



33
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

AGRANDAMIENTO GINGIVAL ASOCIADO A
BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO.

T E S I S A
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
DELIA BRAVO ALEMAN

ASESOR: C.D. FERNANDO BETANZOS SANCHEZ.
COORDINADORA: C.D. ALMA AYALA PEREZ.

MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE DE 1997.



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.

AGRADECIMIENTOS

- A DIOS:** POR ESTAR SIEMPRE PRESENTE EN MI VIDA, Y PERMITIR QUE LLEGARA A CUMPLIR UNA DE MIS METAS MAS ANHELADAS.
- A MI MAMA:** POR SER EL GRAN SOPORTE DE ESTA FAMILIA Y POR EL APOYO QUE SIEMPRE ME HAS BRINDADO. TU ESFUERZO HA VALIDO LA PENA.
- A MI PAPA:** POR LA AYUDA QUE ME HAS DADO A PESAR DE TODO.
- A MIS HERMANOS Y HERMANAS:**
- FRANCISCO:** GRACIAS POR TODO LO QUE ME HAS ENSEÑADO, LO QUE AHORA SOY EN GRAN PARTE TE LO DEBO A TI.
- GUADALUPE:** POR LA CONFIANZA QUE HAS TENIDO EN MI, POR LA GRAN AYUDA DESINTERESADA QUE ME HAS BRINDADO, SIN TU AYUDA NO HUBIERA SIDO POSIBLE ESTO
- ROCIO:** PORQUE SIEMPRE QUE HE NECESITADO DE TI HAS ESTADO AHI
- JOSE LUIS:** POR EL APOYO INCONDICIONAL QUE HE TENIDO DE TI.
- VICKY Y MONI:** POR QUE A PESAR DE TODAS LAS DIFICULTADES ESTAMOS Y SEGUIREMOS JUNTAS.
- CLAUDIA:** POR AGUANTARME TODO ESTE TIEMPO SIEMPRE ME HAS AYUDADO. GRACIAS.
- CARLOS:** POR LA AYUDA QUE ME HAS DADO HACIA MI CARRERA SIEMPRE.

- A MIS TIOS Y TIAS:** **POR TODO EL APOYO INCONDICIONAL DE TODOS ME HAN DADO.**
- A MIS PRIMOS Y PRIMAS:** **POR ESTAR SIEMPRE PRESENTES**
- A MIS SOBRINOS:** **ALI YAIR, DANIELA, SYRENE, ROBERTO, ALEJANDRA, FERNANDA, BENJAMÍN**
- A ROBERTO M. :** **POR AYUDARME A REALIZAR ESTE TRABAJO.**
- A MIS AMIGOS (AS):** **MONICA H. H., ANABEL S. R., GUADALUPE R. G., REBECA M. F. LYDIA T. S. ELIZABETH G. C. LUCILA Z. P., VIRGINIA P. R., JUAN A. E., MIGUEL F. F., JESUS A. A., GLORIA P V., V. ISABEL L. R., VERONICA DLR. H.**
- A MIS COMPAÑERAS DE SEMINARIO:**
POR HABER COMPARTIDO ESTE ÚLTIMO AÑO CON TODAS USTEDES.
- A MI ASESOR C. .D. FERNANDO BETANZOS SÁNCHEZ:**
POR LA PACIENCIA, DEDICACIÓN Y TIEMPO QUE ME OTORGO PARA QUE ESTA TESINA FUERA POSIBLE.

INDICE

INTRODUCCION

CAPITULO I. GENERALIDADES

- 1.1 Antecedentes
- 1.2 Canales de calcio
- 1.3 Bloqueadores de canales de calcio

CAPITULO II. ENFERMEDADES SISTÉMICAS

- 2.1 Hipertensión arterial
- 2.2 Angina de pecho
- 2.3 Cardiopatías

CAPITULO III. CAMBIOS HISTOLÓGICOS

- 3.1 Síntesis de Colágena
- 3.2 Síntesis de Fibronectina
- 3.3 Sustancia Fundamental Amorfa

CAPITULO IV. CARACTERÍSTICAS CLINICAS

- 4.1 Agrandamiento gingival

CAPITULO V. TRATAMIENTO

- 5.1 Substitución de la droga
- 5.2 Gingivectomía
- 5.3 Gingivoplastia

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El calcio es el elemento fundamental para determinar el tono del músculo liso vascular. Se debe recordar algunas de las bases iónicas subyacentes al proceso de despolarización de la membrana excitable, en que el flujo aniónico-catiónico transmembrana ocurre por canales rápidos para el sodio y canales lentos para el potasio y el calcio. En los últimos años numerosas investigaciones han permitido descubrir una serie de fármacos capaces de bloquear los canales lentos del calcio que como todos los fármacos pueden tener efectos adversos, pero que han mostrado ser una poderosa arma terapéutica.

Estas drogas bloquean desordenadamente el interior de los iones de calcio a través de los canales lentos de la membrana celular activa del miocardio.

Los fármacos más utilizados son los bloqueadores de canales de calcio son:

- 1.- Verapamil (1981) Primer antagonista
- 2.- Nifedipina (1982) Segundo antagonista
- 3.- Diltiazem (1982) Tercer antagonista

Estos fármacos alteran la conducción sistémica del corazón y el músculo vascular, son empleadas para el manejo de angina de pecho, arritmias cardíacas e hipertensión arterial. Los bloqueadores de canales de calcio tienen predilección por varios sitios de acción, siendo esta causa sus efectos terapéuticos e indicaciones clínicas variables. Por ejemplo, el Verapamil disminuye la contractilidad miocárdica y actúa en el seno del nodo auriculoventricular. Este fármaco es más empleado en el

tratamiento de las arritmias supraventriculare, angina de pecho e hipertensión arterial. La Nifedipina relaja el músculo liso vascular y dilata las arterias coronarias. Por esto es el fármaco más empleado en la profilaxis y tratamiento de la angina de pecho y el control de la hipertensión moderada.

El agrandamiento es un efecto adverso asociado con los bloqueadores de canales de calcio. Estos se prescriben ampliamente en la práctica médica, sin embargo es pequeña la información de la incidencia y severidad del agrandamiento gingival asociado con estos fármacos.

CAPITULO 1

ANTECEDENTES

CANALES DE CALCIO

Los iones de calcio desempeñan un papel importante en diversas funciones celulares, en particular en la contracción de las células cardíacas y del músculo liso de los vasos. El calcio penetra en las células cardíacas a través de canales de calcio sensibles al voltaje, que son controlados por potenciales eléctricos transmembranoso y se abren durante la despolarización del sarcolema. La subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente del adenosin monofosfato ciclico estimula la apertura de los canales de calcio y, de esta forma, aumenta la entrada de calcio en el miocito en la fuerza de la contracción cardíaca. Esto explica, en parte, las acciones inotrópicas de los agonistas adrenérgicos beta y de los inhibidores de la fosfodiesterasa, que estimulan la actividad del adenosin monofosfato ciclico.

Los canales de calcio cardíacos parecen ser grandes poros acuosos a través de los cuales se mueven iones de calcio que desempeñan un papel importante en diversas funciones celulares, en particular en la contracción de las células cardíacas y del músculo liso de los vasos.

En los miocitos hipertróficos existe a menudo una prolongación de los potenciales de acción lo que puede ser responsable de las arritmias de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta prolongación puede deberse a retrasos en la inactivación de los canales tipo L. Tres localizaciones de los canales de calcio, físicamente asociadas, pero distintas, se unen

a las tres clases de antagonistas de calcio (Nifedipina, Verapamil, y Diltiazem), los ácido desorribonucleico complementarios que codifican los canales de calcio se han clonado y se han determinado las secuencias probables. Esta información debe posibilitar el diseño de los fármacos con una influencia más específica en la función de dichos canales aumentando así la capacidad de controlar la función del miocardio y del músculo liso vascular.

Una de las más importantes proteínas de la membrana es la adenosin trifosfatasa sodio, potasio que tienen un papel crítico en la estabilización de los gradientes de sodio y potasio a través de la membrana celular. Esta enzima cataliza la reacción que hace salir el sodio y transporta potasio al interior de la célula, contra gradientes de concentración. Este proceso requiere la hidrólisis de adenosin trifosfato y es vital para la función del tejido cardíaco (y de otros tejidos excitables), controlando los potenciales de membrana, y el lugar de unión al glucósido cardíaco esta localizado en el componente extracelular. El conocimiento de la estructura primaria de la enzima puede posibilitar el diseño de inhibidores quizá más potentes y más selectivo que los glucósidos cardíacos.(1)

BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

Los bloqueadores del calcio inhiben la contracción del músculo liso vascular y en menor grado del músculo cardíaco y esquelético. Este efecto diferencial se debe a la mayor dependencia del músculo liso vascular de la entrada de calcio externo. Los tejidos musculares cardíaco y esquelético se atienen a reservas del calcio interno circulante. Esto permite que haya dilatación del músculo liso arterial con menos efecto sobre la contractilidad miocárdica y casi ningún efecto sobre el músculo liso venoso y en dosis terapéuticas son ineficaces para disminuir la capacitación venosa.(2)

El efecto de estos medicamentos contra la angina de pecho parece ser multifactorial. Estos compuestos ejercen efectos

vasodilatadores sobre los vasos coronarios y periféricos, además de sus efectos leves sobre la contractilidad. Son en particular eficaces ante espasmos coronario. Los bloqueadores de canales de calcio parecen tener igual eficacia para controlar la angina de pecho estable crónica, hipertensión combinada cuando se usan como monoterapia (solo un medicamento). El tratamiento combinado con nitratos, bloqueadores beta o ambos, puede ser más eficaz que la monoterapia. (3)

VERAPAMIL

Fué el primer antagonista de calcio en 1981 en Estados Unidos, es un vasodilatador coronario que bloquea el espasmo coronario inhibiendo la entrada de calcio a través de los canales lentos del calcio que se hallan más frecuentemente en los nódulos sinusales y auriculoventriculares.(4)

INDICACIONES

- 1.- Tratamiento de arritmias (aguda y crónica)
- 2.- Hipertensión sistémica
- 3.- Miocardiopatía hipertrófica (2)

MODO DE ACCION

Impide el transporte de calcio a través de la membrana de la célula miocárdica y en dosis suficientes, suprimen el componente lento del potencial de acción y perturban la contractilidad. Tienen efecto mínimo o nulo sobre la contractilidad del músculo esquelético, donde el aporte de calcio para el mecanismo contráctil proviene de reservas intracelulares. (5)

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

El verapamilo es un inhibidor de flujo de iones de calcio, que ejerce su efecto farmacológico mediante la disminución de la entrada de iones de calcio a través de los canales lentos del calcio en la membranas de las células del músculo liso vascular, así como en las células miocárdicas contráctiles y del sistema de conducción.

El efecto del verapamil se establece mediante dos acciones fundamentales:

1.- Aumento de aporte de oxígeno al miocardio a través de la dilatación tanto de las arteriolas como de las arterias coronarias, así como de la inhibición potente del espasmo arterial coronario espontáneo inducido por la ergonovina.

2.- Disminución del consumo de oxígeno del miocardio, directamente mediante la reducción del metabolismo energético del miocardio es indirectamente a través de la disminución de la poscarga (que se obtiene con la vasodilatación periférica y el consiguiente abatimiento de la resistencia vascular periférica).

El verapamil posee, especialmente en trastornos del ritmo supraventricular, un marcado efecto antiarrítmico: retarda la conducción en el nódulo auriculoventricular, con lo cual, según el tipo de arritmia, se restablece el ritmo sinusal y, o bien, se disminuye la frecuencia ventricular.

