

Agrandamientos gingivales inducidos por drogas

Doctor Jorge E. Soto* Od.
Doctor Mario Naicipa** Od.

Palabras claves:

Agrandamientos, ciclosporina, colagenasa, droga, efectos colaterales, factor B de crecimiento, factor crecimiento epidérmico, farmacocinética, farmacodinamia, fenitoína, fibroblastos, folato, glucosaminoglucanos, histología, nifedipina, patogénesis, placa bacteriana, potasio sodio, toxicidad, usos, valproato de sodio, fenotipos, anticonvulsivantes, higife. Hiperplasia gingival

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es mostrar al lector los diferentes medicamentos y agentes terapéuticos que pueden ocasionar como efecto colateral, cambios en los tejidos periodontales, sobre todo en la encía. Estos agentes pueden clasificarse en medicamentos sistémicos, compuestos que se aplican en forma tópica y metales pesados. Entre los medicamentos sistémicos más comunes tenemos fenitoína, nifedipinas, ciclosporinas, valproato de sodio. Los cambios que producen estas drogas se relacionan especialmente con la encía en forma de agrandamiento gingival. Revisar algunos aspectos de estas drogas como generalidades farmacológicas, acción sobre el periodonto, diversas hipótesis sobre la patogénesis de estas drogas, entre ellas la presencia de fibroblastos sensibles a la fenitoína, aspectos clínico-histológicos y tratamiento.

*Profesor periodoncista asistente, Escuela de Odontología, Facultad de Salud - Universidad del Valle.
Cali, Colombia

**Odontólogo general, práctica privada.

Algunos medicamentos y agentes terapéuticos pueden ocasionar cambios patológicos en los tejidos periodontales sobre todo en la encía.¹⁻²⁻³

Estos agentes se clasifican como:

1) Medicamentos sistémicos con efectos colaterales periodontales.

2) Compuestos que se aplican de manera tópica con efectos locales adversos directos en tejidos periodontales.

3) Metales pesados.⁴⁻⁵⁻⁶

Entre los medicamentos sistémicos más comunes que producen efectos colaterales tenemos:

A) Fenitoína (Hidantoína) → Ataques Epilépticos⁷

B) Dihidropiridina (Nifedipina) → Antihipertensivo⁷⁷

C) Ciclosporina (Inmunosupresor) (-X)

D) Valproato de sodio⁸

Anticonvulsivantes:

Se ha definido la convulsión como un episodio súbito, transitorio, agudo o

crónico, con o sin alteración de la conciencia. Y en una manifestación motora, sensitiva, autonómica; originada por una actividad eléctrica paroxística anormal de un grupo o foco de neuronas.

Su etiología es diversa y puede comprender alteraciones genéticas, infecciones del sistema nervioso central, fiebre, trauma, alteraciones metabólicas, hidroeléctricas, neoplásticas y vasculares.⁹

Se han empleado diversos tipos de drogas para el tratamiento de convulsiones. Sin embargo, por más de 50 años el fármaco ha sido la Fenitoína para toda clase de epilepsia excepto en convulsiones de pequeño mal.¹⁰

Veamos brevemente algunas de las propiedades del fármaco arriba citado.

a. **Características:** No es sedante. Eficaz en epilepsia psicomotora.

b. **Efecto farmacológico:** No causa depresión. En dosis tóxicas produce excitación y rigidez de descerebración. También limita la actividad convulsiva máxima y disminuye la propagación de procesos convulsivos del foco activo. Aumenta el umbral de excitación selectivamente. Al igual, activa vías inhibitorias en cerebelo.

c. **Mecanismo acción:** Tiene efecto sobre el movimiento de iones a través de membranas celulares.

Según Toman y colaboradores, aumenta el transporte de sodio-potasio.¹¹

De acuerdo con Toman y colaboradores, y Dreifuss, disminuye la permeabilidad de membranas neuronales al sodio.¹²⁻¹³ También disminuye la permeabilidad al calcio.

d. **Farmacocinética:** Su absorción es lenta. La concentración plasmática máxima se logra entre 3-12 horas. Entre 70-95% se conjuga con albúmina. En cuanto a su excreción, se excreta por orina el 5% inicialmente en bilis y luego en orina, como glucuronido.

e. **Toxicidad:** Depende de la vía de administración, duración de exposición y dosis. En dosis crónicas produce: cambios de conducta, aumenta convulsiones, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia, anemia megaloblástica, diplopia y visión borrosa.

Dreifuss y Langer¹⁴ comentan consideraciones hepáticas por drogas antiépilépticas. Entre éstas citan la Fenitoína.

Aunque la incidencia precisa de daño hepático es desconocida, la injuria hepática es un suceso poco frecuente. Sin embargo, la hepatotoxicidad inducida por Fenitoína, en un 10-38% de los casos progresa fatalmente.

La revisión más extensa de injuria hepática por Fenitoína ha sido hecha por Parker, Shearer¹⁵ y Mullick-Ishak.¹⁶ Estas revisiones muestran perfiles epidemiológicos, clínicos y encuentros patológicos.

- Pacientes de riesgo: adultos.
- Raza: negros.
- Establecimiento: 1-6 meses.
- Manifestaciones clínicas: fiebre, salpullido, linfadenopatía, hepatomegalia, eosinofilia.

- Encuentros histológicos: degeneración hepatocelular, necrosis, granulomas, colestasis.

- Consecuencias: 10-38% mortalidad.

Aspectos gingivales: Etiología

El agrandamiento gingival ha sido uno de los efectos secundarios más llamativos.

Kimball fue el primero en reportar que defenilhidantoína induce al agrandamiento gingival. Lindhe comentó¹⁷ que se ha denominado hiperplasia gingival difenilhidantoinica, hiperplasia dilatónica, etc., al aumento de volumen gingival. El agrandamiento gingival en el tratamiento con Fenitoína no es debido a una hipertrofia ni a una hiperplasia de fibroblastos y/o fibras colágenas. La cantidad de estos elementos por unidad de tejido es normal, pero el crecimiento es descontrolado, de ahí que también se hable de sobrecrecimiento gingival. En cuanto a los factores o condiciones que predisponen el sobrecrecimiento gingival en pacientes tratados con Fenitoína, se reporta lo siguiente:

Hasell¹⁸⁻¹⁹ dice que diferencias individuales (determinadas genéticamente) en el metabolismo de la droga y/o en la respuesta a ésta, determinan el sobrecrecimiento gingival. El agrandamiento gingival en individuos susceptibles es, además, afectado por factores locales, tales como una eficaz higiene oral.^{20, 21, 22} Parece que el agrandamiento gingival se produce por una interacción entre la droga y/o sus metabolitos y factores locales como una persistente irritación por placa y no de forma separada.^{23, 24, 25}

Smith e Hinrichs,²⁶ comentan que la Fenitoína o sus metabolitos pueden modificar la respuesta inflamatoria normal de la encía a la inflamación. Esta droga puede interactuar con leucocitos polimorfonucleares en los sitios de

inflamación y modificar la actividad de estas células.

Asimismo, sustancias liberadas durante la inflamación, tales como mieloperoxidasa de leucocitos polimorfonucleares, pueden modificar la estructura de la Fenitoína para dar productos que afectan el metabolismo tisular. También sugieren que fibroblastos de tejidos inflamados pueden ser más susceptibles a los efectos de la Fenitoína y/o sus metabolitos.

En relación con la acción de la Fenitoína sobre fibroblasto, se reporta lo siguiente, entre otros:

Modéer y Méndez²⁷ estudian el efecto de la Fenitoína sobre el receptor para **factor de crecimiento epidérmico en fibroblastos**. El factor de crecimiento epidérmico es un polipéptido que promueve la síntesis de glucosaminoglicanos,²⁸ estimula el influjo de calcio en fibroblasto,²⁹ estimula síntesis de DNA, estimula el depósito de matriz extracelular,³⁰ toma parte en los procesos de reparación y regeneración tisular.

Ellos encuentran que en los pacientes tratados con Fenitoína y que desarrollaron sobrecrecimiento gingival, sus fibroblastos manifiestan una respuesta aumentada para el receptor de factor de crecimiento epidérmico, desarrollando una mayor adhesión de ésta.

La proliferación de fibroblastos y acumulación de colágeno son hallazgos predominantes en sobrecrecimiento gingival inducido por Fenitoína. Estos fibroblastos contienen una elevada actividad sintética de colágeno.³¹ En fibroblastos normales la producción de colágeno permanece constante y es mantenida por la coordinación de transcripción y mecanismos post-transcripcionales, incluyendo la degradación intracelular.³²

Goultchin y Shoshan³³ han observado que la Fenitoína inhibe la degradación de

colágeno en tejidos gingivales y existen diferentes poblaciones de fibroblastos que a su vez difieren en la producción de colágeno y la cantidad de colagenasa total.

Con relación a la variabilidad de fibroblastos, Hasel¹⁶ comenta: que existen en los tejidos gingivales diferentes subpoblaciones de fibroblastos, algunos de los cuales son capaces de sintetizar altas cantidades de proteínas y colágeno (fibroblastos de alta actividad); otros fibroblastos tienen baja síntesis proteica (fibroblastos de baja actividad). La proporción de estos fibroblastos parece que está determinada genéticamente. Hassell sugiere que los fibroblastos de alta actividad en presencia de ciertos factores predisponentes (inflamación) se sensibilizan a la Fenitoína y subsecuentemente se incrementa la producción de colágeno. La Fenitoína, o sus metabolitos, no afecta el otro grupo de fibroblastos.

Alternativamente, la Fenitoína o sus metabolitos puede ser citotóxica para los fibroblastos de baja actividad, facilitando el incremento en la población de alta actividad.

Para que la droga o sus metabolitos actúen sobre las diferentes subpoblaciones de fibroblastos, la sustancia tiene que estar presente en altas concentraciones en los tejidos gingivales. Se ha demostrado que ciertos fibroblastos gingivales tienen la habilidad para metabolizar la Fenitoína. Esta actividad metabólica puede determinar la susceptibilidad de un paciente a desarrollar sobrecrecimiento.³⁴

Narayanaan, et al,³⁵ indican que las diferencias en producción de colágeno entre fibroblastos se debe a niveles de RNA y, además, la Fenitoína eleva el nivel de RNA m.

También mencionan que el RNA m. puede aumentar por:

- Alta transcripción.
- Falla en post-transcripción.
- Falla en mediadores polipeptídicos (Interferón, etc).

Narayanaan terminó diciendo que el aumento de colágeno no se debe a un decremento en la depredación de éste. Existe similitud en la acción de la Fenitoína, Ciclosporina y bloqueadores de canales de calcio. Todas estas drogas pueden influir en el flujo Ca/Na. La Fenitoína y los bloqueadores de calcio reducen la toxicidad del diisopropil fluorofosfato (DEP) en un grado significativo. Esta acción parece ser debida a la inhibición del flujo de calcio a través de la membrana. Otros anticonvulsivantes como la carbamazepina, fenobarbital y ácido difenilbarbitúrico, en dosis terapéuticas no influyen en la toxicidad del DFP.³⁶

La Fenitoína reduce el flujo de iones de Na durante la despolarización o el potencial de acción. El efecto de estas drogas (Fenitoína, Ciclosporina, bloqueadores de calcio) sobre la dinámica del calcio, puede ser influenciada por el flujo de sodio.³⁷

Ariel y colaboradores,³⁸ demostraron en un estudio hecho sobre células de intestino de pollo, que la Fenitoína a concentraciones fisiológicas (10-20 Mg/ml) inhibe la absorción de folato. Muchos estudios sugieren que el ácido fólico es primero tomado por un acople con el sodio, también por un mecanismo de transporte activo Na-dependiente. En segunda instancia es tomado por difusión pasiva independiente de sodio.³⁹

Un incremento en la cantidad de aminoglicanos sulfatados (sustancia intersticial) y esto como un posible defecto en la degradación del colágeno, han sido sugeridos como el mecanismo de agrandamiento gingival inducido por drogas. Hasell reportó un decremento en

la actividad de la colagenasa.

En conclusión, puede existir una relación entre el flujo dinámico Na/Ca, folato tomado, activación de la colagenasa e inflamación bacteriana. Por influencia del flujo Ca/Na, la droga limita la absorción de ácido fólico por parte del fibroblasto.

El decremento de ácido fólico limita la producción de enzima activadora de colagenasa. A su vez el decremento en la cantidad de colagenasa activada es saturada con una inflamación excesiva debida a placa bacteriana.³⁷ Por lo tanto, el catabolismo de la sustancia intersticial es inhibido resultando un agrandamiento gingival inducido por droga.

Existe un efecto indeseable sobre el sistema inmune, el cual está relacionado con el sobrecrecimiento gingival. Sorrell,³⁹ Seager⁴² y Fontana⁴³ reportan que la Fenitoína a largo término causa inmunosupresión. Estas anomalías incluyen: deficiencia de IGA circulante; inhabilidad para desarrollar diferentes tipos de anticuerpos; depresión de la capacidad de manifestar reacciones de hipersensibilidad retardada; depresión de la transformación linfocítica.

Se han hecho intentos para establecer la conexión o relación entre las propiedades inmunosupresoras de la Fenitoína con el sobrecrecimiento gingival. En el tejido gingival, la IgA es una de las "primeras líneas de defensa" contra la placa bacteriana. Una reducción a la IgA haría más susceptibles los tejidos a inflamación. Aarli sugiere que ésta es la manera en que el cuerpo se enfrenta con esta inflamación en vía de reparar procesos, lo cual puede causar agrandamiento gingival. Una clara correlación entre sobrecrecimiento inducido por Fenitoína y niveles de IgA en fluido crevicular, soportarían esta hipótesis. Las propiedades inmunosupresoras de la Fenitoína pueden explicar en parte la pérdida ósea alveolar.⁴⁴

La supresión de la respuesta humoral y celular resulta en una reducción de producción de linfocitos, formación de complejo antígeno-anticuerpo y activación del complemento. Todos estos factores actúan directamente sobre la activación de osteoclastos.

Aspectos clínicos

De acuerdo con Pihlstrom,⁴⁰ el agrandamiento gingival se desarrolla dentro de los seis primeros meses de terapia con Fenitoína.

El agrandamiento gingival comienza con un sobrecrecimiento de las papilas interdentes, seguido por su extensión a otras regiones de la encía.

