

To ad
00765

F. G.
314
T.

**SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTOS GINGIVALES EN PACIENTES QUE
INGIEREN FENITOINA COMO MEDICAMENTO ANTICONVULSIVANTE**

**DIANA XIMENA BARON BUSTOS
MARTINA CATALINA CASAS COTES
MARTHA INES GARCIA ARIZA
ANA LUCIA HERNANDEZ OLMOS
ALICIA MARCELA SEPULVEDA EGURROLA**

18-7-01-MLP

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

1999

**SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTOS GINGIVALES EN PACIENTES QUE
INGIEREN FENITOINA COMO MEDICAMENTO ANTICONVULSIVANTE**

**Diana Ximena Barón B.
Martina Catalina Casas C.
Martha Inés García A.
Ana Lucia Hernández O.
Alicia Marcela Sepúlveda E.**

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
SANTAFE DE BOGOTÁ, D.C.**

1999

**SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTOS GINGIVALES EN PACIENTES QUE
INGIEREN FENITOINA COMO MEDICAMENTO ANTICONVULSIVANTE**

**Diana Ximena Barón B.
Martina Catalina Casas C.
Martha Inés García A.
Ana Lucia Hernández O.
Alicia Marcela Sepúlveda E.**

DIRECTOR

**Gustavo Morales Rodríguez
Odontólogo Especialista en Periodoncia y Biología Oral**

ASESOR METODOLOGICO

**María Alejandra González B.
Odontóloga Magistra en Administración en Salud**

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO
SANTAFE DE BOGOTA, D.C**

1999

**SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTOS GINGIVALES EN PACIENTES QUE
INGIEREN FENITOINA COMO MEDICAMENTO ANTICONVULSIVANTE
COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO 1999**

Barón, DX. Casas, M.C. García, M.I.
Hernández AL. Sepulveda, AM.*
Morales, G. **
González, MA***

Resúmen. Este estudio se realizó en 15 pacientes, 8 hombres y 7 mujeres con un rango de edad entre 16 y 45 años, con un promedio de edad de 34 años, que asisten a la Liga Central Contra la Epilepsia y que toman como droga anticonvulsivante fenitoína con una dosis diaria de 300 mg cada uno. Los pacientes fueron distribuidos de acuerdo a la edad en 3 grupos, pacientes adolescentes de 15 a 18 años, adultos jóvenes de 18 a 35 años y adultos mayores de 35 años. También se distribuyeron en 3 grupos de acuerdo al tiempo de ingesta del medicamento en : de 6 meses a 5 años, de 6 a 10 años y más de 10 años, para la prevalencia del agrandamiento gingival se tomó el índice de agrandamiento distribuyendolo en grados 0,1,2,3; 0 si el paciente no presenta agrandamiento gingival, 1 si presentaba menos de 33% de los dientes con agrandamiento, entre 33 y 66% y más del 66% respectivamente. Se tomaron parámetros clínicos como profundidad de sondaje clínico, nivel de inserción clínico, índice de placa e índice gingival. Los resultados mostraron que el mayor índice de agrandamiento gingival se presentó en pacientes adultos jóvenes. 14 de los 15 pacientes presentaron alguno de los grados de agrandamiento gingival. La relación entre el tiempo de ingesta e índice de agrandamiento mostró que no por llevar mayor tiempo de ingesta hay mayor agrandamiento gingival. Se evidenció que el índice de placa puede tener una relación directa con la severidad del agrandamiento gingival.

Palabras claves: Epilepsia, fenitoína, agrandamiento gingival.

INTRODUCCION

Algunas de las enfermedades sistémicas como la Epilepsia requieren una terapia farmacológica de uso prolongado, estos fármacos anticonvulsivantes producen efectos adversos en el organismo, como también cambios patológicos en los tejidos periodontales, con mayor frecuencia el agrandamiento gingival. La Epilepsia no es una enfermedad, es un síntoma, igual que una presión sanguínea elevada. Viene del

término griego "estar poseído". Para la opinión pública se asocia a las convulsiones generalizadas del gran mal, pero la palabra abarca todo tipo de crisis, tanto grandes como pequeñas, en la epilepsia existe una alteración o actividad eléctrica normal de las células nerviosas del cerebro, con brotes súbitos de energía excesiva. Se trata de una crisis o convulsión y entre ellas el cerebro funciona normalmente. Cuando la actividad se extiende a todo el cerebro el paciente experimenta una crisis generalizada. Estas pueden iniciarse si un punto de partida local y esos ataques primarios incluyen las crisis de gran mal y pequeño mal. (Hunt. A.1980).

* Estudiantes X semestre del Colegio Universitario Colombiano.

** Asesor científico. Odontólogo Especialista en Periodoncia y biología Oral.

*** Asesor metodológico. Odontólogo Magister en Administración en Salud.

De igual manera "Epilepsia" se podría definir como un grupo de trastornos o epilepsias que tal vez comprendan mecanismos fisiopatológicos semejantes, pero, originados en diferentes regiones anatómicas del encéfalo que tienen diferentes causas y están asociadas con distintas manifestaciones electroencefalográficas. (Sutherland, J., 1982).