METABOLISMO Y ELIMINACION

Alrededor del 90 por ciento de la dosis administrada del verapamil, se absorbe rápidamente conforme se va liberando el principio activo del fármaco, obteniéndose concentraciones en plasma tanto para la sustancia inalterada como para los metabolitos totales dentro de la primera y segunda hora después de su administración bucal. Aproximadamente el 90 por ciento del

verapamilo se une a las proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad absoluta del verapamilo es del 22 por ciento, por término medio. Este valor depende del metabolismo intenso del primer paso de la sustancia, el cual tiene lugar casi en su totalidad en el hígado. La depuración hepática del verapamil depende de la irrigación hepática y no de la capacidad enzimática del órgano. Por consiguiente, en pacientes con insuficiencia hepática se observa un aumento de la biodisponibilidad.

La eliminación del verapamil se presenta de la siguiente forma: a las 24 horas se elimina por vía renal un 50 por ciento de la dosis, después de 48 horas un 55 a 60 por ciento y después de cinco días un 70 por ciento, con las heces se elimina hasta un 16 por ciento.

CONTRAINDICACIONES

Shock cardiogénico, bloqueo auriculoventricular, síndrome del nódulo sinusal, insuficiencia cardíaca manifiesta, embarazo. (6)

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Dolor, molestias en la extremidades, estreñimiento, impotencia y disminución del líbido, leves elevaciones de las pruebas funcionales hepáticas con o sin cetonúria sintomática, sabor de boca amargo, dolor de cabeza, mareo, fatiga así como parestesia. En casos extremos, se presentan convulsiones.

NIFEDIPINA

Es el segundo bloqueador de calcio introducido en 1982; la nifedipina es el vasodilatador periférico más potente inhibe la entrada del calcio por los canales lentos de calcio. (4)

INDICACIONES

- 1.-Hipertensión arterial leve
Hipertensión arterial moderada
Hipertensión arterial severa
- 2.- Hipertensión arterial secundaria
- 3.- Tratamiento coadyuvante en el tratamiento etiológico (feocromocitoma, aldosteronismo primario, estenosis de la arteria renal)
- 4.- Emergencias hipertensivas
- 5.- Insuficiencia coronaria aguda y crónica (angina de pecho)
- 6.- Infarto de miocardio (2)

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

La nifedipina como sustancia activa se absorbe en forma rápida y casi completa. La biodisponibilidad sistémica de la administración bucal de la nifedipina es 45 a 68 por ciento, debido a un efecto de primer paso. Las concentraciones plasmáticas y séricas máximas se alcanzan después de 30 a 60 minutos de la administración y corresponden a 65 un 95 por ciento. La sustancia activa se metaboliza casi completamente en el hígado y los metabolitos por vía renal principalmente; sólo 5 a 15 por ciento es eliminado por la bilis en las heces. La vida media de eliminación es de 1.7 - 3.4 horas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco, embarazo, lactancia, estado de choque.(6)

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Rubor facial, náuseas con o sin anorexia, diarrea severa, distensión epigástrica, sensación de calor, calambres musculares, frío en los dedos de las manos y pies, impotencia y aumento del sangrado menstrual. Algunos pacientes pueden presentar congestión nasal

DILTIAZEM

Es el tercer antagonista aparecido en 1982 en Estados Unidos, el Diltiazem es menos potente que la nifedipina o el verapamil como vasodilatador coronario y periférico, dilata las arterias coronarias e inhibe el espasmo arterial coronario. Reduce el consumo de energía miocárdica y los requerimientos de oxígeno. El mecanismo exacto donde el diltiazem inhibe el flujo del ión calcio a través de los canales lentos del calcio se desconoce, aunque se cree que inhibe los mecanismos de control de entrada de los canales, deforma el canal lento y/o interfiere con la liberación del calcio del retículo endoplasmático

Al inhibir el flujo del calcio, el diltiazem inhibe el proceso contráctil del músculo cardíaco y vascular liso, de este modo dilata las arterias coronarias principalmente así como las arterias sistémicas. (4) (6)

INDICACIONES

- 1.- Hipertensión sistémica
- 2.- Miocardiopatía hipertrófica
- 3.- Infarto de miocardio
- 4.- Angina de pecho (2)

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

Aproximadamente el 80 por ciento de una dosis bucal de diltiazem se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal después de su administración y solamente el 40 por ciento de una dosis bucal alcanza la circulación sistémica como droga inalterada, ya que diltiazem sufre un metabolismo extenso en su primer paso por el hígado.

Se alcanzan concentraciones séricas pico generalmente a las dos o tres horas después de 50 a 200 nanogramos sobre miligramo para obtener los efectos antianginosos. El diltiazem se une a las proteínas plasmáticas en un 70 a 85 por ciento pero solamente se encuentra entre un 10 a 35 por ciento unido a la albúmina.

El diltiazem se metaboliza rápida y casi completamente en el hígado por medio de desacetilación. El fármaco y sus metabolitos también sufren conjugación glucorónica y/o sulfatada.

Cerca del 1 a 2 por ciento se excreta por la orina inalterada. El resto del fármaco es eliminado por orina y por vía biliar, principalmente como metabolitos.

El calcio juega un papel importante en los procesos de contracción-excitación del corazón y de las células del músculo liso vascular y en la descarga eléctrica de las células especializadas de conducción del corazón.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad al fármaco, con disfunción sinusal (a menos que se tenga puesto y funcionando el marcapaso), en pacientes con bloqueo auriculoventricular,

hipotensión severa, infarto agudo de miocárdio y congestión pulmonar.(6)

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios más comunes son: palpitaciones taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, síncope, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza, astenia, malestar general, insomnio, somnolencia, mareo, vértigo, depresión, confusión, alucinaciones, estreñimiento, diarrea, conjuntivitis, congestión torácica, falta de aliento, nicturia.(4)

vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza, astenia, malestar general, insomnio, somnolencia, mareo, vértigo, depresión, confusión, alucinaciones, estreñimiento, diarrea, conjuntivitis, congestión torácica, falta de aliento, nicturia.(4)

CAPITULO II

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

HIPERTENSION ARTERIAL

DEFINICION

Es una enfermedad por lo común indolente y lenta, ineludiblemente crónica para el resto de la vida, siempre dañina para el individuo al disminuir su expectativa de vida por mortalidad anticipada, a causa de episodios isquémicos en diversas áreas y de trastornos funcionales en varios órganos, entre los cuales destacan cerebro y corazón. Cuando aparece el signo diagnóstico de alza de la presión básicamente diastólica, se manifiesta el elemento dañino principal que es el aumento de presión hidrostática de las tunicas vasculares, sobrecarga de trabajo que afecta por igual al corazón.(7)

Elevación de la presión arterial sistólica y/o diastólica, ya sea primaria (hipertensión esencial) o secundaria.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

La etiología de la hipertensión arterial primaria o esencial se desconoce, y no parece probable que una única causa pueda explicar sus diversas alteraciones hemodinámicas y fisiopatológicas. Es indudable que existen factores hereditarios que predisponen a los individuos a la hipertensión, pero no se ha

acclarado su mecanismo exacto. Los factores ambientales (sodio en la dieta, obesidad, y estrés) parecen actuar solo en los individuos genéticamente susceptibles.

Cualquiera que sea el mecanismo patogénico responsable de la hipertensión primaria, debe originar un incremento de las resistencias vasculares periféricas totales, mediante inducción de una constricción y/o incremento del volumen minuto, ya que la presión arterial es igual a flujo por resistencia. Aunque es una opinión común que la expansión del volumen del líquido intracelular y líquido extracelular a veces resulta importante, sólo puede elevar la presión arterial aumentando el retorno venoso al corazón y/o aumentando las resistencias vasculares periféricas totales mediante una vasoconstricción. Aunque es posible que provoque ambos fenómenos, con frecuencia no ocasiona ninguno de los dos. Los investigadores de la fisiopatología de la hipertensión han prestado una máxima atención al sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya que ambos casos pueden provocar un incremento del volumen minuto y de las resistencias vasculares periféricas totales.

SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO

Las maniobras de estimulación del sistema nervioso simpático (pruebas presora con frío, maniobra de Valsalva, aritmética mental) elevan la presión arterial, habitualmente más en los pacientes hipertensos o prehipertensos que en los normotensos. No se sabe si esta hiperreactividad reside en el mismo sistema nervioso simpático o en el miocárdio y el músculo liso vascular que inerva, pero a menudo puede detectarse antes del desarrollo de una hipertensión comprobada. La elevación de la frecuencia del pulso en reposo, que puede manifestar un incremento de la actividad nerviosa simpática, es un factor pronóstico bien conocido de una hipertensión posterior.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El aparato yuxtaglomerular interviene en la regulación del volumen y de la presión. La renina, una enzima proteolítica formada en los gránulos de las células del aparato yuxtaglomerular, cataliza la conversión del angiotensino (proteína plasmática) en angiotensina I, un decapeptido. Este producto, inactivo, se escinde mediante la acción de una enzima de conversión, principalmente en los pulmones, pero también en el riñón y en el cerebro, formando un octapeptido, la angiotensina II un potente vasoconstrictor que también estimula la liberación de aldosterona.

En el control de la secreción de renina intervienen, como mínimo, 4 mecanismos mutuamente no excluyentes:

- 1.- Un receptor vascular renal que aparentemente responde a los cambios de tensión en la pared arteriolar aferente.
- 2.- Un receptor en la mácula densa que parece detectar los cambios de la tasa de liberación o de la concentración de cloruro de sodio en el túbulo distal.
- 3.- Un efecto de retracción negativo producido por la angiotensina circulante sobre la secreción de renina.
- 4.- El sistema nervioso simpático, que estimula la secreción de renina por vía de los nervios renales, mediada por receptores beta adrenérgicos.

Habitualmente en los pacientes con hipertensión primaria se registra una actividad normal renina plasmática, aunque puede hallarse deprimida en algunos y elevada en otros. La hipertensión se asocia con mayor frecuencia a unos niveles bajos de renina en la raza negra y en los ancianos que los blancos y los pacientes jóvenes. En general, la fase acelerada (maligna) de la

hipertensión se acompaña de una actividad renina plasmática elevada.

La teoría del mosaico establece que la intervención de múltiples factores mantiene la presión elevada, aunque solo uno de ellos sea el responsable inicial; por ejemplo, la interacción del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La inervación simpática del aparato yuxtaglomerular del riñón libera renina; la angiotensina II estimula los centros autónomos del cerebro, incrementando el flujo simpático. La angiotensina también estimula la producción de aldosterona, ocasionando la retención de sodio, un exceso de sodio intracelular eleva la reactividad del músculo liso vascular ante la estimulación simpática. Esta es la razón por la que resulta tan difícil distinguir las funciones relativas del sistema nervioso autónomo y del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la génesis de la hipertensión primaria.

En caso de hipertensión debida a alguna causa fácilmente identificable (liberación de catecolaminas a partir de un feocromocitoma, de renina y angiotensina a causa de una estenosis arterial renal o de aldosterona procedente de un adenoma corticosuprarrenal) y prolongada durante cierto tiempo, intervienen otros mecanismos. Las alteraciones estructurales en las arteriolas, ocasionadas por una hipertensión prolongada, reducen el calibre de la luz, incrementando de este modo las resistencias vasculares periféricas totales. Además un acortamiento insignificante del músculo liso hipertrofiado de una pared engrosada de una arteriola reducirá el radio de una luz ya estenosada en un grado mucho mayor al registrado cuanto tanto el músculo como la luz son normales. Es posible que esta sea la razón por la que cuanto más prolongada es la hipertensión, menos probable es que tratamiento quirúrgico de las causas secundarias la retorne a la normalidad.