Aunque el aumento de volumen afecta por igual las encías vestibulares y las linguales, las alteraciones son más acentuadas en vestibular. También es inexplicable la predilección por la encía anterior. Es característico que no se produzca sobrecrecimiento en el reborde alveolar edéntulo.¹⁷⁻⁴⁵

Sin embargo, Bredfeldt reporta 2 casos de hiperplasia en pacientes edéntulos.⁴⁶ En algunos casos se puede presentar únicamente sobrecrecimiento fibroso, el cual conduce a la formación de pseudobolsas, lo cual desarrollará probablemente inflamación.¹⁷

A esta altura es necesario recordar que algunos autores comentan que el agrandamiento gingival por Fenitoína no se desarrolla sin la presencia de alteraciones o factores locales como la irritación por placa.^{23, 24, 25} Al revisar sobre el grado de agrandamiento gingival y los niveles plasmáticos de Fenitoína, encontramos que no existe una correlación entre ellos.^{20, 47, 48, 49, 50}

Aspectos histológicos

La lesión presenta acantosis y brotes de epitelio, de tal forma que se observan epitelios largos extendidos dentro del tejido

conectivo. Este presenta haces colágenos densos con aumento de fibroblastos y nuevos vasos sanguíneos. Las fibras oxalánicas son frecuentes por debajo del epitelio y en zonas inflamadas.⁵¹ En la lesión se puede observar un tejido con alteración en la composición con incremento de glucosaminoglicanos, comparado con la encía normal.^{52, 53, 54}

Estadística

Aproximadamente 41-50% de los pacientes medicados con Fenitoína son afectados.⁵⁵ Otros reportes comentan que varía entre 3-62%. Los niños y los adultos jóvenes presentan una mayor incidencia de sobrecrecimiento que adultos.⁵⁶⁻⁵⁷ Este sobrecrecimiento parece no estar relacionado con sexo o raza.¹⁸⁻¹⁹

Tratamiento

Su tratamiento puede tener varios niveles de atención, que varían desde medidas profilácticas hasta procedimientos quirúrgicos.

Dallofy y Modéer⁵⁰ instauran un programa profiláctico por dos años, el cual comienza antes de medicarse la Fenitoína. Ellos observan que no se previene la aparición, es decir, hay aumento o agrandamiento gingival. Sin embargo, este agrandamiento no forma pseudobolsas sino aumento del espesor.

Hemos citado estudios a los que ante la ausencia de irritantes locales (placa, cálculo, etc.), no se desarrolla la lesión.^{23, 24, 25} Al eliminarla quirúrgicamente, vuelve a aparecer. Desaparece espontáneamente al cabo de unos meses, una vez interrumpida la ingestión de la droga.⁵¹

Un reciente estudio⁵⁸ demostró la habilidad del folato tóxico y la inhabilidad del folato sistémico para reducir significativamente el agrandamiento gingival inducido por Fenitoína.

Un previo estudio animal demostró que una alta dosis de folato sistémico

intravenoso (0, 5 mg/Kg) protege significativamente contra el agrandamiento inducido por droga.

Bloqueadores de canales de calcio

Los agentes bloqueadores de los canales de calcio constituyen un grupo muy importante de fármacos para el tratamiento de la hipertensión.

El efecto antihipertensivo de los bloqueadores de canales de calcio fue demostrado hace más de 20 años, pero sólo fueron sometidos a una evaluación rigurosa en la última década.

El conocimiento de la hipertensión fija es el resultado de un aumento de la resistencia vascular periférica. Dado que la contracción del músculo liso vascular depende de la concentración intracelular de calcio libre, la inhibición del desplazamiento transmembrana de calcio disminuye la cantidad total de este ion que llegó a los sitios intracelulares.⁹

En realidad, todos los bloqueadores de canales de calcio disminuyen la tensión arterial por relajación del músculo liso arteriolar y disminuye la resistencia vascular periférica. Los bloqueadores de canales de calcio no causan retención hídrica. Todos los bloqueadores de canales de calcio son igualmente efectivos cuando se usan solos para el tratamiento de hipertensión leve o moderada.⁹

Son bien tolerados y sólo una pequeña fracción de pacientes suspenden el fármaco debido a una reacción adversa. Las dihidropiridonas causan la mayor incidencia de efectos secundarios vasculares. Aproximadamente un 10% de los pacientes desarrollan cefalea, rubor, mareos y edema periférico. Es probable que el edema sea el resultado de una mayor presión hidrostática en extremidades inferiores debido a la dilatación precapilar y a la constricción postcapilar refleja.⁹

Hasta el momento son aprobadas para uso clínico en EE.UU.:

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| a. DILTIAZEM (BENZOTIAZEPINA): | 30 mg. x 4 veces al día. |
| b. NICARDIPINA (DIHIDROPIRIDONA): | 20-40 mg x 3 veces día. |
| c. NIFEDIPINA (DIHIDROPIRIDONA): | 10-20 mg. x 3 veces día. |
| d. NIMODIPINA (DIHIDROPIRIDONA): | 60 mg. cada 4 horas x 21 días. |
| e. VERAPAMILO (FENILANQUILAMINA): | 80-120 mg. x 3 veces día. |

Bloqueadores de calcio asociados con agrandamiento gingival.

Nombre genérico	Autores	Número A.G.
-DILTIAZEM	BOWMAN ⁵⁰	30
	COLVARD ⁶⁰	
	FATTORE ⁶¹	
-FELODIPINA	LOMBARD ⁶²	1
-NIFEDIPINA	BARAR ⁶³	80
	FATTORE ⁶¹	
	NISHIKAWA ⁶⁴	
	LEDERMAN ⁶⁵	
-NITRENDINA	SLAVIN ⁶⁶	
	WYNN ⁶⁸	1
-VERAPAMIL	LINDERGAN ⁶⁹	3

Al revisar los aspectos periodontales en pacientes con agrandamiento gingival inducido por bloqueadores de canales de calcio encontramos:

Verapamil: Entró en el mercado en 1982. Es un lento agente bloqueador. Hasta el año 1992 se reportaron tres casos de agrandamiento gingival inducido por este fármaco. Ocupa el puesto 13 en la lista de prescripción médica en EE.UU.

Se formula por: -Acción específica.
-Bajo costo.
-Poco efecto colateral.

MilleryDamm⁶⁷ realizaron un estudio sobre 24 pacientes que recibieron Verapamil por un año. De éstos, sólo un paciente desarrolló agrandamiento gingival, limitado sólo al sector anterior inferior. Este agrandamiento se desarrolló en donde había acumulación de placa

bacteriana e inflamación gingival. Esta observación coincide con las observaciones de Wynn y Lindergan.⁶⁸⁻⁶⁹

Miller y Damm comentan que el agrandamiento puede comenzar al cabo de varias semanas o varios meses después de la iniciación del tratamiento. El reporte clínico consiste en una encía firme, bulbosa, asintomática, color rosado pálido. La encía marginal era

eritematosa y cubría un mínimo la región interdental de dientes adyacentes.

La configuración Clínico-histológica es muy similar a los agrandamientos inducidos por Fenitoína, ciclosporina y otros agentes bloqueadores de calcio. Se observó epitelio escamoso estratificado con acantosis y paraqueratosis. También se observaron prolongaciones (rete-ridges). Bajo la lámina propia se observa tejido conectivo fibroso, vasos sanguíneos pequeños; y agregados linfocitarios y células plasmáticas.

Con relación a la estadística podemos decir que el agrandamiento gingival inducido por Verapamil es poco frecuente. Se ha estimado que ocurre en menos de un 5%. En la población dental de Miller y Damm, se presentó en un 4.1%. Comparativamente, es un menor inductor de agrandamiento gingival que la Nifedipina (ambas se usan desde 1982).

Ya se ha dicho la necesidad de la presencia de factores irritantes locales para el desarrollo del agrandamiento. Sin embargo, no se ha determinado la presencia mínima (umbral) de droga, bacterias e inflamación. Nuki y Daley,^{70,71} comentan que un estricto control de placa limita la progresión de la enfermedad. La suspensión de la droga resulta en una regresión del sobrecrecimiento.

Nitrendipina: La Nitrendipina es un análogo de la Nifedipina. El agrandamiento inducido por Nitrendipina es similar al producido por la Fenitoína.

La Nitrendipina es actualmente usada de forma experimental en el tratamiento de hipertensión y deficiencia cardíaca congestiva.⁷²⁻⁷³

El mecanismo de acción se debe a una inhibición del flujo de calcio, resultando en una relajación de la musculatura de los vasos sanguíneos.

Brown y otros,³⁷ reportan el primer caso de agrandamiento gingival inducido por Nitrendipina. Es un hombre de 69 años medicado con Tólinase (R), quien desarrolló agrandamiento en la encía labial de incisivos centrales inferiores y encía palatina, bucal y distal de un premolar superior izquierdo. El paciente fue sometido a cirugía periodontal y examen histológico. Posteriormente se instruyó sobre higiene oral y se prescribió Gluconato de Clorhexidina (Peridex) 0.12%. El paciente retornó a la normalidad.

El examen histológico de la encía revela tejido conectivo con fibras colágenas hiperplásicas; y el epitelio escamoso estratificado con superficie paraqueratinizada y ortoqueratinizada. El epitelio varió en espesor, formando elongaciones (rete-ridges). La lámina propia estaba soportada por vasos sanguíneos numerosos y un infiltrado inflamatorio moderado con células inflamatorias crónicas. La similitud de este caso con otros reportes de agrandamientos gingivales inducidos por droga como Fenitoína, Ciclosporina, Nifedipina y Diltiazem, es indudable.

Heijl y Sundin⁷⁴ estudiaron el agrandamiento gingival inducido por Nitrendipina en perros beagle. Ellos concluyeron que la Nitrendipina causa un marcado agrandamiento similar a las otras drogas. Es razonable asumir que este efecto colateral, inducido por drogas, es el resultado de un mismo mecanismo singular. Con base en lo anterior, se remite al lector a los aspectos etiológicos citados en el agrandamiento gingival inducido por Fenitoína.

Oxidipina: Nuevo agente bloqueador de calcio. Reportado como inductor de hiperplasia gingival en ratas.

Nyska, Waner y otros⁷⁵ reportan que a diferencia o en contraste con la difenilhidantoína, la Oxidipina induce

agrandamiento gingival sin una presencia previa de irritación. La histología consiste en una proliferación puramente fibroblástica sin infiltrado de células inflamatorias.

Diltiazem: Bowman y colaboradores⁷⁶ reportan el primer caso de agrandamiento gingival inducido por Diltiazem. El reporte es de un hombre de 72 años de edad, con agrandamiento gingival entre canino y primer premolar superior izquierdo. El examen histológico presentó hiperplasia epitelial con acantosis y paraqueratosis. Este epitelio presentaba elongaciones tubulares (rete-pegs). El conectivo presentaba fibras colágenas densas con un incremento moderado de fibroblastos. También se presentó reacción inflamatoria con linfocitos y células plasmáticas colocadas perivascularmente.

Clínica e histológicamente, existe un gran parecido entre el agrandamiento inducido por Fenitoína y bloqueadores de calcio (La teoría sobre la similitud de la patogénesis fue explicada en el reporte de agrandamiento por Fenitoína).

Fattore⁵¹ estudió 89 veteranos que tomaban Diltiazem y encontró hiperplasia gingival en el 74%.

Nifedipina: Es el agente bloqueador de calcio más reconocido como inductor de agrandamiento gingival. Hasta el año de 1992 se reportaron 80 casos en EE.UU. La incidencia con que la Nifedipina induce al sobrecrecimiento gingival varía de 0.5-83%⁶⁷

Barak⁶¹ evaluó 37 pacientes que tomaban Nifedipina y mostró que la hiperplasia gingival ocurrió en el 14.7% de los pacientes.

Fattore⁶¹ estudió 89 veteranos que tomaban Nifedipina y encontró hiperplasia gingival en el 83%.

Ramón y colaboradores, reportaron cinco casos de sobrecrecimiento gingival⁷⁷ y ellos anotan que la encía labial de dientes anteriores superiores es la más afectada.

Histológicamente, el epitelio gingival es paraqueratinizado y muestra rete-pegs elongados. El conectivo subyacente comprende una mezcla difusa de colágeno denso con una cantidad variable de substancia intersticial. Hay presencia de células inflamatorias en el conectivo y existen algunas células plasmáticas y linfocitos.

Histoquímicamente, esta hiperplasia es similar a la inducida por Fenitoína. Se ha reportado que los fibroblastos de ambas condiciones contienen abundante mucopolisacárido y numerosos gránulos secretorios.⁷⁸

Ellis, et al,⁷⁹ realizaron un estudio sobre la disposición de la Nifedipina en plasma y fluido crevicular, en relación con el sobrecrecimiento gingival inducido por esta droga. Las concentraciones pico de Nifedipina en fluido crevicular estuvieron entre 15-90 veces, más que en plasma.

Estos últimos investigadores concluyen que variables periodontales, índice de placa e inflamación gingival, junto con dosis, duración de la terapia y su farmacocinética en plasma, no son determinantes en la incidencia del sobrecrecimiento.

Ciclosporina: Ciclosporina es un endecapétido hidrofóbico derivado de los productos metabólicos de dos especies fúngicas, *Trichoderma Polys Porum* y *Cylindrocarpon Lucidem*. Comercialmente la droga es producida como un metabolito de cultivos sumergidos en especies fúngicas *Tolypocladium inflatum*.

Investigaciones han demostrado que tiene un efecto inhibitorio sobre la proliferación linfocitaria.⁸ Al descubrir sus propiedades inmuno-supresoras, varios

estudios han demostrado que la droga actúa selectivamente sobre los linfocitos T, y su respuesta con poca o ninguna acción sobre los linfocitos B.^{81, 82} Su uso principal es prevenir el rechazo a los injertos en los trasplantes de órganos, también es usada en el tratamiento de una variedad de desórdenes autoinmunes.

Farmacología de la Ciclosporina:

La Ciclosporina puede ser administrada oral, intramuscular o intravenosamente. El pico en la concentración plasmática ocurre 3 a 4 horas después de administrar la dosis y la droga tiene una vida media en suero entre 17-40 horas.⁸³

La Ciclosporina es extensivamente metabolizada en hígado y el metabolismo es principalmente mediado a través del sistema enzimático citocromo P.450 mono oxigenasa.⁸⁴ En humanos los metabolitos primarios de la Ciclosporina son el 1, 17, 21. La mayoría son excretados vía biliar y en heces. Sólo el 10% son excretados por vía renal.

Para mantener la inmunosupresión, una dosis oral terapéutica requerida está entre 10-20 mg/kg peso corporal/día. Dicha dosis producirá una concentración sérica entre 100 a 400 ng/ml.

La farmacodinamia principalmente involucra la respuesta de células T y el papel de éstas en el rechazo a injertos:

a) Reconocimiento del antígeno como material extraño (injerto).

b) Procesamiento del antígeno por macrófagos con la subsiguiente producción y liberación de Interleucina I (IL-1);

c) Activación IL-1 del precursor citotóxico de Linfocitos T que requieren receptores de Interleucina 2 (IL-2).

d) Activación de Linfocitos T Ayudadores con la producción y liberación de IL-2 que está acentuada por IL-1.

e) La amplificación clonal de linfocitos T citotóxicos activados que causan lisis mediada por células y rechazo del injerto.

f) La activación de Linfocitos T supresores que pueden modular esta respuesta.

La Ciclosporina inhibe muchas de las etapas descritas anteriormente, activando tanto a nivel celular como molecular. Específicamente, la droga inhibe la síntesis de IL-2 en concentraciones de entre 10-20 ng/ml. Dicha inhibición limita la ampliación clonal de los linfocitos T citotóxicos para responder a la IL-2.

El mecanismo de esta inhibición no es claro, pero puede deberse al bloquear la inducción de receptores para IL-2 en esas células. En contraste, la Ciclosporina tiene un efecto supresor sobre los Linfocitos T.⁸⁵ Así, la Ciclosporina parece ser selectiva en su acción sobre los Linfocitos T. Las células T. Supresores parecen ser resistentes a la Ciclosporina, mientras que los linfocitos T citotóxicos y las Células T ayudadoras son sensibles a la droga. Estos efectos diferenciales sobre los subgrupos de linfocitos T pueden deberse a las propiedades de unión entre la droga y la Célula 3 y la subsiguiente internalización de las moléculas de Ciclosporina dentro de la estructura celular.