También se puede considerar la "Epilepsia", como un síntoma de descarga neuronal transitoria excesiva, producida por causas intracraneales o extracraneales; se caracteriza por episodios separados que tienden a ser recurrentes, en los que hay una alteración del movimiento, de la sensación, de la conducta, de la percepción de la conciencia o de todo ello. (Sutherland, J., 1982).

La difenilhidantoína sódica o fenitoina es utilizada como medicamento anticonvulsivante en el tratamiento de la epilepsia. Se ha observado en estudios que el 50% de los pacientes dentados tratados con el medicamento, desarrollan una hiperplasia característica localizada generalmente en la papila y margen gingival. El crecimiento excesivo del tejido implica alteración del metabolismo del colágeno. El mecanismo exacto de como se produce la lesión no se conoce, sin embargo se sabe que la droga actúa directamente sobre el fibroblasto, haciendo que este se multiplique y funcione con mayor actividad en la producción de colágeno. Este agrandamiento tiende a desaparecer cuando se interrumpe la administración de la droga. (Grant, D. 1975). Por esta razón cabe preguntarse: Cuál es la severidad en el agrandamiento gingival en pacientes que ingieren fenitoina que asisten a la liga central contra la epilepsia?.

La hiperplasia gingival consiste en un

agrandamiento de la papila interdental con la encía marginal menos envuelta, como un crecimiento que empuja hacia afuera formando masas de tejidos triangulares móviles y firmes. Gradualmente los cambios gingivales se vuelven más difusos y el agrandamiento toma la forma de una masa discreta sin dolor de tejido gingival que es de alguna manera lobulado firme y rosadizo. La gingiva hiperplásica gradualmente se invade en las coronas anatómicas del diente con la reducción de la corona clínica. Algunos medicamentos y agentes terapéuticos pueden ocasionar cambios patológicos en los tejidos periodontales, sobre todo los que se utilizan para los pacientes epilépticos.

Este desorden fue reconocido por Kimball en 1939, poco después de la introducción de la Fenitoina para el control de los ataques epilépticos, pero no solo la fenitoina, también la ciclosporina y los bloqueadores de canales de calcio inducen al agrandamiento gingival. La aparición de este fenómeno en casos muy avanzados puede interferir con el lenguaje, la masticación, el nacimiento de dientes (Jones JE., y col. 1988) y ser a su vez estéticamente indeseable. Factores no farmacológicos tales como congénitos, hormonales o una deficiente higiene oral por largo tiempo pueden estar asociados con el agrandamiento gingival. Sin embargo el agrandamiento gingival inducido medicamento es más severo. El objetivo de este estudio fue determinar la severidad de agrandamientos gingivales en pacientes que ingieren fenitoina como medicamento anticonvulsivante, determinar la severidad del agrandamiento gingival según género y edad en pacientes que ingieren fenitoina, correlacionar la dosis diaria del medicamento anticonvulsivante con la presencia o ausencia y severidad del

agrandamiento gingival, identificar la duración que el paciente lleva tomando el anticonvulsivante, y su relación con la severidad del agrandamiento, correlacionar el índice de placa con el índice de agrandamiento gingival.

MATERIALES Y METODOS

El tipo de estudio fué descriptivo. Se tomaron pacientes que asisten a odontología, de aceptación voluntaria seleccionados bajo los siguientes criterios de inclusión y exclusión: Pacientes mayores de 15 años, que pertenezcan a la Liga Central Contra la Epilepsia, que estén tomando fenitoína como medicamentos para el control de la Epilepsia mínimo por 6 meses, pacientes que no hayan recibido tratamiento odontológico durante los últimos 6 meses y que tengan más de 10 dientes presentes en boca. Se tomaron las variables de: Género; edad (mayores de 15 años) clasificados en adolescentes 15 a 18 años, adulto joven 19 a 35 años y adultos mayores de 35 años; índice de agrandamiento gingival que mide la severidad del agrandamiento gingival de los dientes presentes expresado en porcentaje.

IA: Porcentaje de dientes con agrandamiento gingival donde $\frac{n2 \times 100}{n1} = IA$

n2: No de dientes con agrandamiento

n1: Total de dientes presentes

Grado 0 No respuesta

Grado 1 - de 33% de los dientes con agrandamiento gingival.

Grado 2 33-66% de los dientes con agrandamiento gingival.

Grado 3 > 66% de los dientes con agrndamiento gingival.

También se tomó la variable de índice de placa (Silness y Loe 1964) el cual suministra información cuantitativa, la

intención es lograr un "Mapa de Placa" del paciente que de acuerdo con los hábitos de higiene oral.

Otra de las variables fué la del índice gingival (Loe y Silness 1965) el cual mide la gravedad de la respuesta inflamatoria alrededor de todos los dientes presentes en boca. La gingivitis se evalúa en las cuatro unidades de encía (V,L,M,D) correspondientes a cada diente presente en boca.

Se tuvo en cuenta también la dosis diaria del medicamento que se mide como la cantidad de miligramos que esta tomando el paciente y cada cuanto ingiere esta dosis. Incluye también la forma o presentación comercial del medicamento. El tiempo de ingesta del medicamento es el tiempo que lleva el paciente con el tratamiento con la Fenitoína.