En ciertas formas de hipertensión humana y también en animales de experimentación se ha descrito un transporte

anormal del sodio a través de la pared celular, debido a un defecto o a la inhibición de la bomba de sodio-potasio-adenosin trifosfatasa o a un incremento de la permeabilidad para el sodio. El resultado neto consiste en un incremento del sodio intracelular, que determina una mayor sensibilidad de la célula a la estimulación simpática. Puesto que el calcio sigue al sodio, se ha postulado que la acumulación de calcio de calcio intracelular es la responsable del incremento de la sensibilidad de la estimulación simpática. La bomba sodio-potasio-adenosin trifosfatasa también puede ser responsable del bombeo retrógrado de noradrenalina hacia el interior de las neuronas simpáticas para inactivarlas. Por ello, es verosímil que la inhibición de este mecanismo pudiera incrementar el efecto de la noradrenalina. Se ha descrito la presencia de defectos del transporte del sodio en niños normotensos con padres hipertensos.

La hipertensión puede desarrollarse como consecuencia del déficit de una sustancia vasodilatadora, en lugar del exceso de un vasoconstrictor (angiotensina, o noradrenalina). Se esta iniciando el estudio del sistema calcireína, que produce bradicinina, un potente vasodilatador. Se ha descubierto que los extractos de medula renal contiene sustancias vasodilatadoras, incluyendo un lípido neutro y una prostaglandina, ya sea debida a una enfermedad del parénquima renal o a nefrectomía bilateral, ocasiona una elevación de la presión arterial. La hipertensión moderada sensible al equilibrio de sodio y agua es característica de los animales y los hombres anéfricos (hipertensión renopriva).

La hipertensión secundaria se asocia a enfermedad parenquimatosa renal bilateral (glomerulonefritis o pielonefritis crónicas, enfermedad poliquistica renal, colagenopatía del riñón o utopatía obstructiva) o a alteraciones potencialmente curables, como feocromocitoma, Síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primario, hipertiroidismo, mixedema, coartación de aorta, vasculopatía renal y nefropatía unilateral. También puede asociarse con la administración de anticonceptivos bucales o a una ingesta excesiva.

La hipertensión asociada a enfermedad parenquimatosa renal crónica se debe a diversas combinaciones de 2 mecanismos:

- 1.- Aparentemente dependiente de la renina.
- 2.- Dependiente del volumen.

En la mayoría de los pacientes no puede demostrarse un incremento de la actividad de la renina en sangre periférica y habitualmente el control minucioso del equilibrio hídrico controla la presión arterial.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la hipertensión primaria depende de:

- 1.- La demostración de que las presiones arteriales sistólica y diastólica se encuentran por lo general, aunque no necesariamente siempre, más elevadas de lo normal.
- 2.- La exclusión de las causas secundarias.

Deben efectuarse al menos dos determinaciones de la presión arterial en tres días diferentes, antes de calificar a un paciente hipertenso. En los pacientes con hipertensión mínima y, sobre todo, en los que presentan una presión arterial notablemente lábil, es deseable efectuar un número de determinaciones superior al mínimo indicado. El límite superior de la presión arterial normal en adultos se sitúa en 140 sobre 90 milímetros sobre mercurio; en los lactantes y niños es muy inferior. En los pacientes mayores de 60 años se considera aceptable (aunque no normal) un límite algo superior, sobre todo en la presión arterial sistólica. Los niveles más elevados registrados de forma esporádica en pacientes que han

permanecido en reposo durante más de 5 minutos sugieren una labilidad inusual de la presión arterial, que puede prever a una hipertensión sostenida.

El feocromocitoma secreta catecolaminas que, además de elevar la presión arterial, habitualmente provocan síntomas (diversas combinaciones de cefalea, palpitaciones, taquicardia, sudación excesiva, temblor y palidez) que deben alertar al médico acerca de esta posibilidad. Las catecolaminas, como la adrenalina y la noradrenalina, son metabolizadas finalmente hasta un producto común, el ácido vanililmandélico. El diagnóstico depende de la comprobación del incremento de las concentraciones urinarias de sus metabolitos, metanefrinas y ácido vanililmandélico.

TRATAMIENTO

ANTAGONISTAS DE CALCIO

Todos los antagonistas de calcio son vasodilatadores periféricos potentes que reducen la presión arterial al disminuir la resistencia periférica total. El Verapamil es un derivado difenilalquilamínico que disminuye la frecuencia cardíaca, disminuye la conducción auriculoventricular y posee un efecto inotrópico negativo sobre la contractilidad miocárdica. Por lo tanto el Verapamil no debe administrarse a los pacientes con un bloqueo cardíaco superior al del primer grado ni tampoco en presencia de insuficiencia ventricular izquierda. En general, los bloqueadores beta y el Verapamil no deben administrarse concomitantemente a los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

Por otro lado, los derivados dihidropiridínicos (Nifedipina) ejercen un efecto directo escaso o nulo sobre el miocardio ya hecho, en algunos pacientes pueden provocar taquicardia refleja. Al parecer en este grupo de fármacos se incluye los vasodilatadores periféricos de mayor potencia, que deberían por lo tanto considerarse los agentes antihipertensivos más eficaces. En particular la Nifedipina tiene un efecto antihipertensivo precoz, y puede emplearse en ciertas urgencias hipertensivas, dado que disminuye la presión arterial a los 10-15 minutos de administrar una sola dosis bucal o sublingual. Sin embargo, al parecer no es más potente que otros antagonistas de calcio en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión.

El diltiazem es un derivado benzodiazepínico que tiene un efecto sobre el miocardio claramente inferior al del Verapamil, pero mayor que el de las dihidropiridinas.

La Nifedipina y el Verapamil, de acción prolongada, pueden utilizarse 1 vez al día. Hay también un preparado relativamente reciente del diltiazem de acción prolongada que debe darse 2 veces al día.

Es preferible administrar un antagonista de calcio que un bloqueador beta en los pacientes hipertensos con angina de pecho que además presentan patología broncoespástica, enfermedad de Raynaud.

ANGINA DE PECHO

Síndrome ocasionado por isquemia miocárdica y caracterizada por episodios de dolor o sensación de opresión precordial, desencadenada principalmente por el esfuerzo y aliviado por el reposo o la administración sublingual de nitroglicerina.

ETIOLOGÍA

Aparece cuando el trabajo cardiaco y la demanda miocárdica de oxígeno sobrepasan la capacidad del sistema arterial coronario para aportar sangre oxigenada. Se considera que el dolor de la angina de pecho es una manifestación directa de la isquemia miocárdica y de la acumulación consiguiente de metabolitos provocados por la hipoxia. A medida que progresa la isquemia miocárdica desciende el pH sanguíneo en el seno coronario, se registra una pérdida de potasio celular, la producción de lactato sustituye a su utilización, aparecen anomalías en el electrocardiograma y se deteriora la función ventricular. A menudo se registra una elevación de la presión diastólica en el ventrículo izquierdo durante la angina de pecho, a veces hasta alcanzar niveles que inducen congestión pulmonar y disnea.

Los determinantes principales del consumo de oxígeno miocárdico son la frecuencia cardiaca, la tensión sistólica o presión arterial y la contractilidad. Cualquier incremento en estos factores, en situación de flujo coronario disminuido, puede inducir angina. De este modo, en un paciente con un grado crítico de estenosis coronaria, el ejercicio físico provoca la aparición de una angina de pecho que mejora con el reposo. Durante la angina de pecho espontánea y en reposo, la sensación subjetiva dolorosa habitualmente esta precedida por un leve incremento de la frecuencia cardiaca y por una elevación, a veces notable, de la presión arterial. Si no se alivia la angina de pecho, el conjunto de estas alteraciones representa un sistema de biorretracción positiva potencialmente catastrófico; cuanto más elevada sea la presión arterial y más rápida la frecuencia cardiaca mayores serán los requerimientos de oxígeno miocárdicos no satisfechos.

En la mayoría de los pacientes, la angina de pecho se debe a una obstrucción crítica de las arterias coronarias secundaria a aterosclerosis. Los pacientes fallecidos con antecedentes

anginosos presentan habitualmente una extensa aterosclerosis coronaria y fibrosis miocárdica parcelar.

En ocasiones se observa otro tipo de enfermedad (estenosis aórtica calcificada, insuficiencia aórtica o estenosis subaórtica hipertrófica), ya se aislada o asociada a cardiopatía coronaria.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

El dolor de la angina de pecho, muy variable, suele ser retrosternal. Puede presentarse como una molestia vaga apenas incomoda, o bien evolucionar con rapidez hasta una sensación de compresión precordial intensa y grave. Con frecuencia los pacientes no perciben la sensación de malestar como dolor auténtico. El dolor puede irradiarse hacia el hombro izquierdo y descender por la región medial del brazo izquierdo, incluso hasta los dedos. También puede irradiarse hacia espalda, garganta, mandíbula, dientes y, de forma esporádica, brazo derecho. También puede sentirse el dolor anginoso localizado en el abdomen superior. Puesto que este tipo de dolor raras veces se percibe en la región del apex cardiaco, por lo común el paciente que señala precisamente esta región o describe unas sensaciones fugaces, punzantes o de calor no presenta una angina de pecho.

La angina de pecho aparece de forma característica durante la actividad física, habitualmente no se prolonga más de algunos minutos y se alivia con el reposo. Por lo general, la respuesta al esfuerzo es previsible, aunque algunas personas pueden tolerar un determinado ejercicio un día y al siguiente presentar angina de pecho con el mismo esfuerzo. La angina se agrava con el ejercicio efectuado después de la comida. También empeora en clima frío, de forma que ejercicio soportado sin manifestar síntomas durante todo el verano puede inducir angina durante el invierno. El hecho de caminar contra el viento o el primer contacto con aire frío al salir de una habitación con temperatura más cálida puede desencadenar una crisis. La angina puede manifestarse

durante la noche (angina nocturna) o durante el reposo del paciente, sin estímulos aparentes (angina de decúbito). La angina nocturna a menudo está precedida por una pesadilla que puede acompañarse de notables alteraciones de la respiraciones, de la frecuencia del pulso y la presión arterial. La angina nocturna también puede ser un signo de insuficiencia ventricular izquierda recurrente, un equivalente de disnea nocturna.

Las crisis presentan una frecuencia variable, oscilando entre varias al día hasta ataques esporádicos separados por intervalos libres de síntomas de semanas, meses o años. La frecuencia puede aumentarse (angina progresiva) hasta un desenlace mortal o bien reducirse de forma progresiva o desaparecer en caso de desarrollo de una circulación coronaria colateral adecuada, de infarto de la región isquémica o de aparición de insuficiencia cardíaca que limita la actividad del paciente.

Puesto que las características de la angina de pecho por lo general son constantes para un individuo determinado, cualquier cambio en el patrón sintomático (incremento de la intensidad de las crisis, reducción del umbral del estímulo, mayor duración de las crisis o bien, que estas se manifiesten con el paciente en situación sedentaria o que lo despierten) debe considerarse alarmante. Tales alteraciones se denominan angina de pecho inestable, insuficiencia coronaria aguda, angina preinfarto o síndrome intermedio. El término preferido es angina inestable, ya que implica un juicio menos definido acerca del pronóstico.

La muerte súbita es menos frecuente. Los estudios prospectivos sugieren que alrededor del 30 por ciento de los pacientes con angina de pecho inestable padecerán un infarto agudo al miocardio durante los tres meses posteriores a su inicio.

La angina variante (angina de Prinzmetal), habitualmente secundaria de un vaso de gran calibre, se caracteriza por dolor en reposo y una elevación (en vez de depresión) del segmento ST durante la crisis. En los intervalos entre las crisis, el

electrocardiograma puede ser normal o presentar una morfología anormal estable. Las arritmias ventriculares son frecuentes y las crisis tienden a ocurrir de forma regular a ciertas horas del día. Se ha utilizado la administración de ergonovina intravenosa como prueba de la provocación para inducir espasmo pero solo debe efectuarse en un laboratorio de hemodinámico experimentado. Por lo general, la administración sublingual de nitroglicerina induce un alivio rápido. El pronóstico es variable. Los antagonistas de calcio (bloqueadores de canales de calcio) parecen ser muy eficaces.