Dentro del linfocito T, la Ciclosporina se une a varias proteínas, en particular la Calmodulina, una proteína de 17 KD Calcio- Dependiente y la Ciclofilina, una proteína de 16 KD. La Calmodulina está involucrada en la activación de linfocitos T, mientras la función de la Cicofilina es desconocida, la unión de la Ciclosporina A, ambas proteínas, es calcio-dependiente.⁸⁶ Posteriormente se ha postulado que la resistencia o sensibilidad de linfocitos T a la Ciclosporina puede estar relacionada con las concentraciones intracelulares proporcionadas de estas dos proteínas.⁸² Un incremento en la Cicofilina incrementará la unión a la Ciclosporina impidiendo la interacción de la droga con

la Calmodulina. Opuestamente, bajos niveles de Ciclofilina permitirán que la Ciclosporina se una a la Calmodulina e inhiba su formación y subsiguiente activación de Linfocitos T.

Usos:

La Ciclosporina ahora es ampliamente usada para la prevención de rechazo a órganos transplantados. Siguiendo extensos estudios experimentales en animales.⁸⁷ La droga primero fue estudiada clínicamente en receptores de aloinjertos renales en eb 1978.^{88A} Hoy en día es el inmunosupresor primario en procedimientos de trasplantes y fue usado como único agente⁸⁸ en combinación con terapia esteroidea⁸⁹ para prevenir el rechazo del injerto.

La efectividad de la Ciclosporina en hígado, páncreas y médula ósea ha sido bien establecida,^{88A, 90, 91, 92} se ha usado exitosamente en trasplantes de corazón y corazón-pulmón.^{93,94} Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mortalidad a partir de la enfermedad Injerto versus Huésped en receptores de trasplante de médula ósea, aunque la incidencia de la enfermedad permanece sin alterarse.^{90,95} Sin embargo, parece que la droga es ineficaz en el manejo de la enfermedad Injerto vs. Huésped crónica.⁹⁶ La Ciclosporina ha sido investigada en una variedad de desórdenes donde el sistema inmune puede estar involucrado.

Se ha demostrado que la droga es efectiva en el tratamiento de diabetes tipo I (insulino-dependiente)⁹⁷ y se ha utilizado exitosamente en el tratamiento de la enfermedad de Bechet,^{98, 99} con una significativa mejoría en las manifestaciones oculares, úlceras aftosas orales, lesiones dérmicas y ulceración genital reportada en un estudio a largo plazo.¹⁰⁰ Se han encontrado efectos benéficos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria Intramocular,¹⁰¹ con una mejoría en el 95% de los pacientes que sufrían de uvelitis-

posterior, Coroiditis de origen no infeccioso y pênfigo cictricial ocular.¹⁰²

Se han reportado experiencias de la droga en el manejo de artritis reumatoidea y de artritis psoriciticas, con una rápida evolución de lesiones psoriciticas en piel y un efecto favorable general sobre el progreso de condiciones reumatoideas.¹⁰³

Otros investigadores han encontrado mejorías similares en la piel a lesiones articulares de psoriasis.^{104, 105} En otras condiciones dermatológicas ha sido utilizada la Ciclosporina, respondiendo favorablemente, incluyendo: Ictiosis vulgaris,¹⁰⁶ Alopecia areata,¹⁰⁷ micosis fungoides,¹⁰⁸ dermatitis atópica¹⁰⁹ y Pênfigo.¹¹⁰

La mejoría a corto plazo en casos de síndrome de Sezary se ha reportado, incluyendo control de plurito, aunque no se han observado remisiones a largo plazo.^{111, 112}

El uso de Inmunosupresores ha demostrado retardar el progreso de la esclerosis múltiple,¹¹³ aunque los resultados de la terapia con Ciclosporina han sido incompletos, no concluyentes. Una comparación de Ciclosporina y Azatioprina a largo plazo no pudo demostrar ninguna diferencia entre ambas drogas, aunque la incidencia de los efectos colaterales fue mayor con la Ciclosporina.¹¹⁴

La eficacia de la Ciclosporina ha sido demostrada en ciertos¹¹⁵ desórdenes del tejido conectivo, incluyendo polimiositis y dermatomiositis aguda.¹¹⁶ La droga ha sido utilizada en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, con reportes de mejoría en los síntomas generales de la condición¹¹⁷ y la artralgia asociada, aunque se ha encontrado serios efectos colaterales.¹¹⁸

Otros desórdenes autoinmunes que han respondido favorablemente a la Ciclo-

sporina incluyen: la enfermedad de Crohn,¹¹⁹ colitis ulcerativa,¹²⁰ cirrosis biliar primaria,¹²¹ oftalmopatía de Graves,¹²² miastemia Gravis¹²³ y Sarcoidosis Pulmonar.¹²⁴ Se ha reportado remisión de anemia aplásica severa luego de la administración de ciclosporina^{125,126} y la droga también se ha utilizado en el manejo de shistosomiosis¹²⁷ y malaria.¹²⁸

Sobrecrecimiento gingival:

La asociación entre terapia de Ciclosporina y sobrecrecimiento gingival fue observada por primera vez en el inicio de los ochenta, cuando la droga fue usada como control luego de una cirugía de trasplante.^{129, 130} Posteriores experimentos en animales confirmaron este efecto indeseado. Gatos y perros que reciben dosis de Ciclosporina de 15 a 45 mg/kg y 45 y 95 mg/kg respectivamente, desarrollaron sobrecrecimiento gingival.¹³¹ Los cambios gingivales fueron reversibles al terminar de administrar la droga.

Los primeros casos de sobrecrecimiento gingival inducido por Ciclosporina fueron reportados en la literatura dental en 1983.¹³² Posteriormente hay reportes y estudios que han investigado varios factores que pueden influenciar la incidencia y severidad de estos sobrecrecimientos. Rateitschak-Pluss, 1983;¹³² Tyldesle y Rotter, 1984;¹³³ Bennett y Christian 1985;¹³⁴ Daley Etal, 1986;¹³⁵ McGawetal, 1987,¹³⁶ Bartold, 1987,¹³⁷ Ross Etal, 1989,¹³⁸ Seymour y Smith, 1990.¹³⁹

El sobrecrecimiento gingival inducido por Ciclosporina comienza como un agrandamiento papilar que es más pronunciado sobre las zonas labiales de la encía en las zonas palatina o lingual.⁵⁶ El crecimiento papilar se incrementa y la papila adyacente parece como colapsarse. Ello da a los tejidos gingivales una apariencia lobulada. El sobrecrecimiento está restringido a la amplitud de la encía adherida, pero puede extenderse

coronalmente a interferir con la oclusión, masticación y el habla. Estos sobrecrecimientos no han sido reportados en edéntulos.¹⁴⁰

Los tejidos gingivales hiperplásicos muestran a menudo marcados cambios inflamatorios. Ellos sangran fácilmente al sondeo y generalmente son más hiperémicos que el tejido gingival aumentado por consumo de Fenitofna. Esta impresión es confirmada por los autores que han observado marcada hemorragia cuando los tejidos son removidos quirúrgicamente.

Si un paciente está en riesgo de desarrollar sobrecrecimiento gingival, ello suele ocurrir dentro de los tres meses en que se recibe la droga (Ciclosporina). Sin embargo, se han reportado casos en que el sobrecrecimiento se da al mes de iniciar la terapia.¹³³ La incidencia del sobrecrecimiento gingival varía de estudio a estudio con un rango entre 25-81%; estas diferencias pueden estar relacionadas con la dosis de la droga, concentración plasmática de la Ciclosporina, duración de la terapia, método de evaluación del sobrecrecimiento, estado periodontal subyacente y la condición médica por la cual se está usando la droga. Puede ser que algunos pacientes sean más susceptibles a los cambios gingivales de la terapia con Ciclosporina que otros.

La relación entre dosis de Ciclosporina, concentración plasmática y sobrecrecimiento gingival es un aspecto importante. Obviamente una concentración base de Ciclosporina es necesaria para estimular los cambios hiperplásicos. Algunos estudios han demostrado que el sobrecrecimiento gingival está relacionado con altas dosis de ciclosporina,^{64-65, 142, 143} mientras otros estudios han demostrado correlación significativa entre concentraciones en plasma y en saliva y la severidad del sobrecrecimiento gingival.^{136, 141} Muchos otros estudios sugieren que los niveles de placa son más importantes que la dosis de

la droga como determinante de los cambios gingivales en pacientes tratados con Ciclosporina.¹³¹⁻¹³⁸

Recientemente se ha demostrado en un estudio controlado, que un curso intensivo de control de placa y remoción de irritantes gingivales no inhibe el desarrollo del sobrecrecimiento,¹³⁹ sin embargo, dichas medidas mejoraron la salud gingival de los pacientes. Puede ser que la susceptibilidad de un paciente a los cambios inducidos por la Ciclosporina esté relacionada con una interacción entre la droga y la inflamación local.

Hay cierta evidencia de que cuando la droga es usada en injerto de médula ósea, la incidencia del sobrecrecimiento es muy baja (2%).¹⁴⁴

La edad del paciente puede ser un factor que influya en la incidencia y severidad del sobrecrecimiento gingival inducido por la Ciclosporina. Los niños adolescentes que sufren diabetes tipo I estaban más afectados de crecimiento gingival que los adultos.¹³⁵ Dicho hallazgo sugeriría una posible interacción entre la Ciclosporina, hormonas sexuales y fibroblastos gingivales. Alternativamente los fibroblastos de pacientes jóvenes pueden ser más susceptibles a la droga.

Histología:

Su aspecto general es comparable al resultante con el uso de Fenitofna. Se ha descrito primariamente como tejido conectivo con un epitelio subyacente irregular, de múltiples capas, paraqueratinizado y de espesor variable. En algunas áreas se observan rebordes-papilas epiteliales que penetran profundamente dentro del tejido conectivo subepitelial con fibras colágenas agrupadas irregularmente.

El tejido conectivo es altamente vascularizado y se han observado acumulaciones focales de infiltrado celular

inflamatorio.¹⁴² El tipo celular inflamatorio dominante es la plasmacélula, con menor número de linfocitos. Ellos a menudo se localizan adyacentes a los paquetes de fibras de tejido conectivo y pueden estar presentes en cantidad suficiente para parecer neoplásicos, aunque no se han observado anomalías citoplasmáticas o nucleares.¹⁴⁵ La caracterización del infiltrado celular mononuclear ha indicado la presencia de linfocitos T y monocitos adyacentes al epitelio de unión virtualmente sin Linfocitos B.¹⁴⁰ No es claro si este infiltrado celular mononuclear está relacionado con el agrandamiento gingival inducido, la presencia de gingivitis o de ambas cosas. La investigación inmunohistológica ha demostrado un incremento en el número de células Langerhans intraepitelialmente e inmediatamente subyacente en sitios inflamados.¹⁴⁶ Se han observado cambios mixomatosos en conjunto con agrandamiento epitelial evidente; este hallazgo, junto con la presencia de foco de materias pas-positivo dentro del epitelio y el estroma, han llevado a la observación de que el agrandamiento inducido por Ciclosporina puede resultar de una acumulación de material extracelular no colágeno y de un engrosamiento del epitelio.¹⁴⁷

Un grado de fibroplasia caracterizado por la presencia de aumentado número de fibroblastos, a menudo con núcleos vesiculares ovoides alargados, ha sido observado dentro del tejido conectivo gingival.¹⁴⁸ Otros estudios, sin embargo, han fracasado al querer demostrar un incremento en la densidad numérica de fibroblastos y una densidad de colágeno extracelular similar al de la encía normal.¹⁴⁹

Se sugiere que estos contrastes pueden deberse a diferencias en la etapa evolutiva del sobrecrecimiento con cambios en la densidad de fibroblastos que ocurre en la medida que la lesión progresa. La discrepancia con respecto al número de fibroblastos indica que el agrandamiento

gingival inducido por Ciclosporina puede no ser una verdadera hiperplasia y por tanto el término de sobrecrecimiento gingival o largamiento es más apropiado.

Se ha observado un incremento en el porcentaje de células que contienen bandas de microfilamentos con densos nodos semiperiódicos, indentaciones nucleares y lámina basal asociada con células asociadas a las uniones del estroma.¹⁵⁰ El término miofibroblasto ha sido aplicado a dichas células.¹⁵¹

Investigaciones de laboratorio:

La existencia de subpoblaciones heterogéneas de fibroblastos funcionales dentro del tejido gingival humano ha sido previamente demostrada.^{104, 152} Estas subpoblaciones fenotípicamente estables son caracterizadas por diferencias en un número de parámetros funcionales, incluyendo tasa de proliferación celular, síntesis de proteínas, producción de colágeno y respuesta a varios agentes químicos.

Hay evidencia de que el sobrecrecimiento gingival que ocurre en algunos pacientes que reciben Fenitoína puede deberse a la presencia de subpoblaciones de fibroblastos sensibles a Fenitoína determinadas genéticamente.^{153, 154} Se ha sugerido un mecanismo similar en el caso de la Ciclosporina sobre los tejidos gingivales de algunos individuos y se ha demostrado que hay un efecto diferencial de la droga sobre subpoblaciones de fibroblastos.¹⁵⁵

Se ha demostrado que la droga puede promover proliferación celular en una concentración de 400 ng/ml. El efecto de la droga sobre la actividad sintética de los fibroblastos es variable, con estimulación e inhibición observada en diferentes cepas celulares individuales y a diferente concentración de la droga.¹⁵⁶ Esta variabilidad de respuesta puede ser

atribuible a la heterogeneidad de subpoblaciones de fibroblastos gingivales. Un autor ha reportado un efecto estimulante de la Ciclosporina sobre la síntesis de DNA en fibroblastos y sobre la proliferación celular. El efecto sobre la síntesis de DNA fue mayor en células derivadas a partir del sobrecrecimiento del tejido gingival. La estimulación de síntesis de proteína fue observada aunque no fue significativa. La Ciclosporina también niega el efecto inhibitorio del lipopolisacárido sobre cultivos de fibroblastos, indicando una posible razón para la relación observada entre áreas de sobrecrecimiento gingival prominente y la placa dental.¹⁵⁷

Estudios en animales incluyen una investigación dentro de la actividad sintética de fibroblastos gingivales cultivados a partir de perros beagle normales, tratados con Ciclosporina.¹⁵⁸

La mayoría de cultivos de fibroblastos obtenidos después de la terapia con Ciclosporina demostraron incremento en síntesis de proteínas y producción de colágeno cuando se comparó con células obtenidas antes de la administración de la droga. Dos de los siete cultivos demostraron reducida actividad sintética luego del tratamiento con Ciclosporina, planteándose de nuevo el cuestionamiento acerca de la susceptibilidad individual a la droga. In vitro la Ciclosporina no tiene efecto sobre la formación de colágeno y proteína.