Se utilizó como instrumento 1 la aceptación voluntaria del paciente, y como instrumento la historia Clínica.

Se realizó este estudio con 15 pacientes, 8 hombres y 7 mujeres que tenían un rango de edad entre 15 y 45 años y un promedio de 35.6. Estos pacientes asisten a consulta odontológica a la liga central contra la Epilepsia de aceptación voluntaria para la realización del estudio. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de acuerdo a la edad: Adolescentes, entre 15 a 18 años; adultos jóvenes, entre 19 a 35 años y adultos, mayores de 35 años. También se tuvo en cuenta el tiempo de ingesta del medicamento: de 6 meses a 5 años, de 6 años a 10 años y más de 10 años. Los pacientes tenían que estar tomando fenitoína como medicamento para el control de la epilepsia como mínimo durante 6 meses; que no hayan recibido tratamiento odontológico durante los últimos 6 meses y que tengan más de 10 dientes. Para tomar parte de este estudio

se les realizó una historia clínica minuciosa que incluía información general del paciente, como : Si tiene o no epilepsia, que tipo de epilepsia, hace cuanto la tiene, como la controla, que medicamento esta tomando, dosis, hace cuanto la toma. Posteriormente con relación a la higiene oral se les realizó una evaluación periodontal donde se efectuó un examen clínico periodontal, control de placa bacteriana, índice de placa, índice gingival, profundidad de sondaje clínico y nivel de inserción clínico para la elaboración de este examen se utilizó una sonda periodontal PW23, liquido revelador de placa bacteriana y un instrumental básico que consta de espejo oral, explorador, cucharilla y pinzas algodonerías; también se utilizaron materiales de barrera como lo son guantes, tapabocas, y visor de protección, todo esto para llevar a cabo y verificar, determinar el agrandamiento gingival en pacientes que ingieren fenitoina. El componente primordial es el diligenciamiento de la historia clínica de cada paciente y su estado o condición sistémica haciendo énfasis en el control farmacológico que tiene cada uno, luego se le explicó al paciente sobre su estado periodontal, a continuación se le realizará el sondaje periodontal, se tomará índice gingival de (Loe y Silness 1965) y control de placa bacteriana (Silness y Loe, 1964); se determinó la presencia de agrandamiento gingival y el estado de la encía de cada paciente, a los cuales se les cuantificó la cantidad de placa presente y las características clínicas gingivales. Este examen se tomó con la sonda periodontal PW 23. Luego de haber realizado este examen clínico se les realizó a los pacientes instrucción de su higiene oral y motivación en cuanto a su cepillado para mejorar su estado periodontal, el cual se

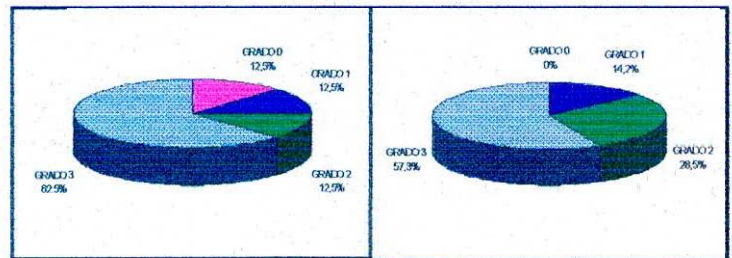
realizó con cepillo dental, crema, y seda dental. Se evidencia la dificultad para captar los pacientes debido a que algunos han fallecido y otros cambiaron de lugar de residencia. Muchos pacientes presentaron discapacidades físicas lo cual impidió el desplazamiento hasta el lugar del examen odontológico.

Para el procesamiento de la información se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central del tipo porcentaje para las variables Edad, índice gingival, índice de placa, ausencia y presencia de agrandamiento, se utilizó promedio y rango de edad para la variable de tiempo de ingesta del medicamento.

RESULTADOS

Según género se encontró que 5 de los 8 hombres examinados presentaron un índice de agrandamiento gingival grado 3, mientras que 4 de 7 mujeres presentaron índice de agrandamiento grado 2. (Gráfico 1).

GRAFICO 1. SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL SEGUN GENERO



HOMBRES

MUJERES

De acuerdo a la variable propuesta de severidad de agrandamiento gingival según rango de edad en el grupo de 19 a 35 años 4 personas presentaron I.A.G grado 3, que corresponden al 57% de este grupo. (Gráfico 2).



La presencia o ausencia de agrandamiento gingival de acuerdo a la dosis diaria del medicamento muestra que 93.4% corresponde a 14 pacientes que tuvo algún grado de agrandamiento y el 6.6% corresponde a un paciente que presenta ausencia de agrandamiento.(Gráfico 3).



El agrandamiento gingival según tiempo de ingesta del medicamento en el grupo de 6 meses a 5 años 6 personas presentan el 1.5 promedio índice de agrandamiento gingival que corresponden al 40% de este grupo, de los cuales de 6 a 10 años 5 pacientes presentan un promedio de índice de agrandamiento de 2.6 que corresponden al 3.33%.(Gráfico 4).