SIGNOS FÍSICOS

Es posible que en los intervalos entre crisis, e incluso durante ellas no se manifiesten signos de cardiopatía orgánica. No obstante durante la crisis, e incluso durante ellas puede registrarse un incremento moderado de la frecuencia cardiaca, a menudo se eleva la presión arterial, los ruidos cardiacos son más apagados y con frecuencia se palpa un impulso apical más difuso. La palpación de la región precordial puede descubrir una expansión sistólica localizada o movimiento paradójico del segundo ruido, ocasionado por una eyección ventricular izquierda más prolongada durante el episodio isquémico. Se ausculta a menudo un cuarto ruido cardiaco. En algunos pacientes puede auscultarse en la punta un soplo sistólico medio o tardío, de tonalidad aguda aunque no especialmente intenso, debido a una disfunción localizada del músculo papilar secundario a la isquemia.(3)

TRATAMIENTO

Los antagonistas de calcio constituyen el tercer componente importante del método terapéutico triple de la angina de pecho y

la cardiopatía coronaria. Son eficaces vasodilatadores y espasmolíticos coronarios, en caso de existir espasmo coronario. A menudo se muestran también muy eficaces en el tratamiento de la angina variante o de Prinzmetal.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Necrosis miocárdica isquémica ocasionada por la reducción súbita del flujo sanguíneo coronario a un segmento del miocardio.

ETIOLOGÍA

En más del 90 por ciento de los pacientes con infarto agudo de miocardio, un trombo reciente (asociado a menudo a la rotura de una placa) ocluye la arteria (previamente afectada por una obstrucción parcial a causa de una placa aterosclerótica) que irriga la región lesionada. Es probable que la alteración de la función plaquetaria, inducida por la lesión endotelial en la placa aterosclerótica, contribuya a la génesis del coágulo. En alrededor de dos tercios de los casos se registra una trombólisis espontánea, de manera que al cabo de 24 horas sólo se encuentra una oclusión trombótica en aproximadamente el 30 por ciento de los casos. En raros casos, el infarto de miocardio es también causado por una embolia arterial (estenosis mitral o aórtica, en la endocarditis infecciosa y en la endocarditis marasmática). Se han descrito casos de infarto agudo de miocardio en pacientes con espasmo coronario y arterias coronarias por lo demás normales.

Debe considerarse la posibilidad de un infarto del ventrículo derecho en todos los pacientes con un infarto agudo de miocardio posteroinferior e hipotensión o shock y una elevación de la presión venosa yugular. Los infartos transmurales afectan todo el grosor del miocardio, desde el epicardio hasta el endocardio. Los infartos no transmurales o subendocárdicos no se extienden a través de la pared ventricular. En general, los infartos

subendocárdicos afectan el tercio interno del miocardio, lugar donde la tensión parietal es máxima y el flujo sanguíneo miocárdico resulta más vulnerable a las alteraciones circulatorias.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan síntomas prodrómicos días o semanas antes del infarto, consistentes en angina de pecho progresiva, disnea o fatiga. Por lo general, el primer síntoma de infarto agudo de miocardio es un dolor visceral, subesternal y profundo, que el paciente describe como constrictivo o compresivo y que muy a menudo irradia a espalda, mandíbula o brazo izquierdo. El dolor tiene un carácter similar al de la angina de pecho, aunque habitualmente es más intenso y más prolongado y el reposo o la administración de nitroglicerina produce un alivio ligero o sólo transitorio. Sin embargo, la molestia también puede ser muy leve, y un porcentaje significativo de infarto agudo de miocardio (quizás el 20%) es subclínico o no identificado por el paciente como una enfermedad. En los casos graves, el paciente está aprensivo y presenta a veces una sensación de muerte inminente. Puede aparecer también, e incluso dominar el cuadro clínico, síntomas de insuficiencia ventricular izquierda, edema pulmonar, shock o arritmias significativas.

En la exploración física, el paciente suele estar inquieto, aprensivo, pálido y sudoroso y presenta un dolor intenso. En ocasiones existe cianosis central o periférica y habitualmente la piel está fría. El pulso puede ser filiforme y la presión arterial es variable, si bien muchos pacientes manifiestan inicialmente cierto grado de hipertensión, a menos que se desarrolle un shock cardiogénico. Las arritmias cardíacas son frecuentes. En las primeras fases del infarto pueden registrarse bradicardia o extrasístoles; entre los pacientes que fallecen, el 60% muere a causa de fibrilación ventricular primaria antes de su ingreso en el hospital. Por lo general los ruidos cardíacos están ligeramente apagados; prácticamente en todos los casos se ausculta un

cuarto ruido. A veces se ausculta también en la punta un soplo sistólico suave de alta frecuencia (que refleja la disfunción del músculo papilar). En la valoración inicial, la presencia de un roce pericárdico o de soplos más intensos sugiere la posibilidad de una cardiopatía preexistente u otro diagnóstico. La detección de un roce pericárdico en las primeras horas del inicio de los síntomas de un infarto agudo de miocardio resulta muy inusual y podría sugerir más un diagnóstico de pericarditis que de infarto. En los 2-3 días posteriores a un infarto transmural, es frecuente auscultar roces pericárdicos, por lo general transitorios.

TRATAMIENTO

El tratamiento se orienta hacia:

- 1.- Aliviar el dolor
- 2.- La limitación del tamaño del infarto
- 3.- La reducción del trabajo cardíaco
- 4.- La prevención y el tratamiento de las complicaciones

El infarto agudo de miocardio es una urgencia médica que requiere un diagnóstico y un tratamiento rápidos.(3)

Los bloqueadores de canales de calcio disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno. Al suprimir la actividad simpática, esos medicamentos disminuyen la presión arterial, la contractilidad y la frecuencia cardíaca, lo que contribuye a disminuir la demanda de oxígeno, también pueden reducir la frecuencia de arritmias y de rotura cardíacas letales después de infarto agudo.

No hay datos que apoyen el empleo de esos fármacos para tratamiento sistemático de infarto transmural de miocardio. El

diltiazem puede resultar benéfico después de un infarto cuando no hay datos de disfunción del ventrículo izquierdo.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA

Enfermedades congénitas o adquiridas caracterizadas por una notable hipertrofia ventricular en ausencia de un incremento de la postcarga (estenosis valvular aórtica, la coartación de la aorta o la hipertensión sistémica). Por lo general, el músculo cardiaco es anómalo, con desorganización de las células y miofibrillas, aunque este signo no aparece en todos los casos no es específico de la miocardiopatía hipertrofica. Con gran frecuencia el tabique interventricular se hipertrofia en mayor medida que la pared libre del ventrículo izquierdo (hipertrofia septal asimétrica). La hipertrofia congénita se hereda de forma autosómica dominante en los casos de hipertrofia septal asimétrica, pero no las otras variedades.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Las manifestaciones clínicas incluyen dolor torácico, síncope, palpitaciones, disnea de esfuerzo y muerte súbita, ya sea en forma de síntomas aislados o en cualquier combinación. Por lo general, el dolor torácico es el característico de una angina de esfuerzo. El síncope habitualmente esta relacionado con el ejercicio, debido a una combinación entre la arritmia, la obstrucción del tracto de salida y la disminución del llenado diastólico ventricular. Las palpitaciones son una consecuencia de las arritmias ventriculares o auriculares. Así, los síntomas de la miocardiopatía hipertrofica pueden ser similares a los de una estenosis aórtica o de una cardiopatía coronaria.

Por lo general, la exploración física clarifica este diagnóstico diferencial. Antes de la fase terminal son infrecuentes los signos de presión venosa elevada, como ingurgitación yugular, ascitis, edema maleolar y derrame pleural. Habitualmente, la presión

arterial y la frecuencia cardíaca son normales. El pulso carotídeo, en los casos de hipertrofia septal asimétrica y la obstrucción del tracto de salida, presenta un ascenso rápido con una doble cima debido a la obstrucción dinámica registrada en la parte termina del sistole y un rápido descenso. La palpación precordial confirma un choque de la punta en su localización normal con un impulso mantenido debido a la hipertrofia ventricular izquierda. En general se auscultan soplos sistólicos, aunque pueden faltar en los pacientes que sólo presenten una miocardiopatía simétrica y apical.

TRATAMIENTO

Los antagonistas de calcio pueden presentar variaciones en su efecto inotrópico negativo y en su capacidad vasodilatadora arterial. Es importante elegir un vasodilatador débil que presente un efecto depresor significativo sobre la contractilidad. En la actualidad, el Verapamil es el antagonista de calcio de elección para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica.(3) (19)

CAPITULO III

SÍNTESIS DE COLÁGENO

Las cadenas individuales de colágeno polipeptídico son sintetizadas en la membrana basal de los ribosomas e introducido al interior del retículo endoplásmico como precursores lentos, llamado cadenas de procolágeno alfa. Estos precursores no tienen el péptido amino terminal requerido para el nacimiento del polipéptido del retículo endoplásmico, ellos también tienen aminoácidos adicionales, llamados propéptidos, en ambos son terminales amino y carboxilo. En el interior del retículo endoplásmico selecciona residuos de prolina y lisina los cuales son hidroxilados y forman hidroxiprolina e hidroxilisina respectivamente, y algunas residuos de hidroxilisina son glucosiladas. Cada cadena alfa se combinan con otras dos formas de ligadura de oxígeno, triple molécula helicoide conocida

CAPITULO III

SÍNTESIS DE COLÁGENO

Las cadenas individuales de colágeno polipéptico son sintetizadas en la membrana basal de los ribosomas e introducido al interior del retículo endoplásmico como precursores lentos, llamadas cadenas de procolágeno alfa. Estos precursores no tienen el péptido amino terminal requerido para el nacimiento del polipéptido del retículo endoplásmico, ellos también tienen aminoácidos adicionales, llamados propéptidos, en ambos son terminales amino y carboxilo. En el interior del retículo endoplásmico selecciona residuos de prolina y lisina los cuales son hidroxilados y forman hidroxiprolina e hidroxilisina respectivamente, y algunas residuos de hidroxilisina son glucosiladas. Cada cadena alfa se combinan con otras dos formas de ligadura de oxígeno, triple molécula helicoidal conocida como procolágeno. Las formas secretadas de colágeno fibrilar (pero no de otros tipos de colágeno) son convertidos a moléculas en el espacio extracelular por la traslación de los propéptidos.

Los residuos de Hidroxilisina e Hidroxiprolina se establecen infrecuentemente en otras proteínas animales, aunque la hidroxiprolina es abundante en proteínas establecidas en la pared de la célula. En los grupos de hidroxiprolina de los aminoácidos son considerados como ligaduras de oxígeno que estabilizan la triple hélice aislada, y condiciones que prevenga la hidroxilación de la prolina, semejante es en la deficiencia de ácido ascórbico (vitamina C), tiene serias consecuencias. En el escorbuto, la enfermedad causada por una dieta deficiente de vitamina C que por lo común es en marineros, todavía en este último siglo, la deficiente ligadura de procolágeno alfa son sintetizadas al faltar una triple hélice estable y son inmediatamente degradadas dentro de la célula. Consecuentemente, la pérdida gradual del colágeno preexistente en la matriz, vasos sanguíneos vienen extremadamente frágiles y tienen los dientes flojos dentro de su alvéolo. Estas implican que en particular los tejidos de

degradación y el reemplazo de colágeno es relativamente rápido. En algunos otros tejidos adultos, sin embargo, el cambio de colágeno es lento (y otras macromoléculas de matriz extracelular) esta idea tiene 10 años ha disminuido: en hueso, se toma como un ejemplo extremo, moléculas de colágeno persisten cerca de 10 años después son degradadas y reemplazadas. Por lo contrario, muchas proteína celulares tienen vida media de horas a días.