Se ha intentado detectar las subpoblaciones de fibroblastos usando una forma de ciclosporina fluorescente;¹⁵⁹ usando este método fue posible identificar dos poblaciones celulares separadas, 35% de las células no se unieron a la Ciclosporina, mientras que un 41% se unían a la droga y respondían más a la Ciclosporina en medio de cultivos en términos de proliferación y actividad sintética.

En estudios recientes se ha enfocado la atención en el papel de los metabolitos de la Ciclosporina en la etiología de varios

efectos colaterales de la droga. El mayor metabolito de la droga el OL-17, demuestra estimular significativamente la proliferación de fibroblastos y produce efectos estimulantes e inhibitorios en subpoblaciones de fibroblastos identificados por estudios de actividad fluorescente.¹⁶⁰

Efectos colaterales

A) Nefrototoxicidad: Trasplante Renal.^{161, 162, 163} Se caracteriza clínicamente por aumento en los niveles de creatinina sérica.¹⁶⁴ Histológicamente por degeneración y necrosis tubular.^{165, 166} Estos cambios son reversibles al disminuir la dosis de Ciclosporina o al cambiar a una terapia inmunosupresora convencional.¹⁶⁷

B) Hiperurinemia e Hiperkalemia, daño renal por consumo de Ciclosporina.^{168, 169} La toxicidad renal parece estar relacionada con altos niveles séricos.^{166, 170} con una incidencia de 50%, siendo reportada a una dosis de ciclosporina de 17 mg/kg/día.¹⁷¹ Los efectos tóxicos sobre el riñón pueden atribuirse directamente a la Ciclosporina y no a sus metabolitos como inhibición del metabolismo de la droga por incremento en los niveles de Ketaconazole en creatinina sérica.⁸³

La hipertensión es un hallazgo común en estos pacientes con una incidencia de 38.5% en receptores de trasplante renal. Esto no parece ser dependiente de la dosis.¹⁶³

La hepatotoxicidad fue observada en estudios preliminares en animales¹⁷² y efectos similares han sido encontrados en humanos. Esto es caracterizado por bilirrubina sérica elevada y altos niveles de fosfatasa alcalina y es reversible reduciendo la dosis.¹⁷³ La experiencia inicial indicaba un posible nexo entre la droga y el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos, posiblemente como resultado de una asociación con el virus Epstein-Barr.¹⁷⁴ Se reportó una incidencia del 10% de

Vogel, 1977²¹⁸ sugiere que la Higife se debía a una deficiencia órgano terminal de ácido fólico. Schneir y colaboradores, 1978²¹⁹ establecen que en la Higife se hallaba inalterada la relación colágeno I-colágeno III, al compararla con la inflamación gingival. Narayanan y Hassell refutan estas conclusiones.²²⁰

Southren y asociados, 1978²²¹ observaron un incremento en los sitios de enlace de los receptores de 5 alfa-dihidrotestosterona por miligramo. de proteína en casos de Higife. Haved, 1980²²² sugirió que la terapia con Fenitoína promovía el desarrollo de bacteroides, los resultados de Smith y Hinrichs²¹⁴ contradijeron dicha teoría.

Pernu y colaboradores, 1989²²³ informaron que la incubación de fibroblastos en presencia de Verapamil reducía la síntesis de proteína y colágeno. Yayia y asociados, 1990²²⁴ informaron incremento de las concentraciones de aminofosfato cíclico en la hiperplasia gingival inducida por Ciclosporina. Phipps y Buchanan, 1990²²⁵ examinaron la fosforilación cromosómica de la proteína en Higife.

HIPOTESIS:

- A. Inflamación inducida por placa bacteriana.
- B. Incremento de los glucosaminoglucanos.
- C. Diferencias fenotípicas de la población de fibroblastos gingivales.
- D. Factor de crecimiento epidérmico.
- E. Activación de la colagenasa.
- F. Bloqueo de ingreso de sodio y potasio a los fibroblastos.
- G. Folato.

H. Incremento de la expresión genética para cadenas de Factor B de crecimiento derivado de plaquetas en macrófagos y monocitos.

A. Inflamación inducida por placa bacteriana

La inflamación derivada de la placa bacteriana se halla involucrada en la patogénesis de la hiperplasia gingival de origen farmacológico (Higifa). Para la manifestación del efecto secundario se requiere un componente bacteriano. Hay varios estudios que han demostrado que la profilaxis dental y una adecuada higiene oral pueden reducir o prevenir la manifestación de Higifa.^{219, 226, 227}

O'neil y Figures, demostraron la eficacia de la Clorhexidina, agente antiplaca, en el tratamiento de Higife.²²⁸

Daley y asociados determinaron que los sujetos con puntajes excelentes de higiene dental sometidos a tratamiento con Ciclosporina exhibieron, en el peor de los casos, hiperplasia gingival leve, no presentaron evidencia clínica obvia.²²⁹

Modéer y Colaboradores, en un estudio de niños epilépticos no hospitalizados, informaron una correlación significativa entre la Higife y tres variables: gingivitis, índice de placas visibles y duración de la terapia con Fenitoína.²³⁰

Modéer y Dahllof dividieron 59 niños tratados con Fenitoína en el ambiente extrahospitalario en tres grupos:

1. 16 sujetos profilaxis intensiva.
2. 13 sujetos profilaxis moderada
3. 30 sujetos no profilaxis.

Ninguno de los niños del programa intensivo exhibía hiperplasia gingival. 46% del segundo grupo y 40% del tercero, sí presentaron hiperplasia.²³¹

B. Incremento de los glucosaminoglucanos

El incremento cuantitativo de los GAGS sulfatados contribuyen al desarrollo de Higifa. En fibroblastos obtenidos de seres humanos con Higife se han identificado grandes acumulaciones de GAGS sulfatados.²³²

La cuantificación ultrasonográfica de las alteraciones de tejido conjuntivo efectuada en el hurón con Higife sugiere un incremento de la cantidad de sustancia de espacio intersticial o GAGS y esto puede deberse a una reducción de su degradación dentro de los fibroblastos.²³³

Dahllof y asociados demostraron reducción relativa de colágeno y aumento de glucosaminoglucanos y de ácido urónico en la Higife, en comparación con tejido gingival normal.²³⁴

Lucas y asociados en estudios de hiperplasia gingival inducida por Nefidipina, Daliliers en hiperplasia gingival inducida por Ciclosporina, encontraron un incremento de los mucopolisacáridos sulfatados del colágeno y del tejido conjuntivo fibroso.^{235, 236}

C. Diferencias fenotípicas de la población de fibroblastos gingivales

Las diferencias fenotípicas de los fibroblastos gingivales desempeñan un papel en la patogénesis de la Higifa.

Hassell y Gilbert postularon que la razón para que no todos los pacientes tratados con Fenitoína desarrollen hiperplasia gingival es la presencia de una subpoblación de fibroblastos gingivales sensibles a la Fenitoína.²³⁷

Hassell y Stanek observaron diferencias significativas entre diferentes cultivos derivados de una sola biopsia de tejido

gingival normal en lo concerniente a tasas de proliferación período de vida de la replicación y distribuciones de las células según su tamaño.²³⁸

Cockey y asociados obtuvieron biopsias del arco maxilar de gemelos monocigóticos y dicigóticos. Las diferencias en cuanto a las tasas de proliferación, de fibroblastos entre unos y otros fueron significativas.²³⁹

Schneir y colaboradores examinaron muestras de tejido procedentes de sujetos con Higife y con inflamación gingival y confirmaron que el fenotipo del colágeno se encuentra inalterado en los casos de Higife.^{240,241}

La heterogeneidad genética puede persistir a lo largo de varios parámetros. La aceptación de la heterogeneidad genética de los fibroblastos gingivales en relación con la exposición a la Fenitofna o a otras drogas inductoras de hiperplasia gingival no excluye otras hipótesis.

D. Factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico (F.C.E.) se halla involucrado en la patogénesis de la Higifa.

Modéer y colaboradores estudiaron los fibroblastos gingivales de dos pacientes, tratados con Fenitofna durante 9 meses. El que desarrolló Higife se catalogó como susceptible y el que no la presentó, como refractario. En el último se encontró disminuida la internalización de agentes ligantes de los receptores del F.C.E., mientras que en el paciente susceptible se hallaba aumentada.

La concentración estable de ARNm de los receptores del F.C.E. se incrementó significativamente en el cultivo de fibroblastos correspondiente al paciente refractario y se redujo significativamente en el susceptible.

Concluyeron que la Fenitofna reduce en un metabolismo de regulación descendente de los receptores del F.C.E. en los fibroblastos de los pacientes susceptibles, en contraste con una regulación ascendente en los refractarios.²⁴²

Modéer y Anderson examinaron fibroblastos gingivales en cinco niños, cultivándolos en presencia de F.C.E. solo o en combinación con Fenitofna.

Se estudió:

A) Síntesis de ADN, B) Unión F.C.E.-Receptores superficie celular, y C) Internalización de los agentes ligantes de los receptores F.C.E.

Al tratamiento con Fenitofna se incrementó significativamente el número de receptores del F.C.E. en los fibroblastos, lo que se concluye que la Fenitofna regula el metabolismo de los receptores del F.C.E. en los fibroblastos gingivales de ser humano, mediante el incremento de los receptores de superficie celular, lo cual puede contribuir al desarrollo de Higife.²⁴³

Modéer y Anderson advierten que el incremento de los receptores superficiales del F.C.E. pueden estar relacionados con los efectos de la Fenitofna sobre el calcio iónico.²⁴³

La Fenitofna incrementa la acumulación total del calcio intracelular en los fibroblastos gingivales.²⁴⁴ El calcio puede afectar otros receptores como el de la 5 -ALFA- Dihidrotestosterona, que también exhibe una regulación ascendente tras el tratamiento con Fenitofna.²²¹

Ahora, no se ha definido claramente si el F.C.E. estimula la síntesis de colágeno en los fibroblastos gingivales, ya que hay informes sugestivos.²⁴⁵

E. Activación de la colagenasa

La activación de la colagenasa interviene en la patogénesis de la Higifa.

Hassell observó que la Higifa tenía relación con la reducción de la actividad de la colagenasa. Existe una correlación íntima entre la producción de la colagenasa inactiva y los fibroblastos susceptibles. Observó que aunque hubo variación sustancial entre las cepas de fibroblastos susceptibles, sintetizó y secretó una cantidad de colagenasa total considerablemente mayor que la registrada para cualquiera de las cepas de fibroblastos gingivales resistentes de seres humanos.²⁴⁶ Según estos resultados, parece que un Asa de Retroalimentación Negativa impide la progresión de la síntesis de la proenzima activable (colagenasa inactiva) tras la estimulación de una enzima activadora.

Liv y Bhatnagar establecieron que la Fenitofna interfiere con la prolilhidroxilasa, enzima requerida para la hidroxilación postranslacional de los residuos de prolil en la síntesis de colágeno.²⁴⁷

Moy y colaboradores informaron que la Fenitofna aplicada a los cultivos de fibroblastos produjo reducción significativa de la prolilhidroxilasa y la actividad de la colagenasa.²⁴⁸

La estromelina generalmente es sintetizada y secretada en coordinación con la colagenasa.^{249,250} Artículos han demostrado que la estromelina purificada de fibroblastos gingivales humanos, activa in vitro la procolagenasa en presencia de tripsina.²⁵¹

La prolilhidroxilasa puede activar la estromelina, que a su vez es necesaria para la activación de la procolagenasa a colagenasa. Para activar la colagenasa humana se puede requerir una u otra proteína o las dos.

F. Bloqueo ingreso de sodio y potasio

La influencia de las drogas inductoras sobre la entrada de sodio y calcio a los

fibroblastos desempeña un papel en la patogénesis de la Higifa.

Los efectos de la Fenitoína, la Ciclosporina y agentes bloqueadores de los conductos del calcio, son similares. Todos estos agentes farmacológicos pueden afectar el ingreso de calcio y sodio.^{244, 252, 253}

La Fenitoína y los bloqueadores de calcio reducen en una proporción significativa la letalidad del disopropilfluorofosfato (D.F.P.) en el ratón; parece deberse a la inhibición del ingreso de calcio iónico a las membranas excitables. La Fenitoína reduce la afluencia de iones de sodio durante el reposo y en los períodos de actividad y durante las despolarizaciones inducidas químicamente.²⁵⁴

Colombani y asociados describieron el potencial de la Ciclosporina que interfiere en la interacción del calcio intracelular y la Calmodulina.²⁵⁵

La Fenitoína incrementa el calcio intracelular en los fibroblastos gingivales.²⁴⁴

Fujii, Kobayashi, informaron que la Fenitoína, Verapamil y la Nifedipina, inhibieron la captación de calcio en cultivos de fibroblastos gingivales. La velocidad de la proliferación se relacionó con la captación del calcio.²⁵³

G. Folato:

El ácido fólico se encuentra involucrado en la patogénesis de la Higifa.

Ariel y colaboradores observaron inhibición de la captación de ácido fólico por acción de la Fenitoína en células intestinales de polluelos, a través de los elementos de captación dependientes y no dependientes del sodio.

La Km de la captación celular de folato, o sea, la concentración de ácido fólico requerida para obtener la mitad de la afluencia máxima, es de $7.2 \times 10^{-3} M$ en el

intestino de los mamíferos pequeños, y de $3.5 \times 10^{-5} M$ en el epitelio intestinal del pollo.^{256, 257} Han sugerido que el ácido fólico es captado primariamente en conjunción con el sodio, mecanismo de transporte activo sodio-dependiente y secundariamente, difusión pasiva.^{256, 257}

El epitelio surco-gingival posee una de las más elevadas tasas de recambio celular,^{258, 259} condición que incrementa los requerimientos de folato intracelular.²¹⁸ Los resultados favorables de la aplicación local y las desventajas de la administración sistémica de ácido fólico en el tratamiento de la Higifa en seres humanos^{260, 261} sustentan el concepto de una deficiencia órgano-terminal comparada con la administración sistémica.

La aplicación sistémica produce con mayor probabilidad un incremento de la concentración extracelular de ácido fólico necesaria para superar la reducida captación derivada del transporte activo con el aumento de la difusión pasiva.