De acuerdo al índice de placa y la severidad de agrandamiento gingival, encontramos que en grado 1 es de 1,5%; en grado 2 es de 2,36% y en grado 3 es de 2.0.(Gráfico 5).



El promedio de índice de placa fué de grado de 2.05 del total de los pacientes . El promedio de índice gingival fué de grado 1.92 del total de los pacientes. El promedio de índice de agrandamiento gingival fué de grado 2.0 del total de los pacientes.

DISCUSION

En el estudio realizado se encontró que los hombres presentaron mayor severidad de agrandamiento gingival que las mujeres. Kappur,R.N en 1973 reportó que no hay predilección de sexo respecto al grado de agrandamiento gingival. En la revisión bibliográfica sobre otros estudios realizados no existe ningún otro reporte del género en relación con el agrandamiento gingival puesto que cualquier persona que tome fenitoina puede desarrollar la patogenésis de esta lesión, además existen factores genéticos que pueden contribuir a la aparición del agrandamiento gingival.

De acuerdo con el resultado del presente estudio se encontró que el mayor índice de agrandamiento gingival fué en pacientes

de los 19-35 años . Corroborando en hallazgos de (Bacock, J.R y Nelson 1964) encontraron que el agrandamiento gingival tiende a ser más severo en pacientes jóvenes con una edad promedio de 20 a 40 años. Por esta razón en este estudio se tomaron pacientes mayores de 15 años debido al mayor agrandamiento gingival que presentaron en varias investigaciones, en cuanto a la edad el estudio produjo resultados en adición con dos grupos de pacientes. Los pacientes jóvenes exhibieron una lesión más severa como se esperaba, una tendencia no muy importante fué vista cuando la edad fue restringida a 20-40 años.

Según el índice de placa y severidad del agrandamiento el estudio mostró que en los pacientes con menor índice de placa el grado de agrandamiento gingival correspondió al grado 1, mostrando una tendencia a aumentar el índice de agrandamiento gingival con el mayor índice de placa. Esto ha demostrado que el agrandamiento gingival asociado con la fenitoina puede ser reducido o posiblemente prevenido por un control de placa absoluta el cual tiende a eliminar la inflamación gingival. Corroborando los estudios de Ciancio S.G. 1970, Hall W.B. 1969, una inadecuada higiene oral puede ser la causa del volumen de agrandamiento y esto contribuye a fomentar la irritación y un consecuente círculo vicioso de incremento de hiperplasia e irritación. (Meyers, F. 1980). En el estudio que realizaron Winston y col. 1994, en el cual presenta a la placa bacteriana como factor etiológico para el agrandamiento gingival inducido por fenitoina se determinó que la hiperplasia usualmente comienza de 2 a tres meses después de que la terapia es iniciada y se observó un alargamiento indoloro en la papila interdental . Según Steven C. y

Arnold D. en 1981, dicen que los niveles mínimos de fenitoina, el suero en la saliva y la placa bacteriana, parecen ser requisitos en el desarrollo y mantenimiento del agrandamiento gingival. Muchos estudios han mostrado una correlación positiva entre este agrandamiento gingival y la higiene oral. (Nuki & Cooper 1972). Reportes previos han concluido que un control de placa riguroso eliminando la inflamación gingival puede minimizar o prevenir posiblemente tal agrandamiento. (Hall 1969).

El promedio de índice de placa en el presente estudio fué de 2.05 del total de pacientes. Una correlación significativa fué observada entre las cifras de placa y el agrandamiento gingival; esto soporta el resultado del estudio de Angelopoulos y Goaz 1972, pero surge la siguiente pregunta ¿ si la placa es la causa o la consecuencia de los cambios gingivales? . Muchos estudios muestran una asociación entre el estado de higiene oral y tanto la prevalencia y severidad del agrandamiento gingival inducido por medicamentos (Addy y col 1982). Esto sugiere que la inflamación inducida por placa puede ser importante en el desarrollo y expresión de los cambios gingivales. A pesar de las altas cifras de placa que se pueden presentar en pacientes con agrandamiento gingival hay una pequeña evidencia que sugiere que los cambios gingivales realzan la progresión de la enfermedad gingival y mortalidad dental. (Seymour y col 1985). Es concebible que los cambios en los fibroblastos gingivales puedan ser una reacción inducida por el medicamento hacia la inflamación inducida por placa o ambas. Hay una evidencia epidemiológica considerable de que la inflamación gingival inducida por placa exacerva la expresión del agrandamiento gingival inducido por

medicamento. (Daley y col 1986). Además hay muchos estudios que mejoran las medidas de higiene oral inhibe el desarrollo y la recurrencia del agrandamiento gingival (O'Neil & figuras 1982). Puede estar discutido que los cambios inflamatorios inducidos por placa dentro de los tejidos gingivales intensifican la interacción entre el medicamento y los fibroblastos gingivales. La fenitoina posee propiedades inmunosupresoras (Sorrell y col.1971), lo cual ha dirigido hacia las investigaciones de linfocitos del agrandamiento gingival inducido por fenitoina que en los controles sanos o en la gingiva inflamada.