Después de la secreción de propéptidos de las moléculas fibrilares de procolágena son removidas por enzimas proteolíticas específicas al exterior de la célula. Este convierte las células de procolágeno a moléculas de colágeno, la cual se une en el espacio extracelular formando largas fibras de colágeno. Los propéptidos tienen mínimo dos funciones:

- 1.- Guiar la formación intracelular de triple ligadura de moléculas de colágena.
- 2.- Porque son removidas solamente después de la secreción, ellos previenen la formación intracelular de fibras largas de colágena, cualquiera puede ser catastrófica para la célula.

El proceso de formación de fibras es manejada, en parte, por la tendencia de las moléculas de colágeno, cualquiera son más de mil veces menos soluble que las moléculas de procolágeno, por si mismo se une. Las fibras siguen la forma de la superficie cerrada de la célula, frecuentemente se ahonda envolviéndose en la membrana plasmática formada por la fusión tándem de vesículas secretorias con la superficie celular. La cortical fundamental citoskeleton puede influir en los sitios, curso y orientación de fibras montadas.(8)

SÍNTESIS DE FIBRONECTINA

La fibronectina circulante parece ser producida por el endotelio del sistema vascular , se dice que la fibronectina de los

otros tejidos es sintetizada por fibroblastos, mioblastos, condrocitos, células de Schwann, células astrocitarias y por diferentes epitelios. La fibronectina se encuentra en los gránulos de las plaquetas sanguíneas y es liberada a su superficie y al ambiente cuando las plaquetas son activadas por la trombina o entran en contacto con la colágena. Se ha sugerido que la fibronectina superficial puede desempeñar un papel en la agregación de las plaquetas y en su adhesión a la fibrina y a la colágena durante la formación de los coágulos sanguíneos.

La molécula de fibronectina tiene a lo largo de su cadena un conjunto de puntos de enlace altamente específicos para las macromoléculas existentes en la superficie de las células y en la matriz extracelular. Esos puntos de enlace permiten a la fibronectina establecer adhesiones de unas células con otras con el colágeno, el ácido hialurónico y otros glicosaminoglicanos de la matriz extracelular. Por lo general se cree que la fibronectina tiene un papel biológico en la unión de células, colágena y glicosaminoglicanos.

SUSTANCIA FUNDAMENTAL AMORFA

La matriz del tejido óseo está compuesta de sustancia fundamental amorfa y fibras colágenas. En el tejido óseo completamente formado que no está sujeto a resorción, la matriz se tiñe en forma acidófila. La sustancia fundamental constituye aproximadamente el 5 por ciento de la matriz orgánica. Contiene proteoglicanos, de los cuales algunos son algo semejante a los del cartilago. Sin embargo, las cantidades del sulfato ácido son menos importantes. La colágena abarca el otro 95 por ciento de la matriz, estructuralmente, la colágena del tejido óseo es semejante a la encontrada en los demás tipos de tejido conectivo; Sin embargo, la primera es única en su organización en su aspecto altamente ordenado dentro de las diferentes capas aposicionales de tejido óseo que aparentemente tienen muchas más uniones intermoleculares. La extensa distribución de la colágena es lo que hace acidófila a la matriz. Las sustancias

fundamentales son transparentes, incoloras y homogéneas, funcionan principalmente como medio a través del cual se puede difundir el líquido tisular que contiene sustancia nutritiva y productos de desechos entre los capilares y las células. Las sustancias amorfas están formadas principalmente por glucosaminoglicanos y glucoproteínas.(9)

CAPITULO IV

AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Solamente algunos casos de agrandamiento gingival asociado con verapamil fueron reportados: Una serie de cultivos de tejido exudado fueron mostrados en el nivel de proliferación, proteínas y producción de colágena en los fibroblastos alargadas para el agrandamiento fueron marcadamente más altos que en el cultivo de células control de la encía sana la incubación de fibroblastos en la presencia de verapamil redujo proteínas y síntesis de colágena.

El agrandamiento gingival asociado a la terapia de la nifedipina se reportó inicialmente en 1984. Algunos de estos casos reportados fueron documentados con efectos adversos.

Clinicamente, el agrandamiento gingival inducido por fenitoina eran similares. La apariencia de la hiperplasia disminuye después de la eliminación de la droga. Manifestandose más en la encía vestibular de los dientes anteriores superiores e inferiores, pero no ocurre en áreas edéntulas. La incidencia de este problema se presenta en el 15 por ciento de los pacientes, y la severidad de el agrandamiento mostró correlación con la dosis.

Se mostraron pocos casos de agrandamiento gingival asociados con la terapia diltiazem. La apariencia histológica fué similar al agrandamiento gingival inducido por la Nifedipina.(10)

En el estudio realizado por Nyska A. Waner et al. en el año de 1989 donde trabajo con el agrandamiento gingival en ratas inducida por Oxidipina (bloqueadores de canales de calcio) ; el cual fue el primer estudio en su clase para demostrar los cambios de agrandamiento gingivales a ratas inducidos por agentes bloqueadores de calcio, otros modelos de agrandamiento

gingival, fueron propuestos como modelos usados la Oxidipina como modelo base, especialmente por no necesitar un componente inflamatorio.

Material y métodos

La Oxidipina es un nuevo antagonista de calcio tipo dihidropiridina estable a la luz .

Animales

Se formaron 5 grupos de tratamiento con ratas, de 4 semanas de edad, recibieron 2, 25, 75 y 225 miligramos por kilogramo por día de Oxidipina, en el cual agregaron a su dieta normal. Ajustaron la dosis según los cambios de peso, para mantener constante el tratamiento. El quinto es el tratamiento testigo con una dieta normal.

Las ratas tuvieron una periodo de aclimatación y experimentación donde se mantuvieron en un ambiente controlado. Después de este periodo a las 128 semanas con tratamiento estas fueron sacrificadas inhalando bióxido de carbono; realizaron el exámen post-mortem. Las muestras de tejido las conservaron en solución salina de formaldehído al 4 por ciento. Los maxilares y mandíbulas los descalcificaron con solución de ácido fórmico al 10 por ciento. Prepararon secciones sagitales de la mandíbula y 3 secciones trasversales del maxilar. Se deshidrataron y sumergieron en parafina, las secciones las tiñeron con hematoxilina y eosina.

Resultados

Las conclusiones patológicas que se obtuvieron fué que presentaban cambios gingivales, observaron que a mayor dosis

más cambios hiperplásicos en la encía lingual y en los incisivos mandibulares.

En observaciones microscópicas mostraba durante la fase temprana del experimento (8-9 semanas) una masa parda de tejido la cual ocupaba el estrecho espacio entre los incisivos, y la superficie lingual. En ratas de 14 semanas de edad no detectaron crecimiento pálido liso que cubría hasta la mitad de los incisivos hacia la superficie lingual.

En las observaciones macroscópicas notaron que el cambio más visible había sido la acantosis del epitelio gingival. En el tratamiento testigo el epitelio adyacente al diente tenía interdigitaciones escasas. En las ratas afectadas el proceso epitelial nuevo dependió de la lámina propia. Las interdigitaciones elongadas diferenciadas en ancho y longitud consistían de células epiteliales basales. En algunos casos observaron grandes "islas" de tejido epitelial escamoso queratinizado en el estroma. Observaron un incremento moderado de células fibroblásticas en células adyacentes a las células basales activas.

De los experimentos con Oxidipina y Nifedipina (bloqueadores de canales de calcio), documentaron diferencias histológicas con aparente disdistribución anatómica y temporal de inicio de síntomas entre ratas, perros y humanos. En el caso posterior el agrandamiento gingival inducida por Nifedipina fue discutida con la Oxidipina, que no tuvo cambios en el agrandamiento gingival en humanos.

El estudio presentaba una característica histológica importante, mostraba que el agrandamiento gingival en las ratas tenía un escaso cambio inflamatorio en el corium. En perros y humanos, los cambios definitivos inflamatorios se presentaba en el corium, el cual no observaron en las ratas. En suma la variación de la densidad de proliferación de fibroblastos también

observaron en ratas que presentaron la acumulación de células inflamatorias mononucleares.

Observaron los cambios hiperplásicos en ratas con 8-9 meses de exposición a la Oxidipina. En perros se encontraron a las 19 semanas del tratamiento. Obsevaron que los cambios gingivales en humanos se presentaron hasta después de 1-2 meses de tratamiento.

Cuando compararon la apariencia histológica de la encía en ratas, perros y humanos, el factor común fue aparente. En las 3 especies el factor elemental fueron las células fibroblásticas en la membrana basal del corium en la encía.

En conclusión, se mostraron que el bloqueador del canal de calcio induce a el agrandamiento encía en ratas.

Para nuestro conocimiento esté es el primer documento que mostraba que el uso de la droga en ratas provocaba este agrandamiento. (11)

Raymon H. Hancock and Richard H. Swam realizaron en 1990 un reporte de agrandamiento gingival inducida por Nifedipina, trataron el caso con control personal de placa dentobacteriana.

Una revisión de la literatura reveló pequeñas evidencias que el control de la placa reducía y controlaba el agrandamiento gingival inducido por Nifedipina. El caso presentado sugería que una significante reducción y control de el agrandamiento gingival inducida por Nifedipina es controlada por un minucioso control de la placa.

Caso reportado

Una mujer hispana de 58 años de edad, que acudio a la Clínica Dental en julio de 1988, quejandose de dolor en los molares de la mandíbula derecha e inflamación gingival generalizada. Los fármacos de la paciente incluían; glipizida 20 miligramos por día para diabetes mellitus no dependiente de insulina y 60 miligramos por día de Nifedipina en los últimos 18 meses para angina de pecho. La paciente recibió la noticia de que presentaba agrandamiento gingival gradual comparado con el año anterior, experimentaba dolor las 24 horas previas. Los exámenes clínicos revelaban un agrandamiento gingival extenso en áreas dentales. Esto fué asociado con periodontitis local generalizada desde ligera hasta moderada y con depósito de calcio y cálculo subgingival desde moderado hasta grave.

Tres semanas después de eliminar el cálculo dental presentaba una marcada reducción en el agrandamiento gingival la paciente, eliminaron el cálculo dental con ultrasonido con anestesia local en 4 visitas semanales con el Periodoncista; a las 6 semanas después del inicio del tratamiento el indice la placa disminuyo. Durante el período de tratamiento la dosis de Nifedipina para el paciente no cambió y el agrandamiento gingival, no se observó después de 18 meses.

La disparidad de los resultados que obtuvieron en este y otros casos de la literatura, fueron explicados en parte por el énfasis puesto en el cepillado diario del paciente y las visitas con el Periodoncista. Este importante y difícil procedimiento técnico fué eliminado en pacientes con tiempo insuficiente para asegurarles resultados adecuados.

La relación entre la inflamación gingival y el agrandamiento gingival inducida por el fármaco permanecio controvertida (Seymour y Heasman, 1988), pero la literatura soportaba que el concepto de que los factores locales asociados con la inflamación contribuía al desarrollo de el agrandamiento gingival en pacientes que fueron tratados con Fenitoína. Mientras que Tyldesley et al reportaban que el agrandamiento gingival era inducido por

Nifedipina. Ultimamente, estudios bien planeados con un numero suficiente de pacientes fueron necesarios para determinar la efectividad de las medidas de higiene bucal en la prevención o tratamiento de el agrandamiento gingival, que ocurría con la administración de Nifedipina. Este caso presentaba la evidencia inicial de que el control de la placa sin retirar la droga o cirugía era exitoso para reducir significativamente el agrandamiento gingival inducida por Nifedipina. (12)

Otro estudio realizado por Seiji Nishikawa et al. en 1991 en la Universidad de Tokushima, Japón donde trabajaron con el agrandamiento gingival inducido por Nifedipina, la cual se empleaba para dilatar las arterias coronarias, realizando este estudio "in vitro".