En el estudio de Vogel, la administración intravenosa de dosis elevadas (0.4 mg/kg de ácido fólico) pudo haber incrementado la concentración extracelular de folato en la proporción suficiente para superar la reducida captación derivada del transporte activo.²⁶²

Incremento de la expresión genética para cadenas de Factor B de crecimiento derivado de plaquetas en macrófagos y monocitos

Hemos establecido que PHT incrementa la producción por macrófagos del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF)²⁶³, citoquina importante en el crecimiento y la reparación de tejido conectivo. La excesiva producción de PDGF en la encía, podría llevar a un crecimiento. Estos datos demostraron que PHT aumentó la expresión C-sis, el gene para PDGF-B, y ofrecieron una posible explicación para el sobrecrecimiento

gingival inducido por PHT.²⁶³

Estudios previos en ratas han demostrado el número de macrófagos para incrementar el crecimiento inducido por PHT de tejido conectivo visceral-submesotelial.^{264, 265} El sobrecrecimiento gingival inducido por PHT en hurones también demostró una tendencia hacia un aumento en el número de macrófagos y monocitos en la lámina propia.²⁶⁶

Clínicamente^{267, 268} y en animales^{262, 269, 270} el sobrecrecimiento gingival inducido por PHT es asociado con higiene oral pobre e inflamación gingival, por consiguiente, el potencial incremento del número de macrófagos. El crecimiento puede estar relacionado con el hecho de que los macrófagos y sus precursores monocitos sanguíneos, responden a ciertos estímulos de la síntesis y secreción de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF) así como otros Factores de Crecimiento.^{264, 271 y 272}

PHT activa la expresión de los Gene(s) para PDGF en macrófagos gingivales que llevan a una producción excesiva o crónica de PDGF u otros factores de crecimiento y sobrecrecimiento.²⁶³

Otros estudios han demostrado que macrófagos manejados con PHT in vitro, liberan un factor o factores que estimulan la actividad mitótica en fibroblastos. Uno de estos factores de crecimiento fue identificado como Interleucina 1 (IL-1).²⁶⁵ tanto IL-1 como PDGF son liberados por macrófagos²⁶⁶ activados, pero los efectos mitogénicos de IL-1 sobre los fibroblastos pueden ser mediados en parte, por síntesis de PDGF inducidos por IL-1 por la célula blanca.²⁶⁷ Además de los efectos directos sobre la proliferación de fibroblastos, PDGF puede influenciar la regulación de receptores del Factor de Crecimiento Epidermal (E.G.F.) por activación de la proteína cinasa-C.²⁶⁸

PDGF tiene efectos transmodulares sobre los receptores E.G.F.²⁶⁸⁻²⁶⁹ inhibiendo la regulación baja E.G.F. de sus receptores (potencialmente incrementando su número). PHT causa un incremento en el número de receptores E.F.G. sobre los fibroblastos gingivales²⁷⁰ y activa el sistema mensajero intracelular fosfoinositida que lleva a la activación de la proteína cinasa-C.²⁷¹ Por consiguiente, PHT puede afectar la regulación del receptor E.G.F. indirectamente, induciendo la síntesis de PDGF en células blancas.

Es posible que la secreción de PDGF inducida por PHT sea un factor clave en el crecimiento de tejido conectivo relacionado a PHT, especialmente la encía, un tejido que normalmente contiene células inflamatorias (incluyendo macrófagos y monocitos).

CONCLUSIONES

1. Fenitoína, Ciclosporina, Nifedipinas, Valproato de Sodio, desarrollan sobrecrecimiento gingival.
2. El sobrecrecimiento gingival está determinado por diferencias individuales en el metabolismo de la droga y/o en la respuesta de ésta.
3. El agrandamiento gingival en individuos susceptibles, es afectado por factores locales, placa bacteriana.
4. El agrandamiento gingival puede disminuir la calidad de la higiene oral.
5. La Fenitoína, Ciclosporina y bloqueadores de calcio, influyen sobre el flujo calcio/sodio.
6. La Fenitoína limita la absorción de ácido fólico, lo cual limita la producción de enzima activada de colagenasa.
7. Existen muchas hipótesis sobre la patogénesis de los agrandamientos gingivales.

8. El agrandamiento gingival por Fenitoína se desarrolla en pacientes con fibroblastos sensibles a ella.
9. Secreción de P.D.G.F. inducida por P.H.T., factor en el crecimiento de tejido conectivo.
10. Para el desarrollo del agrandamiento gingival es necesario la presencia de factores locales (placa bacteriana).
11. Se deben establecer medidas profilácticas para controlar el desarrollo del agrandamiento gingival, enseñanza de higiene oral, controles de placa bacteriana.

SUMMARY

Some therapeutic Agents and drugs may induce changes in the periodontal tissues, specially he gingivae. They are classified as systemic drugs, compounds that may be applied topically and heavy metals.

Among the most commonly used systemic drugs we can find Fenitoyn - Nifedipins- Ciclosporin, sodium valproate wich generally produce gingival enlargement.

This artice reviews farmacocinetics, involvement of periodontal tissue, pathogenesis, like sensitised fibroblast, to Fenitoyn, as well as clinical and histologic changes produced by these drugs. Treatment will also be discussed.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. HASSELL, T. and JALOWAY, J. Clinical and Scientific Approaches to Gingival enlargement, I. Quintessence II:53, 1980.
2. HASSELL, T. and JACOWAY, J. Clinical and Scientific Approaches to Gingival enlargement, II. Quintessence, 1980 b. II:51
3. JONES, J. and MASON, D. Oral wanifestations of Systemic Disease, Philadelphia, 1980. WB. Saunders. Co.
4. ROTH C. and CALMES R. Oral Biology, St. Louis 1981. The C.V. Mosby Co.

5. RYEL. Drug Interactions: Facts you Should Know About What Physicians are Prescribing. Dent. Management, 1984, 54.
6. WRIGHT, J. Oral Manifestations of Drug Reactions. Dent. Clin North Am. 1984, 28:529.
7. PUTNAM and MERRIT, H. Experimental Determination of the Anticonvulsant Properties of Some Phenyl Derivates. Science. 1937, 85:525.
8. SYRJAMEN, S. and SYRTANEN, K. Hyperplasic Gingivitis in a Child Receiving Sodium Valproate Treatment. Proc Finn Dent Soc. 1979, 75:95
9. GOODMAN A., RALL Th. Las bases farmacológicas de la terapéutica: Fármacos en tratamiento de epilepsia 431-457. Editorial Médica Panamericana, 1991.
10. MERRITT, H.H., and PUTMAN, T.J. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. Arch Neurol Psychiatry 1938 a 39, 1003-1015.
11. TOMAN, J.E.P; LOEWE, S; and GOODMAN, L.S. Physiology and therapy of convulsive disorders. I Effect of anticonvulsant drugs in electroshock. Arch Neurol. Psychiatry, 1947, 58, 312-324.
12. TOMAN, I.E.P, and SABELLI, H.C. Comparative neural mechanisms. Epilepsia, 1976, 17, 403-414.
13. DREIFUSS F.E. Use of anticonvulsant drugs. J.A.M.A., 1979, 241, 607-609.
14. DREIFUSS, Fritz E. Dreifuss and LANGER, Dennis H. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. Epilepsia. Vol. 28, suppl 2, 1987.
15. FARNER, WA., SHEARER CA. Phenytoin hepatotoxicity: A case report and review. Neurology 1979; 29:175-8.
16. MULLICK FG., ISHAK KC. Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy: A Clinicopathologic Study of 20 cases. Am J. Clinic Pathol 1980; 74:442-52.
17. LINDHE, Jan (1992): Manifestaciones de trastornos generales en el periodoncio. Periodontología Clínica 2a. Edición. 267-268.
18. HASELL, T. My GILBERT, G.H. (1983): Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival enlargement, Am J. Pathol 112: 218-223.
19. HASELL, T.M. y PAGE, R.C.; NARAYANAN, A.S.; and COOPER, C.G. (1976): Diphenyl- hydantoin (Dilantin) gingival hyperplasia: Drug induced abnormality of connective tissue, Proc Natl acad Sc, USA 73: 2909-2912.
20. CIANCIO, S.G., YAFFE, S.I.; and CATZ, C.C. Gingival hyperplasia and diphenylhydantoin. J. Periodontal 1972. 43:411-414.
21. KING, D.A.; HAWES, R.R.; and BIBY, B.G: The effect of oral physiotherapy on dilantin gingival hyperplasia. Journal oral pathol. 1976. 5:1-7.
22. PIHLSTROM, B. demostrada. 104, 152 Estas subpoliciones fenotípicaMENTE estables son caracterizadas por diferencias en un número de parámetro funcionales, incluyendo tasa de proliferación 51:311-317.
23. DUCUID, R. (1985): Inhibition of thymidine uptake in human gingival fibroblasts by extracts from human dental plaque, oral bacteria of the streptococcus and actinomyces species, Arch Oral Biol 30:89-91.
24. STEVENS, R.H; GATEWOOD, C.; and HAMMOND, B.F.: Cytotoxicity of the bacterium actinobacillus actinomycesintermedians. Extra in Human GINGIVAL FIBROBLASTS, Arch. Oral Biol 28:981-987.
25. SINGER, R.E. And BUCKNER, B.A. (1980): Characterization of Toxic Extracts of in vitro Cultured Human Plaque J. Period. Res. 15:603-614.

26. SMITH, Q.T. and HINRICHS, J.E. (1987). Phenytoin and 5(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin Do not Alter the effects of Bacterial and Amplified plaque extracts on cultures of fibroblasts from normal and overgrown gingivae. *J. Dent. Res.* 66(8): 1393-1398.
27. MODEER, T.; MENDEZ, et al. Effect of phenytoin medication on the metabolism of epidermal growth factor receptor in cultured gingival fibroblasts. *J. Periodontol Res.* 1990; 25:120-127.
28. TURLEY, E.A.; HOLLENBERG, MD., et al. Effect of epidermal growth factor/urogastrone on glycosaminoglycan synthesis and accumulation in vitro in the developing mouse palate. *Differentiation* 1985; 28:279-285.
29. PANDIELLA, A.; MALGAROLI, A.; et al. FGF raise cytosolic Ca^{2+} in A-431 and Swiss 3T3 Cells by dual mechanism. *Exp. Cell Res* 1987; 170:175-185.
30. HASELL, T.M. *Epilepsy and Oral Manifestations of Phenytoin Therapy*. Basel: Karger Publishers, 1981.
31. HASELL, T.M.; PAGE, R.C. Diphenylhydantoin Gingival Hyperplasia: Drug Induced Abnormality of Connective Tissue. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 1976; 73:2909.
32. BIENKOWSKI, R.S. Intracellular Degradation of Newly Synthesized Secretory Protein. *Biochem J.* 29(83):214-1.
33. GOULTSCHIN, J. et al. Inhibition of Collagen breakdown by diphenylhydantoin. *Broch. Biophys Acta* 1980; 631:188.
34. HASELL, T.M. and COOPER, C.G. Phenytoin gingival overgrowth: rate of drug metabolism by fibroblast. *Journal of dental research.* 59b, 920.
35. NARAYANAN, A.S.; MEYERS D.F. Regulation of collagen production in fibroblasts cultured from normal and phenytoin-induced hyperplastic human gingiva. *Journal of periodontal Research* 1988, 23:118-121.
36. DRETCHEN, K.L.; BOWLES, A.M.; RAINES, A. Protection by phenytoin and calcium channel blocking agents against the toxicity of diisopropyl fluorurofosfato. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 85:3: 584-9.
37. BROWN, R.S.; SEIN, P.; CORIO, R. et al. Nitrendipine induced gingival hyperplasia. *Oral Surg-Oral Med-Oral Pathol* 1990; 70:593-596.
38. ARIEL, M.; EILAM, Y.; JABLONSKA, M.; GROSSOWICKZ, H. Effect of phenytoin on folic acid uptake in isolated intestinal epithelial Cells. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1982; 223:224-6.
39. ROSE, R. et al. Folic acid transport by mammalian small intestine. *Am J. Physiol* 1979; 235:E678-85.
40. PIHLSTROM, B.L.; CARLSON, J.F.; SMITH, Q.T. (1980) Prevention of phenytoin associated gingival enlargement. A 15 month longitudinal Study. *Journal of periodontology* 51, 311-317.
41. SORRELL, T.R.; FORBES, I.J.; BURNES, F.R.; RISCHBIET, R.H. C (1971) Depression of Immunological function in patients treated with phenytoin odium. *Lancet* 11, 1233-1235.
42. SEAGER, J.; JAMISON, D.L.; WILSON, J.; HAYWARD, A.R.; SOATHILL, J.F. (1975). IgA deficiency, epilepsy and phenytoin treatment. *Lancet* 11, 632-635.
43. FONTANA, A.; GROB, P.J.; SAUTER, R. & JOLLER, N. (1976). IgA deficiency, epilepsy and hydantoin medication. *Lancet* 11, 228-231.
44. SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G.; ROGER, S.R. (1987). The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patient - a longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology*, 14: 610-613
45. DOOLEY, G.; VASAN, N. Dilantin hyperplasia: a review of the literature. *J.N.Z. Soc. Periodontol* 1989; 68: 19-22.
46. BREDFELDT (1992) Phenytoin-induced hyperplasia found in edentulous patients. *JADA*, Vol. 123 June 1992 61-64.
47. ANGELOPOLOUS, A.P. and GOAZ, P.W. (1972). Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral surgery* 34: 898-906.
48. CONARD, G.J.; JEFFAY, H.; et al (1974) Levels of 5,5-diphenylhydantoin and its major metabolic in human serum, saliva and hyperplastic gingiva. *Journal of Dental Research.* 53: 1323-1329.
49. HASELL, T.; O'DOMELL, J.; et al (1984). Phenytoin induced gingival overgrowth in institutionalized epileptics. *Journal of Clinical Periodontology* 11:242-253.
50. DAHLLOF, G.; MODEER (1986). The effect of a plaque control program on the development of phenytoin-induced gingival overgrowth. A 2-year longitudinal study. *J. Clin Periodental* 13:845-849.
51. CARRANZA, F.A. (1986). *Hipertrofas gingivales*. *Periodontología Clínica de Glickman*. 137.
52. BALARD, J.B.; BUTLER, W.T. Proteins of the Periodontium. *Biochemical Studies on Collagen and no collagenous proteins of human gingiva*. *J. Oral pathol* 1974; 3:176-184.
53. GOULTSCHIN, J.; SOFER, B.; SHOHAN, S. The effect of prolonged phenytoin administration of non-collagenous components of gingival tissue. *Int J. Tissue React* 1983; V(2): 227-230.
54. DAHLLOF, G.; MODEER, T. et al. Proteinglycans and glycosaminoglycans in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J. Periodont. Res.* 1986. 21: 13-21.
55. ANGELOPOLOUS, A.P. (1975). Diphenylhydantoin gingival hyperplasia: A clinico pathological review. Incidence, clinical features and histopathology. *Journal of Canadian dental Association* 41: 103-106.
56. BALOCK, J. R. (1965). The successful use of a new therapy for dilantin gingival hyperplasia. *Periodontics* 3: 196-199.
57. LIVINGSTON, LIVINGSTON (1969). Diphenylhydantoin hyperplasia. *American Journal of Diseased children* 117:265-270.
58. DEW, H. et al. Effect of folate on phenytoin hyperplasia. *J. Clinic Periodontal* 1987; 14:350-6.
59. BOWMAN, J.M.; LEVY, B.A.; GRUBB, R.V. Gingival overgrowth induced by diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1988; 65: 183-185.
60. COLVARD, M.D.; BISHOP, J.; WEISSMAN, D.; GARGIULO, A.V. Cardizem induced gingival hyperplasia: a report of two cases. *Periodont. case Rep.* 1986; 8:67-68.
61. FATTORE, L.; STABLEIN, M.; BREDFELDT, G., et al. Gingival hyperplasia: A side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dent* 1991; 11:107-109
62. LOMBARDI, T.; FIORE, DANNA, G.; BELSER, U.D.; FELICE, R. Felodipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J. Oral Pathol Med* 1991; 20:89-92.
63. BARAK, S.; ENGELBERG, H. et al. Gingival hyperplasia caused by nifedipine-histopathologic findings. *J. Periodontal* 1987; 58:639-642.
64. NISHIKAWA, S.; TADA, H. et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and in vitro study. *J. Periodontal* 1991; 62:30-35.
65. LEDERMAN, D.; LUMERMAN, H. et al. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral surg Oral Med Oral Path* 1984; 57:620-622.
66. SLAVIN, J.; TAYLO, J. Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia. *Lancet.* 1987; 2 (8561):739.
67. MILLER, C.S.; DAMM, D.D. Incidence of Verapamil-Induced Gingival Hyperplasia in a Dental Population. *J. Periodontal* 1992; 63:453-456.
68. WYNN, R.L. Calcium channel blockers and gingival hyperplasia. *Gen Dent* 1991; 39:240-243.
69. LINDERGAN, W.P. Drug-induced gingival enlargements. *Calif. Dent Assn J.* 1989; 17: 48-52.
70. NUKY; COOPER, S.H. The role of inflammation in the pathogenesis of gingival enlargement during the administration of diphenylhydantoin in cats. *J. Period. Res.* 1972; 7: 102-110.
71. DALEY, T.D.; WYSOCKI, G.P.; DAY, C. Clinical and pharmacological correlations in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1996; 62:417-421.
72. MAC LEAN, D.; MITCHELL, E.T.; READMAN, A.S. Felodipine compared to nifedipine as "third-line drug" in resistant hypertension. *Angiology* 1986; 37:940-5.
73. SMITH, S.A.; MACE, P.H.; LITTLER, W.A. Felodipine, Blood pressure and cardiovascular reflexes in hypertensive humans. *Hypertension* 1986; 8: 1172-8.
74. HEIJL, L.; SUNDIN, Y. Nitrendipine induce gingival overgrowth in dogs. *J. Periodonto* 1988; 59: 104-12.
75. NYSKA, A.; WANER, T. et al. Gingival hyperplasia in rats induced by oxidipine - a calcium channel blocker. *J. Periodontres.* 1990; 25: 65-68.
76. BOWMAN, J.; LEVY, B. et al. Gingival overgrowth induced by diltiazem. A case report. *Oral surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1988; 65:183-5.
77. RAMON; BEHAN, S.; KISHON, Y. et al. Gingival hyperplasia caused by nifedipine - a preliminary report. *Int. J. Cardiology* 1984; 5:195-206.
78. LUCAS, R.M.; HOWELL, L.P.; WALL, B.A. (1985). Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *Journal of Periodontology* 56, 211-215.
79. ELLIS I.S.; SEYMOUR, R.A.; MONKMAN, S.C.; IDLE, J.R. Disposition of nifedipine in plasma and gingival crevicular fluid in relation to drug-induced gingival overgrowth. *J. Periodont. Res.* 1993; 28:373-378.
80. BOREL, J.F.; FEURER, C. y GUBBER, H.V. Biological effects of Cyclosporin-A: a new antilymphocyte agents. *Agents and actions* 1976; 6, 468-475.
81. BRITTON, S. PALACIOS, R. Cyclosporin A-Usefulness, Risks and Mechanisms of action. *Immunological Review*, 1982; 65:5-22.
82. HESS, A.D.; COLOMBANI, P.M. Mechanism of action of Cyclosporin-A unifying hypothesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 1987; 213, 309-20.
83. BEVERIDGET, GRATWOHL A.; MICHOT, F. Cyclosporin-A: Pharmacokinetics after a single dose in man and serum levels after multiple dosing in recipient of allogeneic bone marrow grafts. *Current Therapeutics Research*, 1981; 30:5
84. MAURER, C. Metabolism of Cyclosporin. *Transplantation Proceedings.* 1985; 17: 19-25.
85. HESS, AD.; TUTSCHKA, P.J.; SANTOS, G.W. The effect of cyclosporin A on T-Lymphocyte subpopulations. In: *Cyclosporin-A Ed. D.J.G., White* 1982, 209-232.
86. COLOMBANI, P.M. ROBB, A. y HESS, A.D., Cyclosporin A binding to calmodulin: a possible site of action. *Ont-Lymphocytes, Science*, 1985, 228, 337.