Teniendo en cuenta el tiempo de ingesta del medicamento con relación a la severidad del agrandamiento gingival, el estudio mostró que no por llevar más tiempo de ingesta del medicamento se presenta un mayor IA.G. Hubo más IAG en pacientes que llevan de 6 a 10 años de ingesta del medicamento que en los pacientes que llevan más de 10 años ingiriendo este medicamento. Este estudio corrobora los hallazgos de Daley y col en 1986, en los cuales reporta que los cambios gingivales pueden ocurrir dentro de los 3 meses de la iniciación del medicamento (Hassel y col 1981). El patrón de desarrollo de agrandamiento muestra variación intra-paciente pero puede alcanzar un estado de equilibrio dentro del primer año de iniciada la medicación. Cuando en la terapia con el medicamento, o la actividad sistémica puede alterar este estado e inducir nuevos cambios gingivales.

CONCLUSIONES

Según en el estudio realizado se encontró que de acuerdo al género la severidad de agrandamiento gingival en pacientes que ingieren fenitoina, los hombres

presentaron más agrandamiento que las mujeres. En cuanto a la edad se determinó que en el grupo de pacientes de 19 a 35 años se obtuvo el mayor porcentaje (57%) en grado 3. El 93.4% de los pacientes examinados presentó agrandamiento gingival, comparado con un 6.6% de los pacientes el cual no presentó agrandamiento. Según el tiempo de ingesta del medicamento, el grupo de 6 a 10 años presentó mayor promedio de índice de agrandamiento gingival con un valor de 2.6. El estudio reportó que el índice de placa mayor fué de 2.36 en agrandamiento gingival grado 2. Al igual se puede concluir que se muestra asociación entre el estado de higiene oral y la severidad del agrandamiento inducido por medicamentos. Esto muestra que la inflamación gingival inducida por placa puede ser importante en el desarrollo y expresión de los cambios gingivales. También los factores genéticos pueden influenciar en el metabolismo del medicamento, farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los muchos cambios inflamatorios que ocurren dentro de los tejidos gingivales parecen manejar la interacción entre el medicamento, los fibroblastos y la subsecuente actividad de esta célula. La patogenésis del agrandamiento gingival es todavía incierta, y el tratamiento está limitado al mantenimiento de un nivel alto de higiene oral y a la remoción quirúrgica del tejido agrandado. Algunos factores pueden influir en la relación entre el medicamento y los componentes del tejido gingival. Hay que tener en cuenta algunos factores como son la edad, predisposición genética, variables farmacocinéticas, histopatología, factores ultraestructurales y cambios inflamatorios, acción inducida por el medicamento sobre los factores de crecimiento.

RECOMENDACIONES

Se recomienda para una futura investigación hacer una correlación entre los diferentes medicamentos anticonvulsivantes que puedan producir agrandamiento gingival, y a su vez, hacer un estudio inmunohistológico para acercarnos con certeza y exactitud a la etiología de esta lesión, y así investigar la naturaleza multifactorial del agrandamiento gingival inducido por medicamentos, con una referencia particular de los siguientes factores: edad, predisposición genética, variables farmacocinéticas, alteraciones inducidas por los medicamentos en la homeostasis del tejido conectivo gingival, factores ultraestructurales y cambios inflamatorios, y en la acción inducida por los medicamentos sobre los factores de crecimiento.