De dos casos asociadas a largos periodos de administración de Nifedipina. El documento reportaba que el agrandamiento gingival de los dos pacientes tratados con el fármaco durante 3 meses .

El primer paciente de 60 años de edad con evaluación de crecimiento gingival progresivo, sufría de angina de pecho crónica había sido tratado con 40 miligramos de Nifedipina diaria durante 6 meses. El examen bucal mostraba un marcado agrandamiento gingival en dientes superiores e inferiores con profundas bolsas periodontales, pero con una zona edéntula aparentemente normal. El tratamiento con Nifedipina no podía detener la afección cardiaca severa del paciente. Grandes esfuerzos para el control de placa dental como el correcto cepillado entre otros tenían solamente un pequeño efecto en el crecimiento gingival de bolsas periodontales profundas.

El siguiente paciente tenía 61 años de edad con hipertensión e inflamación de la encía. Con tratamiento de Nifedipina de 30 miligramos por día cerca de 3 meses. Con 2 meses de

tratamiento del crecimiento gingival progresivo en la examinación bucal mostraba que los dientes anteriores presentaba un agrandamiento gingival que cubría el tercio gingival.

Material y métodos

En el examen microscópico en ambos casos la muestra fué tomada de de la papila interdental de los dientes anteriores inferiores de las bolsas periodontales más profundas. Los especímenes fueron fijados en un grado de etanol en serie y embebidos en parafina. Las cuales fueron teñidas con hematoxilina y eosina, y fueron examinadas al microscopio.

El cultivo celular de los fibroblastos del tejido eliminado de los pacientes fueron aislados y cultivados por el método de Kantor y Hassel.

Para estudiar los efectos de la Nifedipina en células en crecimiento, tomaron una muestra de 1 por 10 a la 5 células en placas de 21 centímetros cúbicos que colocaron en cajas de petri con 3 mililitros de medio con o sin Nifedipina y fueron cultivadas por 6 días, con cambio en el medio al tercer día.

Para medir la síntesis de colágeno utilizaron un regla, midiendo la cantidad de proteína de pepsina resistente en un radio etiquetado. Incubaron las células durante 48 horas , después de esto, colectaron y dializaron el medio con ácido acético para remover la radioactividad libre y la porción no dializable y resistente a la pepsina y a la radioactividad fue considerada para representar el total de proteína y colágeno sintetizado respectivamente.

Resultados

En el examen histológico que realizaron en los dos pacientes, muestran un epitelio poco sensible con paraqueratosis

y una elongación irregular de las interdigitaciones. En contraste hubo muchas células inflamatorias, en el tejido conectivo.

El examen "in vitro" revelaba que la Nifedipina no afectaba la formación celular o su morfología, pero causaba un mínimo decremento en el número de células y una alta concentración en el sexto día. La síntesis de ambos colágenos y proteína no fué afectada por la Nifedipina al 1 por 10 a la menos cinco. (13)

J. S. Ellis, R.A. Seymor en 1993, trabajaron con la disposición de Nifedipina en plasma y fluido crevicular gingival en relación con el agrandamiento gingival , el cual establecía que también están relacionados los bloqueadores de canales de calcio con pacientes que eran tratados con Nifedipina, según Barckayl S. Thomas.

Materiales y métodos

9 pacientes adultos masculinos participaron en el estudio, de los cuales 5 de ellos presentaban cambios gingivales significativos con terapia periodontal previa que incluía instrucción sobre higiene bucal y cirugía periodontal correctiva del contorno gingival pero el problema era recurrente. Los 4 restantes tenían hipertensión declarada con tratamiento de Nifedipina durante 6 meses como mínimo y tenían 8 dientes anteriores y superiores.

En examen de la bolsa periodontal lo hicieron en los 6 dientes anteriores inferiores y superiores. El agrandamiento gingival inducido aparecía más pronunciado en los dientes anteriores. En el estudio ningún paciente había tenido agrandamiento gingival clínicamente significativa asociada con los dientes posteriores. La inflamación de la encía la evaluaron usando el índice de sangrado por presión.

Posteriormente se les realizó profilaxis.

Resultados

Observaron que no había diferencias significativas para algunas medidas los dos grupos pues la relación esperada entre el fármaco y el metabolito en plasma fue de 2:1 ó 3-1 se observó en 7 de los 9 pacientes. Sin embargo 2 pacientes mostraron una proporción inversa de Nifedipina detectada en el fluido crevicular de 7 pacientes.

En conclusión la Nifedipina puede ser detectada por el fluido crevicular de pacientes que sufren efectos adversos con agrandamiento gingival. La concentración del fármaco en el fluido crevicular fué más alta que las concentraciones en plasma. Cabe mencionar que en el estudio solo se hizo una investigación de la concentración de Nifedipina en los fluidos biológicos; la cual parecía no ser determinante para la incidencia de severidad del agrandamiento de la encía. (14)

Otro estudio publicado por los mismos autores en el mismo año señalaban que la Amlodipina inducía al agrandamiento gingival, en donde reportaban 3 casos con agrandamiento gingival en pacientes adultos dentados con uso prolongado de este fármaco. Los cambios gingivales ocurrieron después de 3 meses de tratamiento, en los pacientes hubo una terapia periodontal previa.

Material y Métodos

A 3 pacientes adultos del Departamento de Parodontia, para investigación y tratamiento, del agrandamiento gingival. Todos recibían tratamiento con Amlodipina para controlar hipertensión y/o angina de pecho. Otro paciente con tratamiento de Amlodipina que no mostraba evidencias del agrandamiento gingival actuaba como paciente testigo o de control.

En la examinación periodontal valoraron a los pacientes por índice visual de placa dentobacteriana (Ainamo & Bay,1975),

valoraron las superficies linguales, labial e interproximal de todos los dientes.

El índice de sangrado gingival lo usaron para valorar la condición de la encía del paciente. Todas las pruebas las tomaron del margen del surco gingival de 4 punto alrededor de cada diente (Medio, distal, punto medio bucal y lingual).

Tomaron 10 mililitros de sangre venosa, obtuvieron el fluido crevicular para análisis, las muestras las tomaron secuencialmente después de aproximadamente 1 hora de la aplicación del fármaco.

Estos pacientes mostraban un alto porcentaje de placa dentobacteriana y un número de sitios con bolsas profundas mayores de 3 milímetros así como agrandamiento gingival en el cual se realizaba la excisión quirúrgica.

La Amlodipina fue detectada en los tres pacientes, pero no en el paciente control, 2 de los pacientes que respondieron exhibieron marcada acumulación del fármaco en el fluido crevicular.

Realizaron la gingivectomía en uno de los pacientes, el tejido eliminado se observó al microscopio y mostraba agrandamiento gingival caracterizado por un estroma sin colágeno, con fibroblastos activos y abundantes macromoléculas.

2 de los 3 pacientes con tratamiento se les realizó cirugía gingival, es obviamente esencial evitar el uso de bloqueadores de los canales de calcio en estos pacientes. Un caso reportado mostraba que el agrandamiento gingival inducido por Nifedipina lo resolvieron con un estricto y exhaustivo control de placa (Hancock and Swan, 1992). Se abocaron al manejo de estos pacientes para saber si era posible el cambio del fármaco, lo cual no siempre es factible.

Describieron en tres pacientes cambios gingivales en observaciones tempranas a los tres meses de iniciado el tratamiento. La importancia de esta conclusión era relacionarla con la patogénesis de los efectos contraindicados. (15)

P. Bullon, G. Machca et al. , en 1994 realizaron una valoración clínica del agrandamiento gingival en pacientes tratados con Nifedipina. En este artículo, la encía de 18 pacientes que padecían cardiopatía son tratados con Nifedipina y comparados con 10 pacientes con desordenes cardíacos que no eran tratados con antagonistas del calcio y con un grupo de 12 pacientes no tratados.

Material y métodos

40 pacientes los cuales 30 son hombres y 10 son mujeres fueron agrupados de la siguiente forma:

-12 son colocados en grupos (médicamente sanos) y son elegidos al azar entre pacientes que fueron solicitados para su tratamiento dental, los cuales no habían sido tratados con antagonistas de calcio.

- 10 pacientes son considerados " el grupo de cardiopatías no tratados con Nifedipina", los cuales eran pacientes que vienen del Departamento de Cardiología con las siguientes características.

- a) Que no sufrieran de cardiopatía isquémica
- b) Que no presentaran otras enfermedades generales
- c) Que no han tomado algún antagonista de calcio, por lo menos un año anterior.

- 18 pacientes eran considerados en el grupo de cardiopatía tratado con Nifedipina. Estos pacientes también habían sido tratados con Nifedipina los últimos 6 meses, y no habían sido tratados con algún otro antagonista del calcio en el mismo período.

Resultados

Para la valoración del promedio del agrandamiento gingival se compararon los 3 grupos, con una diferencia significativa con respecto al promedio del agrandamiento gingival ($p=0.00.1$). Significativamente altos promedios de agrandamiento son encontrados cuando se compararon los pacientes de el grupo de cardiopatías con los del grupo sano ($P=0.02$) y los del grupo de cardiopatías no tratados con Nifedipina ($P=0.01$). Altos promedios son también encontrados en este último grupo comparados con el grupo sano ($P=0.04$).

Valoración del agrandamiento gingival en función con las áreas de estudio realizaron un estudio interproximal donde presentaba una diferencia significativa estadísticamente entre los tres grupos. ($P=0.0009$). Lo que indicaba que son altos los promedios encontrados cuando comparaban a los pacientes de las cardiopatías no tratadas con Nifedipina y el grupo sano ($P=0.01$) y el grupo de cardiopatía tratados con Nifedipina y el grupo de pacientes no tratados con Nifedipina ($P=0.04$).

Para vestibular, el análisis de varianza presenta diferencias significativas entre los 3 grupos ($P=0.006$), que era una diferencia significativa que se encuentra solo cuando comparamos el grupo sano con el grupo de las cardiopatías tratadas con Nifedipina ($P=0.05$).

Las diferencias entre el agrandamiento y la dosis de Nifedipina y la duración del tratamiento era que el efecto del tiempo sobre la dosis no presentaba diferencias estadísticas como tampoco en el nivel de la dosis o en el tiempo de tratamiento.

Los resultados respecto a el agrandamiento en las áreas de estudio presentaba que el agrandamiento interproximal era obvio cuando fué comparado con algunos de estos grupos, que llevaba

a creer que la encía más afectada para desarrollar el agrandamiento era en el área vestibular.

El estudio de la influencia de tiempo-dosis variable lo eliminaron el grupo de las cardiopatías tratadas con Nifedipina porque presentaba un pequeño número de pacientes para examinarlos. (16)

Tipton, DA Fry Dabbous MKh, presentaron un estudio donde investigaron el metabolismo de colágeno alterado en agrandamiento gingival inducido por Nifedipina.

Este estudio "in vitro" examinaron algunas propiedades funcionales de la encía fibrótica desde el agrandamiento gingival inducido por Nifedipina, porque presentaba: un derrumbamiento de la síntesis de colágeno, producción y proliferación de aminoglicanos.

El tejido de la fibrosis gingival a la examinación histológica revelaba un epitelio hiperplásico con interdigitaciones ramificadas. El tejido conectivo consistía en densos paquetes de fibras de colágeno y numerosos fibroblastos alargados, a medida que las regiones más delgadas de fibras colágenas desorganizadas están proximas a desencadenar inflamación y mayor células.

Edad y sexo ambos derivados de lo fibroblastos gingivales humanos fueron usado como fuerza de control.

Estadísticamente no presentaba significancia en el nivel de fibronectina, la actividad después de una activación breve con tripsina, mostraron una disminución en la síntesis de colágena.