87. MORRIS, P. J. Cyclosporin-A. *Transplantation*, 1981, 32, 349-354.
88. CALNE, R. Y.; THIRU, S.; Mc MASTER, P.; CRADDOCK, G. N.; WHITE, D. J. G.; EVANS, D. B.; DUNN, D. C.; PENTLOW, B. D.; ROLLES, K. Cyclosporin-A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978, 1, 1323-1327.
- 88A. CALNE, R.; ROLLES, K.; THIRU, S.; Mc MASTER, P.; CRADDOCK, G. N.; AZIZ, S.; WHITE, D. J. G.; EVANS, D. B.; DUNN, D. C.; HENDERSON, R. G.; LEWIS, P. Cyclosporin-A, initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs. 32 Kidneys, 2 Pancreases, and 2 Livers. *Lancet* 1979, 2, 1033-1036.
89. STARZI, T. E.; HAKALA, T. R.; IWATSUKI, S.; ROSENTHAL, T. J.; SHAW, B. W.; KLINTMALM, G. y PORTER, K. A. Cyclosporin-A and Steroid treatment in 104 cadaveric renal transplantation in: Cyclosporin-A. Ed. D. J. G. White 1982, 365-377. Elsevier Amsterdam.
90. POWLES, R. L.; CLINK, H. M.; SPENCE, D.; MORGENSTERN, G.; WATSON, J. G.; SELBY, P. J.; WOODS, M.; BARRETTA, B.; SLOAN, J.; LAWLER, S. D.; KAY, H. E.; M. LAWSON, D.; MCELWAIT, T. J.; y P. ALEXANDER. Cyclosporin-A to prevent graft versus- host disease in man after allogeneic bone - marrow transplantation. *Lancet* 1980, 1: 327-329.
91. McMASTER P.; GIBBY, O. M.; CALNE, R. Y.; LOKE M.; LUZIO, S. D.; ROLLES, K.; WHITE, D. J. G. EVANS, D. B. Human pancreatic transplantation - Preliminary studies of carbonyl drate control. *Transplantation proceedings* 13, 371-373.
92. STARZI, T. E.; IWATSUKI, S.; KLINTMALM, G.; SCHROTER, G. P. J.; WEIL, R. III.; KOEP, L. J. PORTER, K. A. *Cover*. Transplantation 1980, with particular reference to Cyclosporin-A. *Transplantation Proceedings* 1981, 13, 281-285.
93. REITZ, G. A.; WALLWORK, J. L.; HUNT, S. A.; PENNOCK, J. L.; OYER, P. E.; STINSON, E. B.; SHUMWAY, N. E. Cyclosporin A - For combined heart-lung transplantation in: Cyclosporin A. Ed. D. J. G. 1982 White, 473-478.
94. HARDESTY, R. L.; GRIFFITH, B. P.; BEBSKI, R. F. BAHNSON, H. T. Experience with Cyclosporine in cardiac transplantation. *Transplantation Proceedings* 1983, 15, 2553-2558.
95. HOWS, J. M.; PALMER, S.; GORDON-SMITH, E. C. Cyclosporin-A. In compatible grafts for severe aplastic anaemia. In Cyclosporin-A. Ed. D. J. G. White 1982, 511-518.
96. SULLIVAN, K. M.; PARKMAN, R. The Pathophysiology and Treatment of Graft versus-Host Disease. *Clinics in Haematology* 1983, 12, 775-789.
97. STILLER, C. R.; LAUPACIS, A.; DUPRE, J.; JENNER, M. R.; KEOWN, P. A.; RODGER, W. WOLFE, B. M. J. Cyclosporine for Treatment of Early Type I Diabetes: Preliminary Results. *New England Journal of Medicine* 1983, 308, 1226-1227.
98. FRENCH-CONSTANT, C.; WOLMAN, R. GERAINT, J. D. Cyclosporin in Behcet's Disease. *Lancet* 1983, 2, 454.
99. NUSSENBLATT, R. B.; PALESTINE, A. G.; CHAN, C.; MOCHIZUKI, M. YANCEY, K. Effectiveness of Cyclosporin Therapy for Behcet's Disease. *Arthritis y Rheumatism* 1985, 28, 671-679.
100. MSUDAK, NAKAJIMA, A.; URAYAMA, A.; NAKAE, K.; KOGURE, M. INABA, G.; DOUBLE-MASKED. Trial of Cyclosporin versus Colchicine and Long-Term Open Study of Cyclosporin in Behcet's Disease. *Lancet* 1989, 1, 1093-1096.
101. NUSSENBLATT, R. B.; PALESTINE, A. H.; ROOK, A. G.; VACHER, I.; VACKER, W. B.; GERY, I. Treatment of Intraocular Inflammatory Disease with Cyclosporin-A. *Lancet* 1983, 2, 235-238.
102. PALESTINE, A. G.; NUSSENBLATT, R. B.; CHAN, C. Side Effects of systemic Cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *American Journal of Medicine*. 1984, 77, 652-656.
103. MULLER, W.; HERRMANN, B. Cyclosporine A. For Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 1979, 301, 555.
104. HARPER, J. I.; KEAT, A. C. S.; STAUGHTON, R. C. D. Cyclosporin for Psoriasis. *Lancet* 1984, 2, 981-982.
105. ELLIS, C. N.; GORSULOWSKY, D. C.; HAMILTON, A.; BILLINGS, J. K.; BROWN, M. D.; HEADINGTON, J. T.; COOPER, K. D.; BAADSGAARD, O.; DUELL, E. A.; ANNESLEY, T. M.; TURCOTTE, J. G. VOORHEES, J. J. Cyclosporine improves psoriasis in a Double-blind Study. *Journal of the American Medical Association* 1986, 256, 3110-3116.
106. VELTHUIS, P. J.; y JESSERUM, R. F. M. Improvement of Ichthyosis by Cyclosporin. *Lancet* 1985, 1, 335.
107. PARODI, A.; REBORA, A. Topical Cyclosporine in Alopecia Areata. *Archives of Dermatology* 1987, 123, 165-166.
108. JENSEN, J. R.; THESTRUP, PEDERSEN, K.; ZACHARIAE, H.; SOGAARD, H. Cyclosporin A. Therapy for mycosis fungoides. *Archives of Dermatology* 1987, 123, 160-163.
109. VAN JOOST, STOLZ E.; HEULE, F. Efficacy of Low-Dose Cyclosporin in severe atopic skin disease. *Archives of Dermatology* 1987, 123, 166-167.
110. THIVOLET, J.; BARTHELEMY, H.; RIGOT-MULLER, G.; GENDELAC, A. Effects of Cyclosporin on bullous Pemphigoid and Pemphigus. *Lancet* 1985, 1, 334-335.
111. PUTTICK, L.; POLLOCK, A.; FAIRBURN, E. Treatment of Sezary syndrome with Cyclosporin A. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1983, 76, 1063-1065.
112. TOTTERMAN, T. H.; SCHEYNIUS, A.; KILLANDER, A.; DANERSUND, A.; ALM, G. V. Treatment of Therapy-Resistant Sezary syndrome with Cyclosporine. A: Suppression of Pruritus, Leukemic T. Cell activation markers and tumour mass. *Scandinavian Journal of Haematology* 1985, 34, 196-203.
113. MERTIN, J.; KNIGHT, S. C.; RUDGE, P.; THOMPSON, E. J. y HEALY, J. J. Double blind controlled trial of Immunosuppression in treatment of multiple sclerosis. *Lancet*, 1980, 2, 949-951.
114. GRAFFENRIED, B. V.; GUGERLI, U. S. Cyclosporine versus szathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis. Results of the German Multicenter Study. *Annals of Neurology* 1988, 23, 56-63.
115. BENDTZEN, K.; TUEDEN; ANDERSEN, V.; BENDIXEN, G. Cyclosporin for polymyositis. *Lancet* 1984, 1, 792-793.
116. ZABEL, P.; LEIMENSTOLL, G.; GROSS, W. L. Cyclosporin for acute dermatomyositis. *Lancet*, 1984, 1, 343.
117. FEUTREN, G.; QUERIN, S.; TRON, F.; NOEL, L. H.; CHATENOU, L.; LE SAURE, P. H.; BACH, J. F. The effects of Cyclosporine in patients with systemic lupus. *Transplantation Proceedings*, 1986, 18, 643-644.
118. ISENBERG, D. A.; SNAITH, M. L.; AL-KHADER, A. A.; COHEN, S. L.; FISHER, C.; MORROW, W. J. W.; MONBRAY, J. Cyclosporin relieves arthralgia, causes angioedema. *New England Journal of Medicine*, 1980, 303, 754.
119. ALLISON, M. C.; POUNDER, R. E. Cyclosporin for Crohn's Disease. *Lancet*. 1984; 1, 902-903.
120. GUPTA, S.; KESHAVARZIAN, A.; HODGSON, H. J. F. Cyclosporin in ulcerative colitis. *Lancet* 1984; 1, 1277-1278.
121. ROUTHIER, G.; EPSTEIN, O.; JANOSSY, G.; THOMAS, H. C.; SHERLOCK, S. Effect of Cyclosporin A. On suppressor and inducer T Lymphocytes in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1980, 1, 1223-1226.
122. Mc GREGOR, A. M.; BECK, L.; HALL, R. Cyclosporin A. In Management of graves disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1985, 78, 511-512.
123. TINDALL, R. S. A.; ROLLINS, J. A.; PHILLIPS, J. T.; GREENLEE, R. G.; WELLS, L.; BELENDIUK, G. Preliminary results of a double-blind randomized placebo-controlled trial of Cyclosporin in myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, 198, 326, 719-724.
124. REBUCK, A. S.; STILLER, C. R.; GRAUDE, A. C.; LAUPACIS, A.; COHEN, R. D.; CHAPMAN, K. R. Cyclosporin for pulmonary sarcoidosis. *Lancet* 1984; 1, 1174.
125. STRYCKMANS, P. A.; DUMONT, J. P.; VELUT, H.; DEBUSSCHER, L. Cyclosporin in Refractory severe aplastic anaemia. *New England Journal of Medicine* 1984; 310, 655-656.
126. WISLOFF, F.; GODAL, H. C. Cyclosporin in refractory severe aplastic anaemia. *New England Journal of Medicine*. 1985; 312, 1193.
127. BUEDING, E.; HAWKINS, J.; CHAY, N. Antihistomonal effects of Cyclosporin A. *Agents and actions*. 1981; 11, 380-383.
128. THOMMEN-SCOTT, K. Antimalarial activity of Cyclosporin A. *Agents y actions*, 1981, 11, 77-773.
129. STARZI, T. E.; WEIL, R.; IWATSUKI, S.; KLINTMALM, G.; SCHROTER, G.; KOEP, L. J.; IWAKI, Y.; TERASAKI, P. I.; PORTER, K. The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surgery, Gynecology y Obstetric*, 1980, 151, 17-26.
130. CALNE, R. Y.; ROLLES, K. WHITE, D. J. G.; THIRU, S.; EVANS, D. B.; HENDERSON, R.; HAMILTON, D. L.; BOONE, N.; Mc MASTER, P.; GIBBY, O.; WILLIAMS, R. Cyclosporin-A in clinical organ grafting. *Transplantation Proceedings* 1981, 13, 349-358.
131. RYFFEL, B.; DONATSCH, P.; MANDORIN, M. Toxicological evaluation of Cyclosporin A. *Archives of toxicology*. 1983; 53, 107-141.
132. RATEITSCHAK-PLUSS, E. M.; HEFTI, A.; LORTSCHER, R.; THIEL, C. Initial observations that Cyclosporin A induces gingival enlargement in man. *Journal of Clinical Periodontology* 1983; 10, 237-246.
133. TYLDESLEY, W. R.; ROTTER, E. Gingival hyperplasia induced by Cyclosporin-A. *British Dental Journal* 1984; 157, 305-309.
134. BENNETT, J. A.; CHRISTIAN, J. M. Cyclosporin-Induced gingival hyperplasia: case report and literature review. *Journal of the American Dental Association* 1985; 111, 272-273.
135. DALEY, T. D.; WYSOCKI, G. P.; MAY, C. Clinical and Pharmacological correlations in Cyclosporin-Induced gingival hyperplasia. *Oral Surgery, Oral Medicines, Oral Pathology* 1986; 62, 417-421.
136. Mc GAWT, LAM, S.; COATES, J. Cyclosporin - Induces gingival over growth correlation with dental plaque scores, gingival scores and Cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1987; 64, 293-297.