BIBLIOGRAFIA

- AAS, E.: "hiperplastic gingiva diphenylhydantoin". *Acta Odontol Scan (Suppl 34)* 21: 1.1963.
- ADDY, V., MCELNAY, I.G., EYRE, D. G., CAMPBELL, N. & D'AREY, P.F 1983. "Risk factors in phenytoin induced gingival hyperplasia. *Journal of Periodontology* 54. 373-377.
- ANGELOPOULUS, A.P. & GOAZ, P.W. 1972. "Incidence of the diphenylhydantoin gingival hyperplasia". *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 34, 898-906.
- BABCOCK, J.R. AND NELSON G.H. "Gingival hyperplasia and dilantin content of saliva: A pilot Study. *J Am Dent Assoc* 68: 195,1964.
- BALL D.E, MCLAUGHLIN R.A, SEYMOUR R.A, KAMALI F. "Plasma and saliva concentrations of phenytoin and 5-(4-Hidroxifenil)-5-phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients" *J periodontol*, volume 67, number 6, June 1996.
- BERG, M.J., FINCHAM, R.W., EBERT, B.E. & SSCHOTTELIUS, D. D. 1988. "Decrease of serum folates in healthy male volunteers taking phenytoin. *Epilepsy*" 29,67-73.
- BERGMAN C.L. "Dilantil (diphenylhydantoin): Its effects of gingival tissues". *Dent Dig* 73:63 1967.
- BRUNIUS G, Yucel-Lindberg T, Shinoda K, Modéer T "Effect of phenytoin on interleukin 1B production in human gingival fibroblast challenged to tumor necrosis factor in vitro". *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 27-33. Munksgaard. 1996.
- BUTLER T.C. "The metabolic conversion of 5,5-diphenylhydantoin to 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin. " *J Pharmacol Exp Ther* 1957; 119:1-11.
- CIANCIO, S.G. "Gingival hiperplasia and diphenylhydantoin: a longitudinal study. *J Dent Res* 49: Abst 65, 1970.
- CIANCIO, S.G., YAFE, S.J., and CATZ, C.C: "Gingival hyperplasia and- diphenilhydantoin ". *J periodontol* 43: 411, 1972.
- CHANG T, GLAZKO AJ. Phenytoin. Biotransformation. In WOODBURY DM, PENRY JK, PIPPENGER CE, Eds. *Atiepileptic Drugs* 2nd ed. New York, Raven Press; 1982; 209-226.
- COCKEY, G., BOUGH MAN J. & HASELL, T. 1987. " Phenytoin response of gingival fibroblast from human twins". *Journal of Dental Research*. 66,320.
- COHEN RE, AMMONS W. "lasers in periodontics : position paper". *J Periodontol* 1996 ; 67(8): 826-30.
- CONARD GJ, HAAVIK CO, FINGER KF. "Binding of 5,5- diphenylhidantoin and its major metabolite to human and rat plasma proteins. *J Pharm Sci* 1971; 60: 1642-1646.
- CONARD, J.G., JEFFAY, H., BOSHES, L., And STEINBERG, A.D.: "Levels of 5,5-Diphenylhydantoin and its major metabolite in human serum, saliva and hyperplastic gingival ". *J Dent Rest* 53:1223, 1974.
- DILL, R.E., MILLER, E.K., WEIL, T., LESLEY, S., FARMER, G.R. & IACOPINO,, A.M. 1993. "Phenytoin increases gene expression for platelet-derived growth factor B chain in macrophages and monocytes". *Journal of Periodontology*. 64, 169-173.
- DUDLEY, K.H.: "Phenytoin metabolism. HASELL, T., JONSTON, M. And DUDLEY, K. (eds), "Phenytoin Induced Teratology and Gingival Pathology", pp 13-24, New York, Raven Press, 1980.
- GARDNER, A.F., COPELAND, C.M., AND KLINZE, E.E.: "An investigation of dilantin gingival hyperplasia with review of literature". *J Dent Assoc S Africa* 18: 360,1963.
- GENCO, Robert J; HENRY M; GOLDMAN; COHEN, Periodoncia, Editorial Interamericana Mc Graw Hill 1993; Pag. 283-287.
- GOULTCHIN, J. & SHOSKAN, S. 1980. "Inhibition of collagen breakdown by diphenylhydantoin". *Biochemistry Biophys Acta* 631,188.