Otros estudios "in vitro" sin embargo, demostraban que la exposición de fibroblastos humanos gingivales normales con Nifedipina, donde el cultivo no aumentaba, y en algunos casos disminuía su producción de proteínas y colágena, sin embargo,

por la forma del estudio no usaron fibroblastos normales como control, esto fue desconocido ya que la producción de los fibroblastos producían más cantidad de colágeno "in vitro" que los fibroblastos normales en ausencia de drogas, aunque esto era aparente, la Nifedipina exógena no tenía efectos estimulatorios.(17)

Ellis J. et al. estudiaron las variables que afectaban el secuestro de Nifedipina en el líquido crevicular gingival.

La prevalencia de este efecto adversa estaba todavía por delucidarse por completo, pero hubo estudios en pacientes hospitalizados que mostraban que cerca de un 20 por ciento de los pacientes bajo tratamiento prolongado con Nifedipina desarrollaban cambios gingivales significativos que posteriormente requerirían excisión quirúrgica.

El propósito de ese estudio era el de investigar el efecto las variables periodontales en el secuestro de Nifedipina en la encía de pacientes con agrandamiento gingival.

Todos los pacientes que participaron en ese estudio presentaban cambios gingivales como resultado del tratamiento con Nifedipina y los designaron como pacientes con respuesta. Todos los pacientes tomaban Nifedipina al menos 400 miligramos diarios de Nifedipina.

La examinación periodontal la tomaron como base, realizado por un mismo evaluador, incluyendo índice de sangrado y placa dentobacteriana.

Tomaron cuatro sitios para muestreo de líquido crevicular, dos designados como sitios enfermos y dos como sitios sanos, removieron el depósito de cálculo dental y caries.

Cada uno de los pacientes tomaban una dosis baja de 20 miligramos una hora antes del muestreo. Los resultados

mostraban que no había relación entre la concentración plasmática, la Nifedipina y la duración del tratamiento.

Examinaron 31 sitios gingivales en total. La relación entre la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por medicamentos hacia el líquido crevicular permanecía incierto. Parecía que se necesitaba de cierta concentración del medicamento para lograr la estimulación para provocar los cambios gingivales.

Esto significaba que los mediadores de la inflamación se encontraban influenciados con toda la secuencia de eventos más importantes en el proceso de agrandamiento gingival.

Sospecharon que había cambios que activaban un mecanismo de bombeo que era responsable de las altas concentraciones alcanzadas. La significancia de este hallazgo en relación del agrandamiento gingival inducido por Nifedipina necesita ser investigada más a fondo.(18)

Edmundo B. Nery, Robert G. Edson, Kelvin K. Lee, Vijay K. Pruthi y James Watson estudiaron la prevalencia de agrandamiento gingival inducido por Nifedipina.

En éste estudio investigaron la prevalencia de agrandamiento gingival en individuos que estaban bajo tratamiento con bloqueadores de canales de calcio, la relación entre el agrandamiento gingival y otra cinco variables que eran: duración de la ingesta del fármaco, edad, dosis, índice de higiene bucal y número de dientes.

Resultados de análisis estadísticos mostraban una abrumadora evidencia de que el porcentaje de individuos que ingieren Nifedipina con agrandamiento gingival era mayor que en los pacientes del grupo control.

La prueba X2 demostraba una fuerte invariable entre el agrandamiento gingival, valores de 2 a 3.

El agrandamiento gingival resultante de la administración de bloqueadores de canales de calcio y la relación entre la edad, dosis, duración de ingesta del fármaco, higiene oral y número de dientes no habían sido tratados adecuadamente.

En 1987 Slavi y Taylor mostraron a 55 individuos bajo terapia de Nifedipina, 28 de ellos presentaron agrandamiento gingival. Entonces Fattore et al. reportaron que 19 de 23 individuos que a la examinación bucal mostraban agrandamiento gingival. De los 34 individuos tomando Nifedipina, Barak et al. demostraron signo críticos de agrandamiento gingival. Barclay et al. establecieron que 4 de los 19 individuos examinados presentaban agrandamiento gingival.

Los 252 individuos estudiados estaban medicados con bloqueadores de canales de calcio (Nifedipina, Diltiazem y Verapamil). El grupo de Nifedipina estaba constituido por 181 individuos que el tratamiento lo llevan desde hace 4 meses. El grupo control consistía en 71 individuos. Un adicional de 54 individuos que no estaban incluidos en este estudio, cualquiera porque ellos estaban medicados con otros medicamento aparte de la Nifedipina que se sabía era la causante de agrandamiento gingival.

Después de una examinación bucal de cada individuo fueron recabados los datos de números de dientes naturales, los cuales fueron evaluados por el índice de agrandamiento gingival, y dos observadores (ENB Y VKP) . Las evaluaciones repetidas del proceso durante algunos tiempos del estudio las agruparon en sus resultados de conformidad .

Resultados

Para cada estudio variable por grupos tratado fue que la evidencia más elevada ($x = 34.3; p < 0.05$) para el porcentaje de Nifedipina con agrandamiento gingival (43.6 a 78 a 181) fue grande que los individuos control, (4.2 por ciento y únicamente de 3 a 7). Todos los individuos del grupo 3 con agrandamiento gingival tuvieron marcas de 1; Para el grupo de Nifedipina 58 tuvieron marcadas 1, 19 marcas de 2 y 2 marcas de 3.

En resultados del grupo 21 únicamente 5 pasaron a biopsia. Aunque los 5 individuos no fueron considerados como ejemplos representativos en el estudio poblacional, e igualar el grupo de Nifedipina, es este un grupo interesante pues en las mientras para microscopía observaron paramentos patológicos de ambos con epitelio escamoso y tejido fundamental conectivo. El epitelio mostraba paraqueratosis y acantosis irregular, en donde las fibras del tejido conectivo encontró un menor número de calcificación dispersa. Los descubrimientos fueron muy similares previamente en casos reportados con Nifedipina y fenitoina las cuales indican a el agrandamiento gingival. (19)

En 1995 Harel-Raviv N., et al. estudiaron el agrandamiento gingival inducido por Nifedipina en el cual manejaron un caso clínico y una revisión comprensible de la literatura y el análisis de una historia clínica, mecanismos, patogénesis, histológica y manejo de el reporte de agrandamiento gingival inducido por Nifedipina. Y una correlación acerca del sexo, edad, dosis del fármaco, duración del tratamiento y modo del mismo.

El rango tan amplio de prevalencia podía ser debido a las variaciones en las poblaciones de pacientes y sus hábitos higiénicos bucales. La severidad del crecimiento gingival se asocia con los factores de riesgos específicos como mala higiene bucal, inflamación gingival preexistente y una combinación con tratamiento farmacológico.

Observaron que existía una vascularización incrementada y mayor vasodilatación crónica inflamatoria de las células

plasmáticas y de los linfocitos se encuentra en la región perivascular. El agrandamiento inducido por Nifedipina puede distinguirse por la distribución de las fibronectinas y las bandas de colágeno tipo I y VII. (20)

J. Marck Thomason, Robin A. Seymour, et al. en 1995 trabajaron con el agrandamiento gingival en transplatación cardíaca iatrogénica, donde establecía que la Ciclosporina y la Nifedipina se asociaba con el padecimiento y que ambos drogas eran muy usadas en el manejo de pacientes con trasplante de corazón. Donde evaluaron 94 dentaduras de pacientes con trasplantes, 63 de estos pacientes también estaban medicados con Nifedipina. El agrandamiento gingival era muy marcado, se requirió canalizar pacientes con tratamiento combinado con Ciclosporina y Nifedipina (62 por ciento. Era importante determinar en el paciente, edad, sexo, duración del tratamiento, índice de sangrado gingival y terapia de Nifedipina, era importante determinar para ambos casos donde se recomendaba la cirugía gingival. La acumulación significativa de Nifedipina en el fluido crevicular gingival.

Material y métodos

De 94 dentaduras de pacientes con trasplante cardíaco, los cuales recibieron una aprobación de las autoridades previas, y con el consentimiento previo de los todos lo pacientes para el presente estudio. Para los pacientes con más de 3 meses de trasplante cardíaco, medicados con Nifedipina y Ciclosporina y otros agentes inmunosupresores. Solo pacientes con 6 ó 8 dientes anteriores más en las arcadas superiores e inferiores.

Resultados

Los datos de 94 pacientes con trasplante cardíaco fueron divididos en los tratados con Nifedipina (63) y los tratados con Ciclosporina (31) y pacientes con tratamiento combinado

presentaban el más alto porcentaje de sitios con cavidades profundas de más de 3 milímetros ($P=0.001$) y los sobrecrecimiento del agrandamiento gingival eran significativamente más alto ($p < 0.0001$). Sin embargo, no había relación entre la Nifedipina y el fluido crevicular. Mientras la correlación entre la severidad del agrandamiento gingival y la concentración en plasma de Nifedipina, no era significativo en niveles del 5 por ciento y no se encontraba relación entre la concentración de Nifedipina en el fluido crevicular y el agrandamiento gingival.(21)

Ishida H Kondoh T., Et al. realizaron estudios con factores que influenciaban el sobrecrecimiento gingival en ratas, en donde se habían reportado que la Nifedipina estimulaba el metabolismo de la testosterona, incrementando el nivel de la hormona masculina, la cual activaba el crecimiento de los fibroblastos, que sugería que había una reacción adversa se más intensa en pacientes de sexo masculino y se sabía que ocurría más frecuentemente en individuos jóvenes que en adultos y viejos, sin embargo, ningún reporte había mencionado dependencia del sexo o la edad para condicionar tal efecto.

En los resultados del estudio establecieron que la evaluación de los efectos de las dosis-respuesta en los niveles séricos y el grado de sobrecrecimiento gingival, sucedían relacionados directamente con la concentración del medicamento en la dieta, así como en el suero y observaron que ocurría más frecuentemente en machos jóvenes.(22)

Seymour R, Thomanso M, Ellis J.J. siguieron realizando estudios sobre la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por medicamentos, donde clínicamente e histológicamente el agrandamiento gingival inducido por distintos medicamentos era indistinguible.

El agrandamiento gingival inducido por medicamentos parecía ser de mayor prevalencia en niños y adolescentes y tiene predilección por el tejido gingival anterior.

La relación entre el agrandamiento gingival y las variables farmacocinéticas permanecen desconocidas. Algunas concentraciones de medicamentos dentro del tejido gingival requerían de iniciar potenciales cambios gingivales. Debido a que otros factores podían influir la reacción local, puede explicarse la razón de que las variables farmacocinéticas eran difíciles de identificar como determinantes importantes de el efecto indeseable.

Resultados

Muchos estudios muestran una asociación entre las condiciones de higiene de la cavidad bucal y la prevalencia de severidad del agrandamiento gingival inducido por distintos fármacos. Esto último les sugería que la inflamación gingival inducida por placa era de mucha importancia en la patogenia y desarrollo de esta alteración gingival. Debiéndose preguntar si también existía inflamación gingival como una consecuencia o una causa de la existencia de placa dentobacteriana.

En conclusión un mejor entendimiento de la patogénesis de este efecto adverso era esencial si administraban una dosis adecuada de los medicamentos causantes para así obtener prevención y adecuado tratamiento.(23)

En la revista "Oral surgery oral medicine oral pathology" de abril de 1996 el Doctor Abraham Nyska, manda una carta al editor donde cuestionaba al artículo publicado en la misma revista titulado "La Nifedipina induce el agrandamiento gingival: Revisión comprensiva y analítica" en el número de junio (1995: 715-11). para aclarar unos puntos en la investigación.

El dice que tuvo las noticias de relaciones directas entre la dosis de la droga y la aparición gingival y que reconocía el modelo de estudio del animal reconocido como patológicamente similar al humano, tratado con antagonistas de canales de calcio que hoy es objeto en el estudio.