137. BARTOLD, P.M. Cyclosporin and gingival overgrowth. *Journal of Oral Pathology*, 1988; 16; 464-468.
138. ROSS, P.J.; NAZIF, M.M.; ZULLO, T.; SITELLI, B.; GUEVARA, P. Effects of Cyclosporin A on Gingival Status Following Liver Transplantation. *Journal of Dentistry for children*; 1989, Jan-Feb, 56-59.
139. SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of Cyclosporin induced gingival changes. *Journal of Clinical Periodontology*, 1990; 17.
140. FRISKOPP, KLINTMALM, G. Gingival enlargement. A comparison between Cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swedish Dental Journal* 1986; 10; 85-92.
141. SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G.; ROGERS, S.R. The comparative effects of azathioprine and Cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 1987; 14; 610-613.
142. ADAMS, D.; DAVIES, G. Gingival hyperplasia associated with Cyclosporin A: A report of 2 cases. *British Dental Journal*, 1984; 157: 89-90.
143. ROSTOCK, M.H.; FRY, H.R.; TURNER, J.E. Severe gingival overgrowth associated with Cyclosporine therapy. *Journal of Periodontology* 1986; 57: 294-299.
144. BEVERIDGE, T. Cyclosporin A: Clinical results. *Transplantation proceedings*, 1983; 15: 433-437.
145. DELILIERI, G.L.; SANTORO, F.; POLLIN, Bruno E.; FUMAGALLI, L.; RISCIOTTI, E. Light and electron microscopic study of Cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *Journal of Periodontology*, 1986; 57: 771-775.
146. SAVAGE, N.W.; SEYMOUR, G.J. y ROBINSON, M.F. Cyclosporin A- induced gingival enlargement. A case report. *Journal of Periodontology*, 58; 475-480.
147. PISANTY, S.; SHOSHAN, S.; CHAJEK, T.; MAFTSIR, G.; SACKS, B.; BENEZRA, D. The effect of Cyclosporin-A (Csa) Treatment on gingival Tissue of patients with Behcet's disease. *Journal of Periodontology*, 1983; 59; 599-603.
148. WYSOCKI, G.P.; GRETZINGER, H.A.; LAUPACIS, A.; ULAN, R.A.; STILLER, C.R. Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of Cyclosporin-A therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine y Oral Pathology*, 1983; 55: 274-278.
149. Mc GAW, W.T.; PORTER, H. Cyclosporin - Induced gingival overgrowth: an ultrastructural stereologic study. *Oral Surgery*, 1968; 65; 186-190.
150. YAMASAKI, A.; ROSE, C.G.; PIONERO, G.J.; MAHAN, C.J. Ultra structure of fibroblast in Cyclosporin-A, Induced gingival hyperplasia. *Journal of Oral Pathology*, 1987; 16; 129-134.
151. GABBIANI, G.; MONTANDON, D. Reparative processes in mammalian wound healing: the role of contractile phenomena. *International review of Cytology*, 1977; 48; 187-219.
152. HASSELL, T.M.; STANEK III, E.J. Evidence that healthy human gingiva contains functionally heterogeneous fibroblast subpopulations. *Archives of Oral Biology*, 1983; 28; 617-615.
153. HASSELL, T.M.; PAGE, R.C.; NARAYANAN, A.S.; COOPER, C.G. Diphenzhy Dantoin (Dilantin) gingival hyperplasia: Drug induced abnormality of connective tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1976; 73; 2909-2912.
154. KO, S.D.; PAGE, R.C.; NARAYANAN, A.S. Fibroblast heterogeneity and prostaglandin regulation of subpopulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1977; 74; 3429-3432.
155. TIPTON, D.A.; DABBOUS, M.K. Heterogeneity of gingival fibroblast response to Cyclosporine. *Journal of Dental Research*, 1986; 65: 331 (Abst. 1457).
156. COLEY, C.; JARVIS, K.; HASSELL, T. Effect of Cyclosporin-A on Human gingival fibroblast in vitro. *Journal of Dental Research*, 1986; 65: 353 (Abst. 1658).
157. BARTOLD, P.M. Regulation of Human gingival fibroblast growth and Synthetic activity by Cyclosporin-A. In vitro. *Journal of Periodontal Research*, 1989; 24; 314-321.
158. SEIBEL, W.; YAHIAN, STONE, C.; HASSELL, T.M. Synthetic activity of Cultured gingival fibroblast from normal and Cyclosporin-A treated beagles. 1990. Personal Communication.
159. HASSELL, T.; BUCHANAN, J.; CUCHEN, S.M.; DOUGLAS, R. Fluorescence activated vital cell sorting of Human fibroblast subpopulations that bind Cyclosporin-A. *Journal of Dental Research*, 1988A; 67; 273.
160. JACOBS, D.; BUCHANAN, J.; CUCHENS, M.; HASSELL, T. The effect of Cyclosporine metabolite OL-17 on gingival fibroblast subpopulations. *Journal of Dental Research*, 1990; 69; 221.
161. CALNER, ROLLES, K.; THIRU, S.; Mc MASTER, P.; CRADDOCK, G.N.; AZIZ, S.; WHITE, D.J.G.; EVANS, B.D.; DUNN, D.C.; HENDERSON, R.G.; LEWIS, P. Cyclosporin A. Initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 2 Kidneys, 2 Pancreas, and 2 Livers. *Lancet* 1979A; 1033-1036.
162. HAMILTON, D.V.; EVANS, D.B.; THIRU, S. Toxicity of Cyclosporin A in organ grafting in: Cyclosporin A Ed. 1982A p.p. 393-411.
163. WISLOFF, F.; GODAL, H.C. Cyclosporin in refractory severe aplastic anaemia. *New England Journal of Medicine* 1985; 312; 1193.
164. BENNETT, W.M.; PULLIAM, J.P. Cyclosporine Nephrotoxicity. *Annals of Internal Medicine*, 1983; 99; 851-854.
165. MIHATSCH, J.J.; THIEL, G.; SPICHTIN, H. T.; OBERHOLZER, M.; BRUNNER, F.P.; HARDER, F.; OLIVEIRI, V.; BREMER, R.; RYFFEL, B. STOCKLINE E.; TORHORST, J.; GUDATF, ZOLLINGER, H.U y LOERTSCHER, R. Morphological findings in kidney transplant after treatment with Cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 1983; 15; 2821; 2835.
166. HOWS, J.; PALMER, S.; WANT, S.; DEARDEN, C.; GORDON SMITH, E.C. Serum levels of Cyclosporin A and nephrotoxicity in bone marrow transplant patients. *Lancet*, 1981; 2; 145-146.
167. MORRIS, P.J.; FRENCH, M.; TRING, A.; OLIVER, D.; DUANNILL, M. A controlled trial of Cyclosporine A. *British Transplantation Society* 1981, July 8 (Abst.).
168. ADU, D.; TURNER, J.; MICHAEL, J.; Mc MASTER, P. Hyperkalaemia in Cyclosporin treated renal allograft recipients. *Lancet* 1983; 2; 370-372.
169. CHAPMAN, J.R.; GRIFFITHS, D.; HARDING, N.G.L.; MORRIS, P.J. Reversibility of Cyclosporin Nephrotoxicity after three months treatment. *Lancet* 1985; 1; 128-130.
170. LAUPACIS, A.; KEOWN, P.A.; ULAN, R.A.; SINCLAIR, N.R.; STILLER, C.R. Cyclosporin A: A Powerful Immunosuppressant. *Canadian Medical Association Journal*, 1982; 126; 1041-1046.
171. KLINTMALM, B.G.; IWATSUKI, S. y STARZL, T.E. Nephrotoxicity of Cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. *Lancet* 1981A; 1; 470-471.
172. CALNE, R.Y.; WHITE, D.J.G.; PENTLOW, B.D.; ROLLES, K.; SYRAKOS, T.; OHTWA, T.; SMITH, D.P.; Mc MASTER, P.; EVANS, D.B.; HERBERTSON, B.M.; THIRU, S. Cyclosporin A: Preliminary observation in dogs with pancreatic duodenal allograft and patients with cadaveric renal transplants. *Transplantation Proceedings*, 1979b; 11; 860-864.
173. LAUPACIS, A.; KEOWN, P.A.; ULAN, R.A.; SINCLAIR, N.R.; STILLER, C.R. Hypertirubinaemia and Cyclosporin A. *Lancet* 2, 1981; 1426-1427.
174. NAGINGTON, J.; GRAY, J. Cyclosporin A. Immunosuppression epsteinbarr, antibody and Lymphoma. *Lancet* 1, 1980; 536-537.
175. CLANE, R.; THIRU, S.; Mc MASTER, P.; CRADDOCK, G.N.; WHITE, D.J.G.; EVANS, D.B.; DUNN, D.C.; PENTLON, G.D.; ROLLES, K. Cyclosporin A, in patient receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1, 1978; 1323-1327.
176. PENN, I. Cancers following Cyclosporine therapy, transplantation proceedings. 1987; 19; 2211-2213.
177. PENN, I. Kaposi's sarcoma in immunosuppressed patients. *Journal of Clinical Laboratory Immunology*, 1983B; 12; 1-10.
178. QUNIBI, W.Y.; AKHTAR, M.; GINN, E.; SMITH, Kaposi's sarcoma in cyclosporine-Induced gingival hyperplasia. *American Journal of Kidney Diseases*, 1988; 11; 349-352.
179. FERNANDO, O.N.; SWENY, P.; FARRINGTON, K.; ROGERS, H.; BAILLOD, R.A.; CHANG, M.K.; VARG HESE, Z.; MOORHEAD, J.F. Preliminary Experience with Cyclosporine A in human renal allografts. *Transplantation Proceedings* 1980; 12; 244-245.
180. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A Randomized Clinical Trial of Cyclosporine in Cadaveric Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 1983; 309; 809-815.
181. CALNE, R.Y. Cyclosporin. *Nephron* 1980; 26; 57-63.
182. VAN RENTERCHEM Y ROELSL, LERUT, T. Thromboembolic Complications and hemostatic changes in Cyclosporin Treated cadaveric kidney Allograft recipients. *Lancet* 1, 1985; 999-1002.
183. BOREL, J.F. Cyclosporin A Triangle, 1981; 20; 97-105.
184. BOREL, J.F.; FEURER, C.; MAGNEE, C.; STAHELIN, H. Effects of the new Antilymphocytic Peptide Cyclosporin A in animals. *Immunology* 1977; 32; 1017-1025.
185. ATKINSON, K.; BIGGS, J.; DARVENIZAP; BOLAND, J.; CONCANNON, A.; DODDS, A. Cyclosporine-Associated Central Nervous System Toxicity after Allogeneic bone marrow Transplantation. *Transplantation* 1984; 38; 34-37.
186. POWLES, R.L.; CLINK, H.M.; SPENCE, D.; MORGENSTERN; WATSON, J.G.; SELUY, P.J.; WOODS, M.; BARRETT, A.; JAMESON, B.; SLOAN, J.; LAWLER, S.D.; KAY, H.E.M.; LAWSON, D.; McELWAITT, J.; ALEXANDER, P. Cyclosporin A, to prevent graft versus-Host Disease in man after allogeneic bone-marrow Transplantation. *Lancet* 1, 1980; 327-329.
187. NOLL, R.B.; KULKARNI, P. Complex visual hallucinations and Cyclosporine. *Archives of Neurology* 1984; 41; 329-330.
188. KINZEN DORF V.; ROCKMOLLER, J.; JOCHIMSEN, F.; KELLER, F.; WALZ, G.; OFFERMAN, G. Cyclosporin Metabolites and Central Nervous System Toxicity. *Lancet* 1, 1988; 1223.
189. KUNZENDORF, F.; ROCKMOLLER, J.; JOCHIMSEN, F.; ROOTS, I.; OFFERMAN, G. Neurotoxicity