- GOODMAN, Alfred; GILMAN, Theodore, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Editorial Panamericana, Buenos Aires 1986, Pag. 432-439; 442-444.
- HARRISTH, EWALT JR. "Complication following use of sodium diphenyl hydantoinate (Dilantil) therapy". *J Okla State Med Assoc* 1942., 35: 365-70.
- HARRISON, *Medicina Interna* , quinta edición tomo II, Pag.2145-2293.
- HASSELL, T.M., AND COOPER, C.G.: "Phenytoin-induced gingival overgrowth in a mongrel cat model". HASSELL.T.M., JONSTON, M., AND DUDLEY, K. (eds), "Phenytoin-Induced Teratology and Gingival Pathology, pp 147-162, New York Raven Press, 1980.
- HASSEL T.M. 1981. "Epilepsy and the oral manifestation of phenytoin therapy ". Basel: Kargel.
- HASSELL, T., O'DONNELL, J., PEARLMAN, TESINI, D., MURPHY, T & BEST, H. 1984. "Phenytoin-induced gingival overgrowth in institutionalized epileptics. *Journal of Clinical Investigation* 41, 1263-1276.
- HASSELL, T.M. & GILBERT, G.H. 1983. "Phenytoin Sensitivity of fibroblast as the basis for susceptibility to gingival enlargement". *American Journal of Pathology* 112, 218-223.
- HASSELL, T.M., Page, R.C., NARAYANAN, A.S. & COOPER, C.G. 1976. "Diphenylhydantoin (Dilantil) Gingival hyperplasia; drug-induced av normality of connective tissue". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States America*.
- HASSELL, T.M., Page, R.C., NARAYANAN, A.S. & COOPER, C.G. 1976. "Diphenylhydantoin (Dilantil) Gingival hyperplasia; drug-induced av normality of connective tissue". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States America* 73,2909-2912.-
- HASELL T.M, O'DONNELL J, PEARLMAN J, TESINI D, BEST H, MURPHY T. "Salivary phenytoin levels in institutionalized epileptics". *J Chron Dis* 1983; 36:889-906.
- KAPUR,RN., GIRGIS, S., LITTLE, T.M; and MASOTTI, R.E. "Diphenyl hidantoin- induced gingival hiperplasia: its relationship to dose and serum level . *Dev med child neuro*"l 17: 421,1973.
- KIMBALL OP. "The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate". *JAMA* 1939; 112: 1244-1250.
- KANTOR, W.L. & HASSELL, T.M. 1983. "Increased accumulation of sulfated glycosaminoglycans in cultures of human fibroblasts from phenytoin-induced gingival overgrowth". *Journal of Dental Research* 62, 383-387.
- KINANE, D.F., DRUMMONT, J.R. & CHISHOLM, D.M. 1990. "Langerhans cells in human chronic gingivitis and phenytoin-induced gingival hyperplasia". *Archives of Oral Biology* 35, 561-564.
- KUTSCH VK, BLANKENAU RJ. "Surgical applications of the argon laser. In :Miserendino CJ, Pick RM, eds. "Lasers in dentistry" . Lombard, Ill: Quintessence; 1995:129-43.
- KUTSCH VK . "Lasers in dentistry: comparing wabelengths". *JADA* 1993; 124(2): 49-53.
- LITTLE T.M, GIRGIS S.S and MASOTTI, R.E. "Diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia: its response to changes in drug dosage. *Dev Med Child Neurol* 17: 421,1975.
- LOE H. "The gingival index, plaque index and retention index systems". *J Periodontol* 1967., 38:610-6.
- MACLAUGHLIN WS, BALL DE, SEYMOUR RA, KAMALI F, WHITE K : "the farmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrwth". *J Clin Periodontol* 1995; 22: 942-945. Munksgaard, 1995.
- MALLEK, H.M. & NAKAMOTO, T. 1981. "Dilantin and folic acid status:clinical implications for the periodontis. *Journal of Periodontology* 52, 255-259.
- MATTON, Jhon S, BLANKENAU, Richard, "Use of argon laser to treat drug-induced gingival overgrowth" *JADA*, Vol 129, January 1998. (78-82).
- MATZKE GR, BRUNDAGE RC, SAWCHUK R.J. "Protein binding of phenytoin , p-hydroxy phenytoin glucuronide. *J Clin pharmacol* 1986;26:677-679.
- MEYERS, Frederik, *Manual de Farmacologia Clínica*, editorial El Manual Moderno S.A, Madrid, 1980.
- MISERENDINO L, NEIBURGER E, PICK R. "Current status of lasers in dentistry". *Illinois Dent J* 1987; 56 (4): 254-7.
- MODEER, T. AND DUREN Y, LERNER UH. "Enhanced prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblast isolated from patient treated with phenytoin". *J Oral Pathol Med*. 1992; 21: 251-255.
- MODEER, T. & ANDERSON, G.1990. "Regulation of epidermal growth factor receptor metabolism in gingival fibroblast by phenitoyin in vitro". *Journal of Oral Phatology and Medicine*.
- MODEER, T., BRUNIUS , G., IINOMA, M.& LERNER, U.H.1992. "Phenytoine potentiates interleukine-1-induced prostaglandine biosynthesis in human gingival fibroblast". *British Journal of Pharmacology* 106, 574-578.
- MODEERT, BRUNIUS G, MENDEZ C, JUNNITI-BERGGREN L, BERGGREN P-O. "Influence of

