin-Induced Hyperplasia found in Edentulous Patients. *Journal of the American Dental Association*, 1992, junio; Vol. 123; págs. 61-63.
17. Mc Cord, J.F.; Sloan, P.; Hussey, D.J. Phenytoin Hiperplasia occurring under complete dentures: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1992, octubre; Vol. 68, No. 4; págs. 569-571.
18. Seymour, R.A.; Thomason, J.M. The Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of Clinical Periodontology*, ; 1996, Vol. 23. págs. 165-175.
19. Hassell, Thomas M. et. al. Oral Problems and Genetic Aspects of Individuals with Epilepsy. *Periodontology 2000*, 1994; Vol. 6, págs. 68-78.
20. Brow, R.S.; Beaver, W.T.; Bottomley, W.K. On the Mechanism of Drug-Induced Gingival Hyperplasia. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 1991, mayo; Vol. 20, No. 5; págs. 201-209.
21. Thomason, J.; Seymour, R.A; Rawlins, M.D. Incidence and Severity of Phenytoin-Induced Gingival Overgrowth in Epileptic Patients in General Medical Practice. *Community Dental Oral Epidemiology*, 1992; Vol. 20; págs. 288-291.
22. Hassell, T.; Hefti, A. Drug-Induced Gingival Overgrowth : Old Problem New Problem. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* ,1991; Vol. 2, No. 1.; págs. 103-137.

23. Genco, R.J.; Goldman, H.M.; Cohen, D.W. Periodoncia . Editorial Interamericana Mc Graw-Hill; México, D.F.; 1993; pág.283-287.
24. Offenbacher, Steven. Effects of Dilantin on Monocytic Growth Factor. *Journal of Periodontology*, 1993, marzo; Vol. 64, No. 3; págs. 237-238.
25. Kinane, D.F.; Drummond, J.R. y Chisholm, D.M. Langerhans Cell in Human Chronic Gingivitis and Phenytoin-Induced Gingival Hyperplasia. *Archs Oral Biol*, 1990; Vol. 35, No.7; págs. 561-564.