- caused by a High-Cyclosporine metabolite level. *Transplantation* 1989; 48, 531-532.
190. SWENY, P.; FARRINGTON, K.; YOUNIS, F.; VARGHESE, Z.; BAILLOD, R.A.; FERNANDO, O.N.; MOORHEAD, J.F. Sixteen months experience with Cyclosporin-A in human kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 1981, 13, 365-367.
191. GLUCKMAN, E.; ARLESE, W.; DEVE RIGIE, A.; BOIRON, Cyclosporin A Prophylactic Treatment of Graft-versus-Host Disease in Human Allogeneic bone-Marrow Transplantation: Preliminary Results. *Transplantation Proceedings* 1981, 13, 368-370.
192. MORTIMER, P.S.; THOMPSON, J.F.; DWBER, R.P.R.; RYAN, T.J.; MORRIS, P.J. Hyper trichosis and multiple cutaneous squamous cell carcinomas in association with Cyclosporin A therapy. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1983, 76, 756-757.
193. MORGENSTERN, G.R. Cyclosporin-A for the Prevention of Graft-versus-Host Disease Following allogeneic bone-Marrow Transplantation in man. *Blut*. 1980, 41, 177-179.
194. TYDESLE; W. R. Personal Communication, 1990.
195. FAURBYE. Behandling af. Epilepsi med Diphenylhydantoin. *Ugeskr Laeg*. 1939, 101, 1350-54.
196. STREAN, L.R.; LEONI, E. Dilantin Gingival Hyperplasia. Newer Concepts Related to Etiology and Treatment. *Ny. St. Dent. J.* 1959; 25, 339-47.
197. FRANKEL, S.L. Dilantin Sodium in the Treatment of Epilepsy. *J. Am. Med. Assoc.* 1940; 114, 1320-1.
198. MERRIT H., Foster. Dilantin Sodium not a cause of vitaminic. Deficiency. *Am. J. Med. Sci* 1940, 200, 541-544.
199. MERRIT H. Foster. Dilantin Sodium not a Cause of vitaminic. Deficiency. *Am J. Orthod* 1941; 27, 56-57.
200. THOMA, K.H. Oral manifestations of local and general disease *J. Am. Dent. Assoc.* 1942, 29, 222-232.
201. HOUCK, J.C.; CHENK, R.F.; WATERS M.D. The effect of dilantin upon fibroblast proliferation. *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* 1972, 139, 969-971.
202. BRANDON, S.A. Treatment of hypertrophy of the gingiva tissue caused by dilantin sodium therapy. *J. Am. Dent Assoc.* 1945, 37, 732-735.
203. SHAFER, W.G. Effect of dilantin sodium analogues on cell proliferation in tissue culture. *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* 1961, 106, 694-696.
204. NEASE, W.J. Effect of sodium diphenyl-hydantoinate on tissue culture of human gingival. *J. Periodontol* 1965, 36; 22-33.
205. SCARZELLA, M.; BELLATTI, R. Eziopatogenesi delle gengivitis difenili dantoinato di soda. *Minerva Med.* 1948, 40, 519-522.
206. CONRAD, G.; JEFFAY, H.; COSHES, L.; STEINBERG, A.; LEVELS. Of 5.5. Diphenyl hydantoin and its major metabolite in human serum, saliva and hyperplastic gingiva. *J. Dent. res.* 1974; 53; 1323-1329.
207. HASSELL, T.; PACE, R.; LINDHE, J. Histologic evidence for impaired growth control in diphenylhydantoin gingival over growth in man. *Arch Oral Biol*. 1978, 23, 381-384.
208. SIEGMUND, H. Lokale und allgemeine faktoren für die pathogenese der paradentose. *Dtsch Zahnärztlz.* 1949, 4, 361-363.
209. STAPLE, P.H. Action of diphenylhydantoin sodium on the adrenal gland. *Lancet*. 1951; 1; 1074.
210. VAN DER KWAST, Wam. Speculations Regarding the nature of gingival hyperplasia due to diphenylhydantoin sodium. *Alta Med. Scand.* 1956; 153; 399-405.
211. AARLY, J.A.; TONDER, O. Effect of antiepileptic drugs on serum and salivary IgA. *Scand J. Immunol* 1975; 4; 391-396.
212. AARLY, J.A. Phenytoin-Induced Depression of Salivary IgA and gingival hyperplasia. *Epilepsia* 1976; 17, 283-291.
213. NOACH, E.; WOOD BURY, D.M.; PENRY, J.K.; SCHMIDT, R.P. eds. *Antiepileptic drugs*. New York: Raven press. 1972; 144.
214. WOODWURY, D.M.; PENRY, J.K.; SCHMIDT, R.P. eds. *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1972; 144.
215. MILLICHAP, J.G. Drug treatment of convulsive disorders. *N. Engl J. Med.* 1975; 286, 464-469.
216. ANGELOPOULOS, A.P. Diphenhydantoin gingival hyperplasia. A Clinicopathological Review. I Incidence Clinical Features and Histopathology. *J. Can Dent. Assoc.* 1975; 41; 103-16.
217. LARMS, L. A comparative enzyme histochemical study of hydantoin induced hyperplasia and normal human gingiva. *Proc. Finn Dent. Soc.* 1976; 73; 1-27.
218. VOGEL, R.I. Gingival hyperplasia and folic acid deficiency from anticonvulsive drug therapy. a. Theoretical relation schp. *J. Theor Biol.* 1977, 67, 269-278.
219. SCHNEIR, M.; OGATA, S.; FINE, A. Confirmation that neither phenotype nor hydroxylation of collagen is altered in overgrown gingiva from diphenylhydantoin treated patients. *J. Dent Res.* 1978, 57, 506-510.
220. NARAYANAN, A.; HASSELL, T. Characterization of collagens in phenytoin-Enlarged human gingiva. *Coll Relat Res*, 1985, 55; 513-518.
221. SOUTHREN, A.L.; PAPPAPORT, S.C.; CORDON, G.C.; VITTEK, J. Specific alphasitosterone receptors in human gingiva. *J. Clin Endocrin. Metab.* 1978, 47; 1378-1382.
222. SMITH, Q.T.; HINRICHS, J.E. Phenytoin and 5 (P-hydroxyphenyl) 5-Phenylhydantoin do not alter the effects of bacterial and amplified plaque extracts on cultures of fibroblasts from normal and overgrown gingivae. *J. Dent.* Res. 1987; 66; 1393-1398.
223. PERNU H.E.; OIKARINE, K.; HIETANEN, J.; KNUUTTILLA, M.; Versipainin induced gingival overgrowth: A clinical, histologic and biochemie approach. *J. Oral Pathol Med.* 1989, 18, 422-425.
224. YAHIAN; SIEBEL, W.; HASSELL, T. Camp. Levels in normal and Cyclosporine- Induced gingival overgrowth. *J. Dent. Res.* 1990, 69; 332 (Abstr.)
225. PHIPPSL; BUCHANAN, J.A. Chromosomal protein phosphorylation in drug induced gingival overgrowth. *J. Dent. Res.* 1990; 69; 332 (Abstr.)
226. HALL, W.B. Dilantin hyperplasia *J. Periodont. Res.* 1969, 4; 36-37.
227. FITCHIE, J.G.; COMER, R.W.; HANES, P.H.; REEVES, G.W. The reduction of phenytoin-Induce gingival over growth in a severely disabled patient: a case report. *Compendium*, 1981; 10; 314-319.
228. O'NEIL, T.; FIGURES, K. The effects of chlorhexidine and mechanical methods of plaque control on recurrence of gingival hyperplasia in young patients taking phenytoin. *Br. Dent. J.* 1982, 152; 130-133.
229. DALEY, T.D.; WYSOCKI, G.P. Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontitis. *J. Periodont.* 1984, 55, 708-712.
230. MODEER, T.; DAHLLOF, G.; THEORELL, K. Oral health in non-institutionalized epileptic children with special reference to phenytoin medication. *Community Dent Oral epidemiol*, 1986, 14; 165-168.
231. MODEER, J.; DAHLLOF, G. Development of phenytoin-induced gingival overgrowth in non-institutionalized epileptic children subjected to different plaque control programs. *Alta Odontol Scand.* 1987; 45; 81-85.
232. KANTOR, M.; HASSELL, T. Increased accumulation of sulfated glycosaminoglycans in cultures of human fibroblasts from phenytoin induced gingival overgrowth. *J. Dent. Res.* 1983; 62; 383-387.
233. HALL, B.K.; SQUIRE, C.A. Ultrastructural quantitation of connective tissue changes in phenytoin-induced gingival overgrowth, in the ferret. *J. Dent. Res.* 1982; 61; 9442-9452.
234. DAHLLOF, G.; MODEER, T.; REINHOLT, F.P.; WIKSTROM, B.; HJERPE, A. Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin induced gingival overgrowth. *J. Periodont. Res.* 1986; 21; 13-21.
235. LUCAS, R.M.; HOWELL, L.P.; WALL, B.A. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A Histochemical and Ultrastructural Study. *J. Periodont.* 1985, 56; 211-215.
236. DELILJERS, G.L.; SANORO, F.; POLLI, N.; BRUNO, E.; FUMAGALLI; RISIOTTI, E. Light and electron microscopic study of Cyclosporin A-induced gingival hiperplasia. *J. Periodont.* 1986; 57; 771-775.
237. HASSELL, T.; GILBERT, G. Phenytoin sensitivity of fibroblast as the basis of susceptibility to gingival enlargement. *Am. J. Pathol* 1983, 112, 218-223.
238. HASSELL, T.; STANEK III, E. Evidence that healthy human gingiva contains functionally heterogeneous fibroblast subpopulations. *Arch Oral Biol.* 1983, 617-683.
239. COCKEY, G.; BOUGHMAN, J.A.; HARRIS, E.L.; HASSELL, T.M. Genetic control of variation in human gingival fibroblast proliferation rates in vitro. *Cell Devel, Biol.* 1989; 25; 255-259.
240. SCHNEIR, M.; OGATA, S.; FINEA. Confirmation that neither phenotype nor hydroxylation of collagen is altered in overgrown gingiva from diphenylhydantoin treated patients. *J. Dent. Res.* 1978; 57; 506-510.
241. BALLARD, J.B.; BUTLER, W.T. Proteins of the periodontium. Biochemical Studies on the Collagen and Noncollagenous Protein of Human gingivae. *J. Oral Pathol* 1974; 3; 176-184.
242. MODDER, T.; MENDEZ, C.; DAHLLOF, G. ANDUREN I, ANDERSSON, G. Effect of phenytoin medication on the metabolism of epidermal growth factor receptor in cultured gingival fibroblast. *J. Periodont Res.* 1990, 25; 120-127.
243. MODEER, T.; ANDERSON, G. Regulation of epidermal growth factor receptor metabolism in gingival fibroblasts by phenytoin in vitro. *J. Oral Pathol Med.* 1990, 19; 188-191.
244. BRUNIUS, G.; MODEER, T. Effect of phenytoin intracellular 45 Ca²⁺ accumulation in gingival fibroblasts in vitro. *J. Oral Pathol Med.* 1989; 18; 485-489.
245. WRANA, J.L.; SODEK, J.; BERR, L.; BELLOWES, C.G. The effects of platelet derived transformina growth factor B on normal human diploid gingival fibroblasts. *Eur J. Biochem* 1986; 159; 69-76.
246. HASSELL, T.M. Evidence for production of an inactive collagenase by fibroblasts from phenytoin-enlarged human gingivae. *J. Oral Pathol* 1982; 11; 310-317.
247. LIU, T.Z.; BHATNAGAR, R.S. Inhibition of Procollagen Proline-Hydroxylase by dilantin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1973; 142; 253-255.
248. MOY, L.S.; TAN EML.; HOLNESS, R.; VITTO, J. Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. *Arch Dermatol*, 1985; 121; 79-83.

249. MURPHY, G.; REYNOLDS, J.J.; BRETZ, V.; BAGGIOLINI, M. Partial purification of collagenase and gelatinase from polymorphonuclear leukocytes. *Biochem J.* 1987; 250. MURPHY, G.; HEMBRKY, R.M.; REYNOLDS, J.J. Characterization of aspecific antiserum to rabbit stromelysin and demon and stromelysin of collagenase and stromelysin by stimulated rabbit articular chondrocytes. *Coll Relat. Res.* 1986; 6; 351-364.
251. MURPHY, G.; COCKETT, M.I.; STEPHENS, P.E.; SMITH, B.J.; DOCHERTY, A.J.P. Stromelysin is an activator of procollagenase, a study with natural and recombinant enzymes. *Biochem J.* 1987; 245:265-268.
252. DRETTCHEN, K.L.; BOWLWS, A.M.; RAINES, A. Protection by phanytoin and calcium channel blocking agents against the toxicity of disopropyl fluorophosphate. *Toxicol, Appl, Pharmacol* 1986; 883, 584-589.
253. FUJII, A.; KOBAYASHIS, S. Nifedipine inhibits calcium uptake of nifedipine sensitive gingival fibroblast. *J. Dent. Res.* 1990; 67; 332 (Abst.).
254. JONES, C.; WIMBISH, G.; Hyalantoin. Antiepileptic drugs. In: FREY H. JANZ, D. Eds. Handbook of experimental pharmacology, Vol. 74 Berlin, Springer-Verlag, 1985, 351-419.
255. COLOMBANI, P.M.; ROBB, A.; HIESS, A.D. Cyclosporin a binding to calmodulin: A possible site of action on T-Lymphocytes. *Science* 1985; 225; 337-339.
256. ROSE, R.; ROCH, M.; NAHRWOOD, D. Folic acid transport by mammalian small intestine. *Am J. Physiol* 1978; 235; G. 170-175.
257. EILAM, Y.; AIREL, M.; JOBLONSKA, M.; GROSSOWICZ, N. On the mechanism of folate transport in isolated intestinal epithelial cell. *Am. J. Physion* 1981; 28; G. 170-175.
258. BEAGRIE, G.; SKOUGAARD, M. Observation on the life cycle of the gingival epithelial cells of mice as revealed by autoradiography. *Acta Odontol. Scand.* 1962; 20; 17-31.
259. ENGLER, W.O.; RAMFJORD, S.; HINKLER, J. Development of epithelial and gingival sulcus in rhesus monkey. *J. Periodonto* 1965; 36; 44-56.
260. DREW, H.; VOGEL, R.; MOLOFSKY, W.; BAKER, H.; FRANK, O. Effects of folate on phenytoin hyperplasia. *J. Clin Periodont.* 1987; 14; 350-356.
261. BROWN, R.S.; STANISLAO, P.T.; BEAVER, W.T.; BOTTOMELEY, W.K. The administration of folic acid to institutionalized epileptics: a double blind, randomized, placebo controlled parallel study. *Oral Surg. Oral Med, Oral Pathol* 1991; 72; In Press.
262. VOGEL, R.I. Relationship of folic acid to phenytoin-induced gingival overgrowth in: HASSELL, T.M.; JOHNTON, M.C.; DUDLEY, K.H. Eds. Phenytoin-induced teratology and gingival pathology. New York Raven Press, 1980, 163-178.
263. DILL, R.E.; MILLER, E.; KATHERINE; WEIL, T.; LESLEY, STACY; FARMER, R.G.; IACOPINO, M.A. Phenytoin increases gene expression for platelet-derived growth factor b chain in macrophages and monocytes. *J. Periodontol*, 1993; 64; 169-173.
264. DILL, R.E.; JONES, R.G.; DAVISWL. Phenytoin-induced connectives tissue growth in the rat. *Anat Rec.* 1986; 215; 99-105.
265. DILL, R.E.; DAVIS, W.L.; ZIMMERMAN, E.R. Quantitation of phagocytic cells in phenytoin-induced connective tissue proliferation in the rat. *J. Periodontol*, 1988; 59; 190-197.
266. HALL, B.K.; SQUIRE, C.A. Ultrastructural quantitation of connective tissue changes in phenytoin-induced gingival overgrowth in the ferret. *J. Dent. Res.* 1982; 61, 942-952.
267. ANGELOPOULOS, A.P.; GOAZ, P. W. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral surg, oral Med, oral pathol* 1972; 34; 898-906.
268. HASSELL, T.M.; O'DONNELL, J.; PEARLMAN, J.; TESINI, D.; MURPHY, T.; BESTH. Phenytoin induced gingival overgrowth in institutionalized epileptics. *J. Clin Periodontol* 1984; 11, 242-253.
269. HASSELL, T.M.; ROEBUCK, S.; PAGE, R.C.; WRAY, S.H. Quantitative histopathologic assesment of developing phenytoin-induced gingival overgrowth in the cat. *J. Clin Periodontol* 1982; 9, 365-372.
270. NUKI, K.; COOPER, S.H. The role of inflammation in the pathogenesis of gingival enlargement during the administration of diphenylhydantoin sodium in cats. *J. Periodont. Res.* 1972; 1, 102-110.
271. SHIMOKADO, K.; RAINES, E.W.; MADTES, D.K.; BARRETT, T.B.; BENDITTEP, ROSS, R. A significant part of macrophage-derived growth factor consists of at least two forms of P.D.GF. *Cell* 1985; 43, 277-286.
272. MADTES, D.K.; RAINES, E.W.; SAKARIASSEN, K.S. et al. Induction of transforming growth Factor- α in activated human alveolar macrophages. *Cell* 1988; 53, 285-293.