- phenytoin on cytoplasmic free Ca² level in human gingival fibroblast". *J Cell Physiol* 1989; 139:610-616.
- MODEER, T. & DAHLLOF, G. 1987. "Development of phenytoin-induced gingival overgrowth in non-institutionalized epileptic children subjected to different plaque control programs". *Acta Odontologica Scandinavica* 45, 81-85.
- MUCKLOW JC, BENDING MR, KAHN GC, DOLLERY CT. Drug concentration in saliva. *Clin Pharmacol* 1977; 4:185-191.
- NARAYANAN, A.S., MEYERS, D.F. & PAGE, R.C. 1988. "Regulation of collagen production in fibroblasts cultured from normal and phenytoin-induced hyperplastic human gingiva". *Journal of Periodontal Research* 23, 118-121.
- NUKIK, COOPER S. "The role of inflammation in the pathogenesis of gingival enlargement during the administration of diphenylhydantoin sodium in cats". 1972.
- PARRADO, Ralph, *Farmacologia clinica, segunda edición, editorial El Manual Universitario*, Pag. 210-211; 214-215; 277-278.
- PAXTON JW, WHITING B, STEPPEN KW. "Phenytoin concentrations in mixed, parotid and submandibular saliva and serum measured by radioimmunoassay. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 185-191.
- PENARROCHA-DIAGO M, BAGAN-SEBASTIAN JV, VERA-SEMPERE F. "Diphenylhydantoin induced gingival overgrowth in human: a clinicopathological study". *J Periodontol* 1990; 61:571-574.
- PICK RM, PECARO BC, SIBERMAN CJ. "The laser gingivectomy: the use of the CO₂ laser for the removal of phenytoin hyperplasia". *J periodontol* 1985; 56(8):492-6.
- PILSTROM, B.L., CARLSON, J., SMIT, Q.T., BASTIEM, S., AND KEENAN, K.M.: "Prevention of phenytoin associated gingival enlargement- A 15 Month longitudinal study". *J Periodontol* 51 : 311, 1980.
- POPPELL TD, KEELING SD, COLLINS JF AND HASSELL TM: "Effect of folic acid on recurrence of phenytoin-induced gingival overgrowth following gingivectomy". *J Clin Periodontol* 1991; 18:134-139.
- READER, Z.A. "Gingival hyperplasia resulting from diphenylhydantoin sodium: review of literature". *J Oral Surg* 8:25, 1950.
- ROMANOS, G.E., STRUB, J.R. & BERNIMOULIN, J.P. 1993. "Immunohistochemical distribution of extracellular-matrix proteins as a diagnostic parameter in healthy and diseased gingiva". *Journal of Periodontology* 64, 110-119.
- RONALD S, Brown, DDS, Ms, Phillip T, "The administration of folic to institutionalized epileptic adults with phenytoin - induced gingival hyperplasia" *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71(5) 565-568, May 1991.
- SCHMITH, D. & KUPFERBERG, H.J. 1975. "Diphenylhydantoin, phenobarbital and primidone in saliva, plasma and cerebro-spinal fluid". *Epilepsia* 16, 735-741.
- SCHWARTZ, J., STINSON, F. & PARKER, R 1972. "The passage of tritiated bacterial endotoxin across intact gingival crevicular epithelium. *Journal of Periodontology* 43, 270-276.
- SEYMOUR RA, THOMASON JM, ELLIS JS. "The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth". *J Clin Periodontol* 1996; 23:165-175. Munksgaard, 1976.
- SEYMOUR, R.A., SMITH, D.G. & TURNBULL, D.N. 1985. "The effects of phenytoin and sodium valporate on the periodontal health of adult epileptic patients". *Journal of Clinical Periodontology*. 12, 413-419.
- SEYMOUR, R.A. 1991. "Calcium channel blockers and gingival overgrowth". *British Dental Journal* 170, 376-379.
- SHAFER W.G. "Cell-stimulating effects of diphenylhydantoin sodium in tissue cultures". *J Dent Res* 40: 1680, 1961.
- SHAKIR S, Al-Ubaidy, "Effect of phenytoin on mitotic activity of gingival tissue and cultured fibroblasts". *J Periodontol Volume 52 Number 12, December 1981*.
- SILNESS, P., AND LOE, H.: "Periodontal Disease in pregnancy". *Acta Odontol Scand* 22: 121, 1964.
- SORRELL, T.C, FORBES, L.J., BURNES, F.R. & RISCHBIETH, R.H.C. 1971 "Depression of immunological function in patient treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin)". *Lancet* ii, 1233-1235.
- STAPLE. P.H, And Reed M.J. "Diphenylhydantoin gingival hyperplasia: prevention by inhibition of dental plaque deposition. *J Dent Res* 55: Abs 799, 261, 1976.
- STEINBERG. A.D.: "Periodontal evaluation and treatment consideration with the handicapped patient". NOVAK, A. (ed), *Dentistry For The Handicapped*, pp. 302-328, St. Louis, Mosby co., 1976.
- STEINBERG A. "Phenytoin penetration through sulcular tissues and its possible relationship to phenytoin-induced gingival overgrowth. In: Hassell TM, Johnson MC, Dudley KH, eds. *Phenytoin -*

induced tetralogy and gingival pathology. New York: Raven Press, 1980; 179-187.

- STEPHEN J, Marraw, DDS, PHILLIP J Sheridan DDS. "Medically Induced Gingival Hiperplasia " Mayo Clin Proc, December 1998, Vol 73 (1196-1199).

- STEVEN C, Steinberg, ARNOLD D. Steinberg, "Phenytoin-induced gingival overgrowth control in severely retarded children" J Periodontol, July 1982 Vol 53 Number 7 . 429-433.

- SUTHERLAND , Jhon M, EADIE, Mervin J., " Epilepsia", (Diagnóstico y tratamiento). Editorial El Manual Moderno, Segunda edición S.A, Mexico D.F. 1982, Pag. 1-158.

- TOMASON, J.M., SEYMOUR, R.A. & RAW LINS, M.D. 1992. "Incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients in general medical practice. Community Dentistry and Oral Epidemiology". 20,288-291.

-VOGEL, R, FINK, R., SCHNEIDER, L., FRANK, O. & BACKER, H. 1976. "The effects of folic acid gingival health. Journal of Periodontology 47, 667-668.

- VOGEL , R.I 1977. "Gingival hyperplasia and folic acid deficiency from anticonvulsivant therapy: a therapy: a theoretical relationship". Journal of theoretical biology 67, 269-278.

- VOGEL , R.I & DEASY, M. 1978. "The effect of folic acid on experimentally produced gingivitis. Journal of Preventive Dentistry 5, 30-32.

-VOGEL R., FINK, R., FRANK, O. & BAKER, H. 1978. "The effect of topical application of folic acid on gingival health. Journal of Oral Medicine 33, 20-22.

- VOGEL. R.I. " Relationship of folic acid to phenytoin-induced gingival overgrowth . T.M. Hassell , M.C. Jonnston , and K.H Dudley (Eds), Phenytoin-induced teratology and gingival pathogy, pp 163-178. New York , Raven Press, 1980.

- WINSTON W.L. Chee, "Phenytoin hiperplasia occurring in relation to titanium implants: A clinical report". J Oral Maxilo.

-WRANA , J.L., SODEK, J., BER, R.L. & BELLOWS, C.G. 1986. "The effects of platelet derived transforming growth factir B on normal human diploid gingival fibroblasts". European Journal of Biochemistry 159, 69-76.1994.