Reconoce también que el cambio gingival se presentaba después de los 2 meses con tratamiento.

Han investigado las fibras de colágeno del agrandamiento gingival por la polarización de colores con picosiruis rojo, con secciones rojas de parafinas. Propusieron que la mayor diferencia la indica la variación en la génesis en el agrandamiento gingival en perros. La diferencia en el colágeno hiperplásico entre géneros fue explicado por el factor que afecta al tejido gingival en un blanco que actúa como receptor para 5 alfa dihidrotestosterona. Estos receptores se implicaron en la estimulación de fibroblastos para proliferar y sintetizar colágeno como los autores mencionaron en su artículo. Sin embargo esto era interesante.

Es importante saber por que los autores no mencionaban la relación entre la administración de bloqueadores de canales de calcio y el incremento en el número de agrandamiento gingival particularmente en pacientes machos tratados con Nifedipina.
(24)

CAPITULO V

TRATAMIENTO

SUSTITUCIÓN DEL MEDICAMENTO

Además de ampliar la selección del primer medicamento, se debe dar más consideración a un enfoque distinto, que simplemente agregar un segundo medicamento, si el primero no es adecuado o provoca mayores efectos adversos. Antes de añadir un nuevo fármaco se debe substituir por otro, minimizando el número de fármacos y optimizando su actividad.(5)

Teniendo en cuenta el hecho de que solamente información de estudios controlados que han mostrado una disminución total en la morbilidad cardiovascular y mortalidad, ha involucrado el uso de diuréticos o beta bloqueantes, el Comité conjunto de 1993 recomendó que la terapia se inicie con uno de estos fármacos. Si son contraindicados o se demuestran ineficaces o no hay buena tolerancia, se puede seleccionar un agente de una de las 3 clases, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, alfa bloqueantes o bloqueadores de canales de calcio.(2)

En el tratamiento de angina de pecho se podría substituir el antagonista de calcio por:

- 1.- Beta bloqueantes
- 2.- Alfa bloqueantes
- 3.- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

En el tratamiento de la Hipertensión de la hipertensión arterial se podría substituir el antagonista de calcio por:

1.- Diuréticos

2.- Beta bloqueantes

3.- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

En el post infarto de miocardio el antagonista de calcio se podría substituir por:

1.- Beta bloqueantes

2.- Diuréticos

3.- Alfa bloqueantes

En la insuficiencia cardiaca congestiva el bloqueador de canal de calcio se podría substituir por:

1.- Diuréticos

2.- Alfa bloqueantes

3.- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. (5)

GINGIVECTOMIA

Técnica quirúrgica la cual se lleva a cabo de manera usual para remover la pared entera de tejido blando de la bolsa periodontal por medio de una incisión a bisel interno.

OBJETIVOS

- Eliminación de bolsas supraóseas

- Recontornear la encía fibrótica, agrandamiento por medicamentos

- Erupción pasiva, alterada o tardía
- Incremento de la longitud de la corona clínica

CONTRAINDICACIONES

- Areas en donde existe poca encía insertada
- Donde exista un engrosamiento del hueso alveolar marginal

VENTAJAS

- Buen acceso visual
- Eliminación completa de la bolsa

DESVENTAJAS

- Peligro de exponer hueso, con la subsecuente resorción del soporte de la cresta alveolar
- Pérdida de encía insertada
- Exposición de áreas cervicales de los dientes
- Sensibilidad radicular
- Aumento de la caries radicular
- Alargamiento poco estético de los dientes

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Se infiltra anestésico local en el área mucogingival. Se realiza la marcación de bolsas (la punta del marcador de bolsas

debe estar paralelo al eje longitudinal del diente), las marcas se realizan en la encía insertada en las zonas: mesial, marginal, central y distal de la bolsa periodontal.

Se realiza el corte inicial, se toma el bisturí con un ángulo aproximadamente de 45 grados, se realiza el corte en una línea continua guiada por las marcas, el corte se realiza apical a las marcas.

El corte debe ser firme y se debe extender por debajo del diente realizando el corte interdental. El bisturí se inserta en la incisión primaria y se extiende interdentalmente tan lejos como sea posible, si los cortes se han completado, el tejido se levantará fácilmente. Si existe cálculo se raspa y alisa las superficies radiculares. El borde de la incisión se adelgaza con tijeras para encía o el borde del bisturí para lograr un contorno liso. Se coloca un apósito quirúrgico.

GINGIVOPLASTIA

Es una técnica quirúrgica variante de la gingivectomía en la cual la mucosa adherida alrededor del diente se remodela para proporcionar contornos más estéticos y funcionales.

Se realiza con el único propósito de recontornear la encía en ausencia de bolsas periodontales.

FASE DE MANTENIMIENTO

La fase de mantenimiento consiste como su nombre lo indica, el mantener un estado de salud gingival después de haber realizado la excisión quirúrgica del agrandamiento gingival.

Se reforzará Fase I que consiste en : técnica de cepillado, raspado y alisado radicular (después de 3 meses), colutorios de clorhexidina (después de la cirugía).

Así como la profilaxis, odontoxesis y revisión cada tres meses para evitar la recidiva del agrandamiento gingival.

CONCLUSIONES

De acuerdo a la información bibliográfica y hemerográfica obtenida se puede afirmar que los bloqueadores de canales de calcio (Nifedipina, Verapamil y Diltiazem) inducen al agrandamiento gingival.

Varios estudios han demostrado que la duración de ingesta de estos fármacos, dosis, edad, sexo, raza, higiene bucal y placa dentobacteriana no son desencadenantes del agrandamiento gingival, pero si influyen en la severidad del mismo.

Los estudios mencionan que llevando un buen control personal de placa dentobacteriana se puede evitar el agrandamiento gingival aún cuando los fármacos se esten tomando.

Los pacientes atendido en el consultorio dental se les debera hacer una buena historia clínica médica para detectar enfermedades sistémicas, y si se presentara un paciente con alguna cardiopatía preguntar que tipo fármaco bloqueador de canal de calcio esta tomando, se debera hacer hincapie en el control personal de placa dentobacteriana. para evitar o eliminar el agrandamiento gingival.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- HARRISON, PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA, EDITORIAL INTERAMERICANA. Mc GRAW-HILL, 12ava. EDICION, 1991, MEXICO, D.F.
- 2.- SHLANT, ROBERT C., MANUAL DEL CORAZON, EDITORIAL INTERAMERICANA. Mc. GRAW-HILL, SEPTIMA EDICION, 1991, MEXICO, D.F.
- 3.- BERKON ROBERT. EL MANUAL MERK, EDITORIAL OCEANO/CENTRUM, NOVENA EDICION, 1994, ESPAÑA.
- 4.- MATTHEWS JAMES S, MANUAL CLINICO DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, EDITORIAL MECIDINA S.A., 1988, MEXICO, D.F.
- 5.- KAPLAN NORMAN M. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION EDITORIAL ESSENTIAL MEDICAL INFORMATION SYSTEMS, ENC, DURANT, OK. SEXTA EDICION.1995 DALLAS, TEXAS.
- 6.- ROSENSTEIN EMILIO. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS, EDICIONES PLM, CUARENTAVA EDICION, 1994. MEXICO
- 7.- CHAVEZ IGNACIO, HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL , FISIOPATOLOGICA, CLINICA Y TRATAMIENTO, EDICIONES CROISSER, 1984, TOMO I, MEXICO, D.F.
- 8.- ALBERTS BRUCE, MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL, EDITORIAL GARLAND PUBLISHING, INC. NEW YORK-LONDON, TERCERA EDICION, 1994. E.E. U.U
- 9.- BLOOM M., HISTOLOGICA, EDITORIAL INTERAMERICANA, 1992, MEXICO, D.F.
- 10.-ROBIN SEYMOUR AND PETER A. HEASMON, DRUGS, DIESEASES AND THE PERIODONTIUM; 1992, ED. OXFORD MEDICAL PUBLICATIONS.
- 11.-NYSKA ABRAHAN, WANER TREVOR, PIRAK MICHAEL, GALINDO ALVARADO AND ZLOTOGURSKI, GINGIVAL HYPERPLASIA IN RATS

INDUCE BY OXODIPINA CALCIUM CHANNEL BLOCKER; J. PERIONT, RES. 1989;25:65-68

12.-HANCOCK RH AND SWAN RH; NIFEDIPINE-INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH; J. CLIN. PERIODONT . 1992;19:12-14

13.-NISHIKAWA SEIJI, NAGATA TOSHIHIKO, MORISAK, ICHIJIRO. OKA TAKAM, AND ISHIDA HIROSHI; J. PERIODONT, 1996; 67:463.461.

14.-ELLIS J.S.; SEYMOUR R.A., MONKMAN S., JALE J.R.; DISPOSITION OF NIFEDIPINE EN PLASMA AND GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN RELATION TO DRUG-INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH;J. PERIODONT RES, 1993;28:373-378.

15.- SEYMOUR R.A. THOMANSON J.M., ELLIS J.S.; THE PATHOGENESIS OF DRUG-INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH; J. CLIN PERIODONTOL; 1996;23:165-175

16.-HAREL-DAVID MILI, DMD, ECKLER M. DDS, LALANI K, DDS, RAVIV E. DEMC AND GORNITSKY M.;ORAL SURG ORAL MED. ORAL. PATHOL ORAL RADIOL ENDOD; 1995;79:715-722.

17.- TIPTON, D.A., FRY, DABBOWS MICH, ALTERAD COLLAGEN METABOLISM OF NIFEDIPINE-INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH. J. PERIODONTO RES; 1995 401-109.

18.-ELLIS, J.S. SEYMOUR RA. THOMASON J.M., BUTLER T J., IALE J.R. ;PERIODONTAL VARIABLE AFFECTIN NIFEDIPINE SEQUESTRATION IN GINGIVAL CREVICULAR FLUID. J. PERIODONT RES; 1995 30: 272-276.

19.-EDMUNDO B-VERY, ROBERT G. EDSON KELVIN K. LEE, VIJAY K. PROUTHI AND JAMES WATSON; PREVALENCE OF NIFEDIPINE-INDUCED GINGIVAL HYPERPLASIA; J. PERIODONTOL; 1995; 66:572-578.

20.-HIROSHI ISHIDA, TAMOTSU KONDOH, MASSATOSHI KA. TAGTA, SEIJI NISHIKAWA, TARASHI NAKAGAWA ; FACTORS INFLUENCING NIFEDIPINE-INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH IN RATS; J. PERIODONTO;1995;66:345-350.

21.- J. MARK THOMANSON E. ROBIN A. SEYMOUR, JAINCE S. ELLIS, PETER J. KELLY, GARTH PARRY, JOHN DARK, AND JEFFERY R. IDLE;IATROGENIC GINGIVAL OVERGROWTH IN CARDIAC TRANSPLANTATION; J. PERIODONTOL; 1995; 56:742-746.

22.- MILI HAREL-PAVIV, ME, ECKLER, K, LALANI, E, RAVSV ANDI GURNITSKY; NIFEDIPINE-INDUCED GINGIVAL HYPERPLASIA ; ORAL SURG. ORAL MED. ORAL PATHOL. ORAL RADIOL ENDUD.; 1995 79:715-722.

23.-SEYMOUR R. THOMANSONM. ELLIS J; J. CLIN PERIODONTOL; 1996, 23:165-175.

24.-NISKA ABRAHAM. DAYAN DAN, LETTERS TO THE EDITOR (CALCIUM CHANNEL BLOCKERS-INDUCED GINGIVAL HYPERPLASIA); ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY , APRIL, 1996.

25.-CARRANZA FERMIN D., PERIODONTOLOGIA CLINICA DE GLICKMAN, EDICION INTERAMERICANA Mc.GRAW-HILL, SEPTIMA EDICION; 1993, MEXICO.